

KANSERLİ ÇOCUKTA TROMBOZA YAKLAŞIM

PROF DR HİLMİ APAK
HILMIAPAK@GMAIL.COM

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
PEDIATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI

SIKLIK

- KANAMALAR KADAR SIK DEĞİL

VENÖZ TROMBOZUN ÖNEMİ

- MORTALİTE:
 - VENÖZ TROMBOZ OLAN ÇOCUKLARIN ORTALAMA % 16 SI ÖLÜR.
- MORBİDİTE:
 - TEKRARLAYAN TROMBOEMBOLİ % 8,1
 - POSTFLEBİK SENDROM %12,4
 - SEREBRAL SİNOVENÖZ TROMBOZ GEÇİREN ÇOCUKLARIN YAKLAŞIK ÜÇTE BİRİKALICI NÖROLOJİK HASAR İLE YAŞARLAR.

EPIDEMIOLOJİ (SAĞLIKLI İNSANLAR)

- INSIDENS
 - 0,7 – 1,9 /100.000 ÇOCUK
 - 0,51 / 10.000 YENİDOĞAN
- 1-2/ 1000 ERİŞKİN
- HER 100 KİŞİDEN 2-5 İ HAYATINDA EN AZ BİR KERE TROMBOZ

ERİŞKİN – ÇOCUK TROMBOZU

- ERİŐKİNLERE GÖRE DAHA NADİR
- ERİŐKİNLERDEKİ TROMBOZLARIN %40'ININ NEDENİ ??? ÇOCUKLARDA % 80 NEDENİ BELİRLİ
- ÇOCUKLARDA HİPERTANSİYON, DİABET, SİGARA GİBİ NEDENLER YOK/DAHA AZ
- ERİŞKİN ALT EKSTREMİTE,
- ÇOCUK ALT-ÜST EKS.

YENİDOĞANDA TROMBOZ

KOAGÜLASYON SİSTEMİ İMMATÜRDÜR

- ANTİKOAGULAN MEKANİZMA AT, PROTEİN C PROTEİN S DÜŞÜK.
- FİBRİROLİTİK AKTİVİTE (PLAZMİNOJEN)SÜT ÇOCUKLARINDA AZALMIŞTIR.

TROMBOZ İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ (1)

- KATETER
- HİPERVİSKOZİTE (DEHİDRATASYON, POLİSİTEMI)
- CERRAHİ UYGULAMA, TRAVMA
- ENFEKSİYON (HIV, SUÇIÇEĞİ, SÜPÜRATİF TROMBOFİLEBİT)
- OTOİMMUN HASTALIKLAR :
 - SLE LUPUS ANTİKOAGULANI
 - ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU,
 - İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI,
 - BEHÇET HASTALIĞI,
 - DİABETES MELLİTUS

TROMBOZ İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ (2)

- RENAL HASTALIKLAR (NEFROTİK SENDROM, KBY)
- KONJENİTAL KALP HASTALIĞI
- MALİGNİTE
- KEMOTERAPİ (L-ASPARAGİNAZ, PREDNİSOLON)
- KARACİĞER HASTALIĞI
- TALASEMİDE (İNTERMEDİA) POSTSPLENEKTOMİ
- ORAK HÜCRELİ ANEMİ
- AKTİVE PROT-C KONST(APCC), PROT-C KONST (PCC) UYGULAMASI

HEREDİTER PROTROMBOTİK HASTALIKLAR

- 20 YAŞLARIN SONLARI VE 30 LU YAŞLAR
- ADOLESANDA DA GÖRÜLEBİLİR
 - SPOR YARALANMALARI
 - SİGARA İÇME
 - ORAL KONTRASEPTİFLER
 - HAMİLELİK

HEREDİTER TROMBOZ

DÜŞÜNDÜREN OLAYLAR:

- NEDENİ ANLAŞILAMAYAN TROMBOZ
- POZİTİF AİLE ÖYKÜSÜ
- TEKRARLAYAN TROMBOZ
- ALIŞILMADIK YERLERDE TROMBOZ

HEREDİTER TROMBOZ

- RISK FAKTÖRLER OLMADAN TEK BAŞINA EKSİKLİK ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NADİREN BELİRTİ VERİR.
- SPONTAN TROMBOZ VARSA DÜŞÜNÜLMELİDİR.
- AİLE ÖYKÜSÜ ÖNEMLİ

ENFEKSİYONDA ARTANLAR

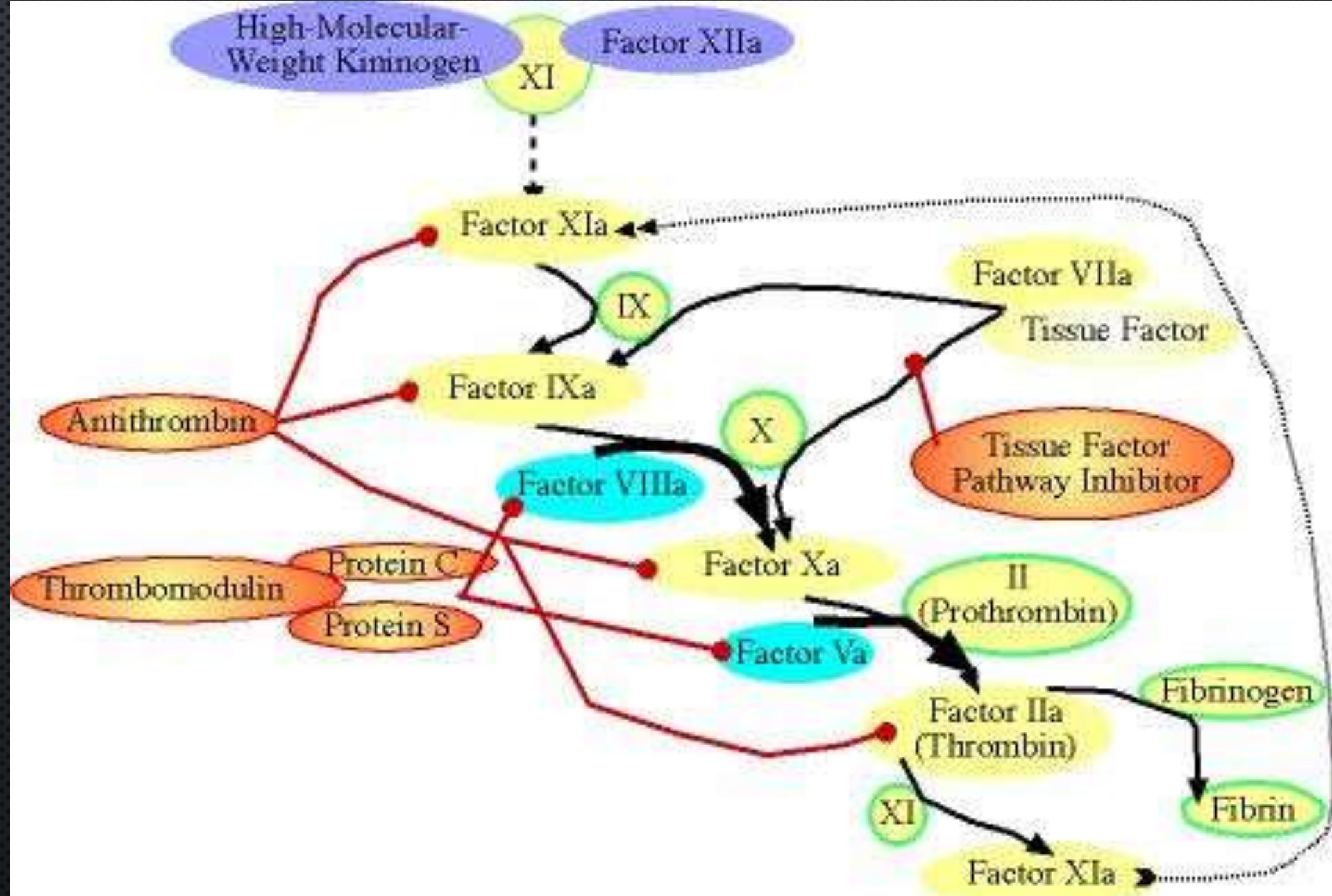
- vWF ARTAR
- FAKTÖR VIII ARTAR
- PAI-1 ARTAR
- C4BP ARTAR

ENFEKSİYONDA AZALANLAR

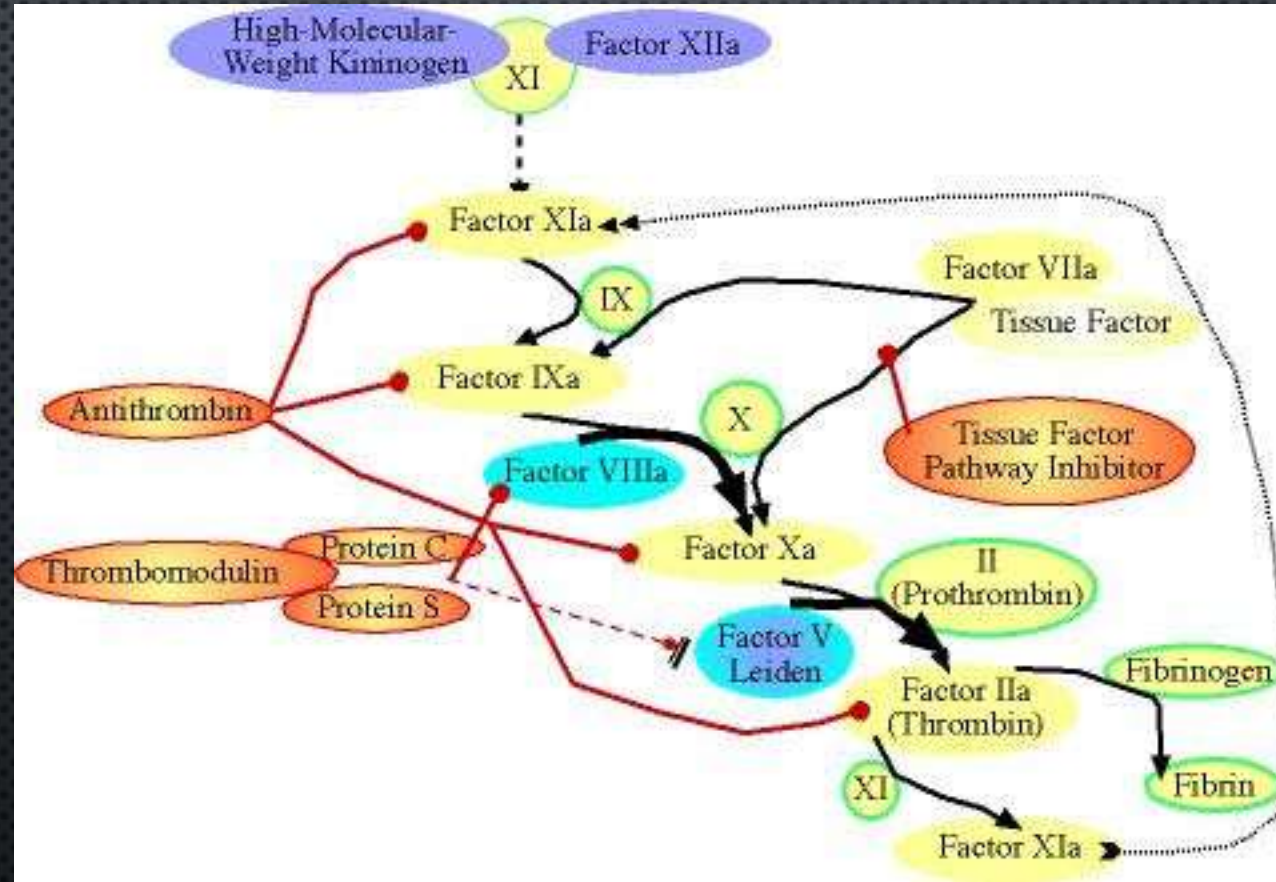
- ALB. AZALIR
- PROT- C AZALIR
- PROT- S AZALIR

HEREDİTER EN SIK NEDENLER

- FAKTÖR V LEİDEN MUTASYONU
- PROT-C, PROT-S EKSİKLİĞİ
- AT EKSİKLİĞİ
- PROTROMBİN 20210 A MUTASYONU
- HİPERHOMOSİSTEİNEMİ
- FAKTOR VIII YÜKSEKLİĞİ
- ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR



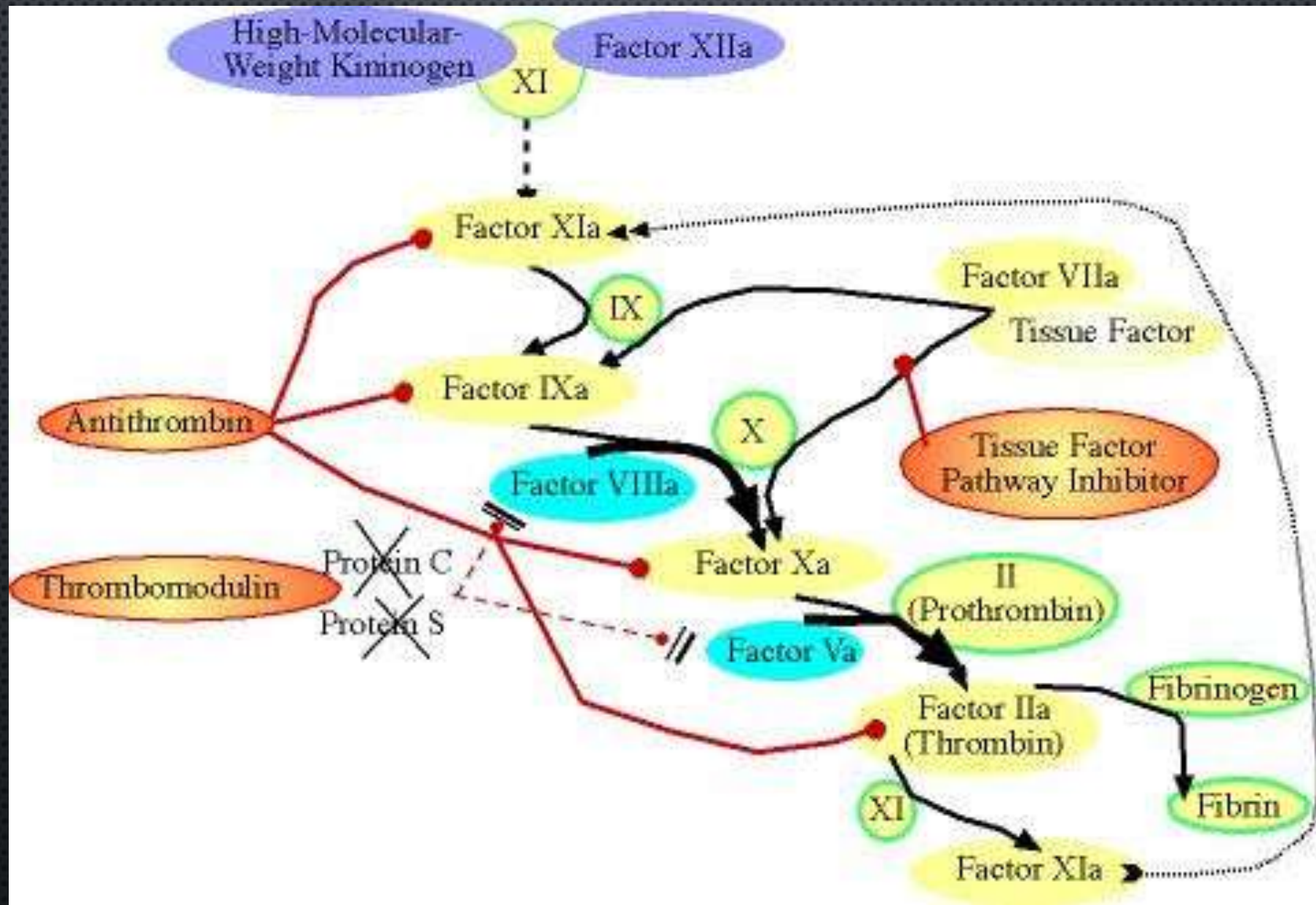
FACTOR V LEIDEN



Thrombophilic Status	Relative Risk of Venous Thrombosis
Normal	1
Oral contraceptive (OCP) use	4
Factor V Leiden, heterozygous	5 to 7
Factor V Leiden, heterozygous + OCP	30 to 35
Factor V Leiden, homozygous	80
Factor V Leiden, homozygous + OCP	???
Prothrombin Gene Mutation, heterozygous	>100
Prothrombin Gene Mutation, homozygous	3
Prothrombin Gene Mutation, heterozygous + OCP	???
Protein C deficiency, heterozygous	Also possible risk of arterial thrombosis
Protein C deficiency, homozygous	16
	7
	Severe thrombosis at birth

PROTEİN C EKSİKLİĞİ

- VENÖZ TROMBOEMBOLİ (ARTERYEL OLMAZ)
- İKİ TÜR MUTASYON ETKİSİ:
 - TİP1: KANTİTATİF- MİKTARI AZ VEYA KISA PLAZMA ÖMRÜ
 - TİP2: DİĞER MOLEKÜLLERLE İNTERAKSİYON BOZUK
- HETEROZİGOT
- HOMOZİGOT: PURPURA FULMİNANS



PROT C HOMOZİGOT PURPURA FULMINANS



PROT C HOMOZİGOT PURPURA FULMINANS



PROTEİN S EKSİKLİĞİ

- YAPIMI K VİTAMİNİNE BAĞLI BİR ANTIKOAGULAN
- PROTEİN C NİN KOFAKTÖRÜ
- İKİSİ BİRLİKTE :
 - F Va VE F VIIIa PROTEOLİZİ YAPARLAR
- PLAZMADA SERBEST VE BAĞLI İKİ FORMU VAR. (SERBEST OLAN AKTİF)

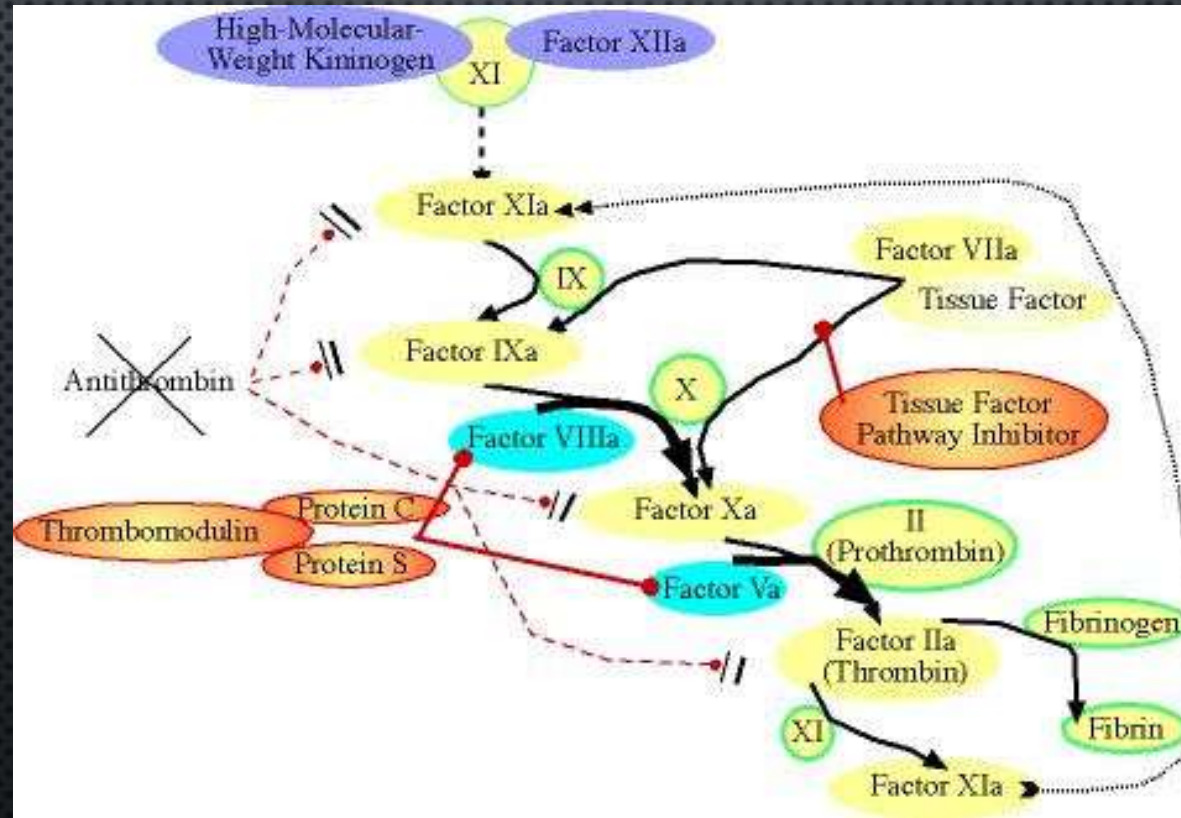
PROTEİN S EKSİKLİĞİ

- **KONJENİTAL**
ÜÇ TİPİ VAR:
 1. **PROTEİN S AKTİVİTESİ VE SEVİYESİ AZALMIŞ**
 2. **SERUM SEVİYESİ NORMAL, AKTİVİTE AZALMIŞ**
 3. **SADECE SERBEST PROT S AZALMIŞ AKTİVİTE AZALMIŞ**
- **EDİNSEL**
 - **K VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ (KANAMA DA OLUR)**
 - **WARFARİN TEDAVİSİ(KANAMA DA OLUR)**
 - **HAMİLELİK**
 - **SİSTEMİK SEKS HORMON TEDAVİSİ**
 - **HIV ENFEKSİYONU**

PROTEİN S EKSİKLİĞİ

- PROTEİN C VE AT3 GİBİ HAZIR PREPARAT YOK.
- TDP VERİLİR.

ANTITROMBİN III EKSİKLİĞİ



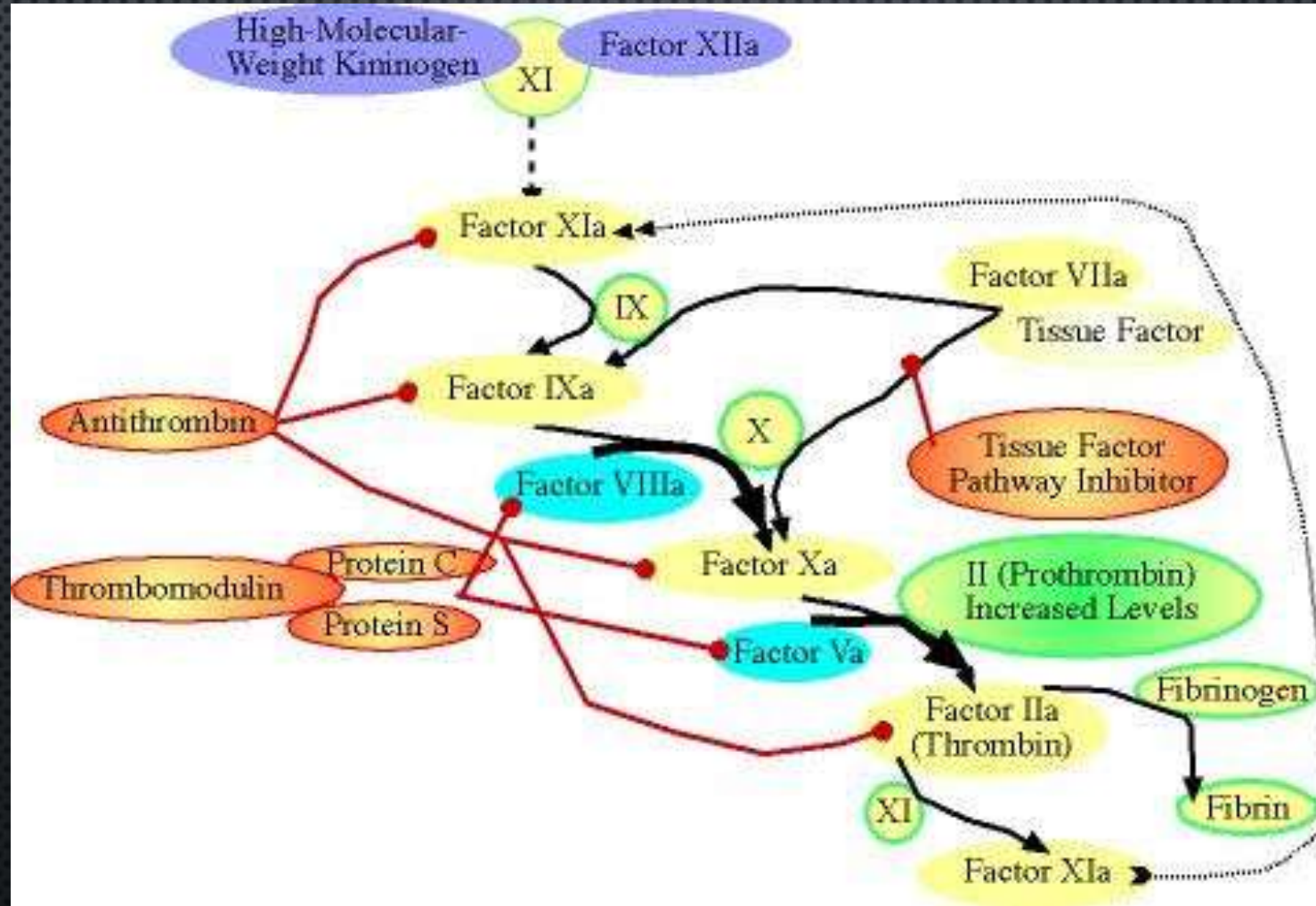
ANTİTROMBİN III EKSİKLİĞİ

- SADECE TROMBİNE (FII)ETKİLİ DEĞİL:
 - F X_A
 - F IX_A
 - X II_A
 - X I_A
 - F VII_A+DOKU FAKTÖRÜ KOMPLEKSİ
- TEK BAŞINA ZAYIF ETKİLİ ANTİKOAGULAN
- AT3+ HEPARİN GÜÇLÜ ETKİ

ANTİTROMBİN III EKSİKLİĞİ

- TİP 1: KANTİTATİF EKSİKLİK
- TİP 2: MİKTAR YETERLİ AMA FONKSİYON YOK
- HOMOZİGOT TİP 1: IN UTERO MORT FETALE
- HOMOZİGOT TİP 2: ARTERYEL TROMBOZ DA YAPAR
 - YÜKSEK TANSİYON
 - SİGARA
 - HİPERLİPİDEMI
 - OBEZİTE
 - AKTİVİTESİ DÜŞÜK YAŞANTI

PROTROMBIN GEN MUTASYONU



PROTROMBİN GEN MUTASYONU 20210

- ARTERİYEL TROMBOZ DA YAPAR
- İNME (STROKE) KALP KRİZİ
 - SİGARA
 - HİPERTANSİYON
 - HİPERLİPİDEMİ
 - OBEZİTE
 - SEDANter YAŞAM
- KANDA TROMBİN SEVİYESİ ARTAR. SAATLİ BOMBA (SPRINGBOARD ETKİSİ)















VENA KAVA SUPERİOR TROMBOZU
BEHÇET HASTALIĞI



ONKOLOJİ HASTALARINDA DURUM NEDİR?

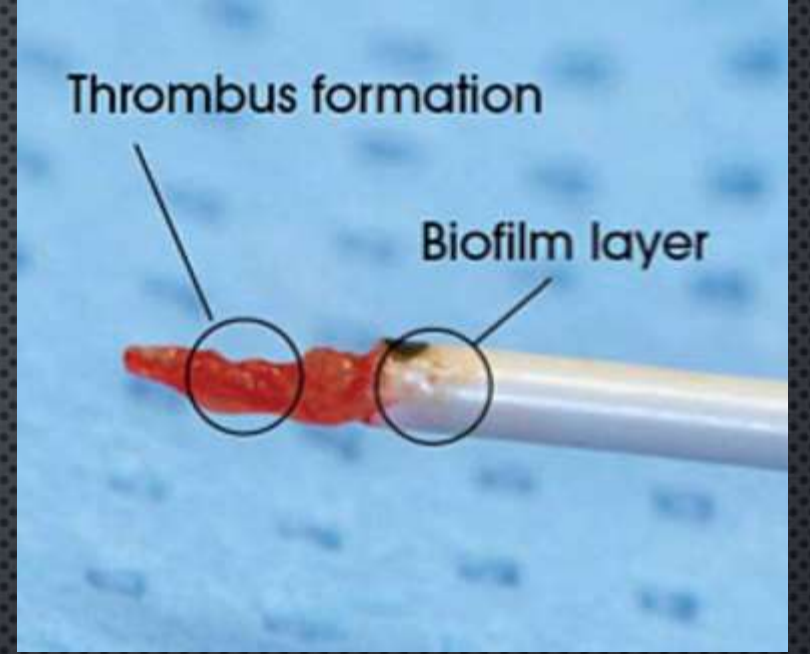
- EN SIK
 - İLİOFEMORAL SİSTEM
 - SÜPERİOR VENA CAVA
 - SUBKLAVYEN VEN
- ARTERİYEL TROMBOZ DA OLUR

RİSK FAKTÖRLERİ

- DİK
- HEREDİTER FAKTÖRLER
- ALL
- L-ASPARAGİNAZ
- KATETER
 - EN SIK ENFEKSİYON
 - TIKANMA
 - POSTFLEBİTİK SENDROM
 - DVT

KATETER

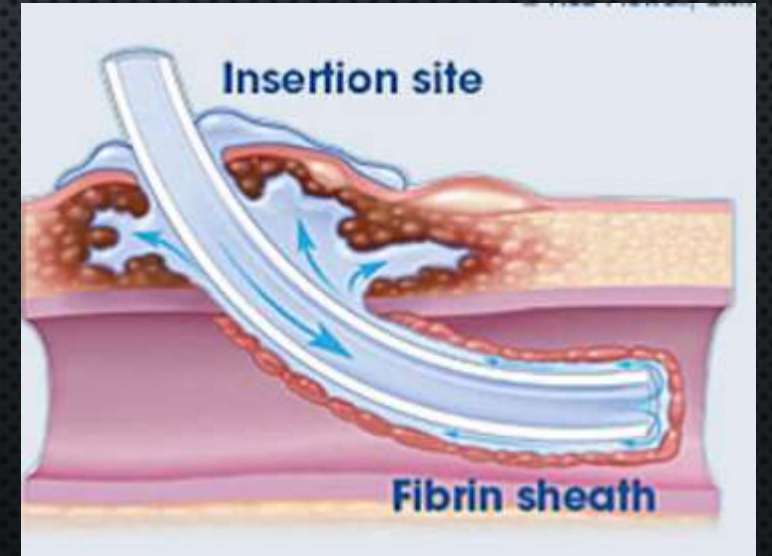
- TROMBOZ KATETERLERİN DİSFONKSİYONUNUN EN ÖNEMLİ NEDENİ
- İNTRALÜMİNAL PIHTI
- FİBRİN KILIFI
- PIHTI ARTIĞI



FİBRİN KILIFI (FIBRIN SHEET)



- ÇEVRESEL FİBRİN BİRİKİMİ (HEMEN HEMEN BÜTÜN KATETERLERDE OLUR (%78-87))
 - 24 SAATTE OLUŞABİLİR
 - KATETERDEN İNFUZYON OLABİLİR AMA ASPİRASYON OLMAZ
 - KATETER ETRAFINDAN SIVI SIZABİLİR
 - İNFUZYON SIRASINDA AĞRI OLABİLİR
- FLEBOGRAFI, VENOGRAFI, ÇIKARTILAN KATETER
- ZAMANLA KOKLAR KOLONİZE OLUR
- DVT OLUŞACAK ANLAMINA GELMEZ



İNTRALÜMİNAL TROMBOZ

- HEM KAN ALINAMAZ HEM SIVI VERİLEMEZ
- 0,81 OLAY/1000 KATETER GÜNÜ
- %80-95 İNTRALÜMİNAL FİBRİNOLİTİK AJANLARA YANITLI
- ÜROKİNAZ
- STREPTOKİNAZ
- DOKU PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR (TPA)

KATETERİN BULUNDUĞU DAMARDA TROMBOZ (DERİN VEN TROMBOZU)

- ERİŞKİNLERDE %12-74
- ÇOĞUNLUKLA ASEPTOMATİK (%71)
- SEMPTOMLAR:
 - EKSTREMİTEDE ŞİŞME VE AĞRI
 - BAŞAĞRISI
 - HİS KAYBI
 - ERİTEM
 - VENÖZ DİSTANSİYON
 - ÇENE AĞRISI
- VENOGRAFİ ÇALIŞMALARI:
 - %64: 8 GÜN İÇİNDE
 - %68: 30 GÜN İÇİNDE

POST FLEBİTİK SENDROM (%15-35)

- KATETER ÇIKTIĞI HALDE TROMBÜS DEVAM EDER
- %30 TOTAL TIKANMA
- UZUN VADELİ ÇALIŞMA YOK

PULMONER EMBOLİ

- ÜST EKSTEREMİTEDE TROMBÜS SONRASI %6, %5, %3, %14
- VENTİLASYON/PEFÜZYON ÖLÇÜMÜ %20, %15, %7, %30 v/Q UYGUNSUZLUĞU (=PE)

TROMBOLİTİK TEDAVİ

- ÜROKİNAZ 5000u/CC X KATETER VOLÜMÜ
 - 30 DAKİKA
 - ASPİRASYON
 - 40000 UI/SAAT/LÜMEN/ 3 SAAT
- TPA
 - 2MG
 - 30 DAKİKA VE ASPİRASYON
 - BAŞARILI OLMAZSA 90 DAKİKA BEKLE VE ASPİRASYON
 - BAŞARILI OLMAZSA TEKRAR



Streptokinaz: Yüksek antijenite, düşük fibrin afinitesi...FDA kateter trombozu için kullanımını pek önermiyor.

Urokinaz: pulmoner tromboembolide daha yaygın kullanım, temini ve kullanımı azaldı

Retepase: AMI tedavisinde , buzdolabında saklanmalı
Alteplase, tPA: yüksek fibrin duyarlılığı, kateter disfonksiyonunda tek FDA onaylı ajan , tek kullanımlık flakonları mevcut, antijenitesi oldukça az

Alteplase, Retepase, Tenecteplase

HEREDİTER FAKTÖRLER

- %63 HEREDİTER EKSİKLİK TESPİT EDİLMİŞ
 - ÇOĞUNLUĞU HETEROZİGOT
 - GENELLİKLE AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL)

- PEDIATRİK ALL TROMBOEMBOLİZM %1,1-%36,7
- GERÇEK SIKLIK DAHA FAZLA ÇÜNKÜ ÖNEMSENMEYEBİLİYOR
- ASPARAGİNAZ ALAN ALL LI ÇOCUKLARDA PROFİLAKTİK ANTİTROMBIN REPLASMAN ÇALIŞMASI (PARKAA) İNDÜKSİYONDAN SONRA %36,7 (PROSPEKTİF ÇALIŞMA) %5'i SEMPTOMATİK
- EN SIK İNİSİYAL REMİSYON İNDÜKSİYON FAZI
- NADİREN TEDAVİ ÖNCESİ

ALL %97 VENÖZ, %3 ARTERİYEL

- EN SIK MSS (%54)
 - SEREBRAL SİNOVENÖZ
 - SEREBRAL PARENKİMAL
 - HER İKİSİ DE
- DERİN VEN TROMBOZU
- PULMONER EMBOLİ

- MORTALİTE %0-4,8
- MSS TROMBOZU SONRASI NÖROLOJİK DEFİSİT %0-%15-%20
- NÖROKOGNİTİF PROGNOZ ?

ALL, RİSK FAKTÖRLERİ

- DAHA BÜYÜK ÇOCUKLARDA SIK (>10 YAŞ)
- HRG ALL (%10 vs %2)
- CİNSİYET FARKI YOK
- SANTRAL KATETER RİSK FAKTÖRÜ (%50 SINDE VAR)
- HEREDİTER FAKTÖRLER: (BFM ÇALIŞMALARI)
 - %11 SEMPTOMATİK T.E.=> %46,5 HEREDİTER PROTROMBOTİK DURUM VS %2,2
 - EN SIK PROT C, PROT S AT3 EKSİKLİĞİ
- **PARKAA** ÇALIŞMASINDA FARK GÖRÜLMEMİŞ. (BU ÇALIŞMADA ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR OLAN 8 HASTADAN 4 ÜNDE T.E.)

L ASPARAGİNAZ

- ASPARAGİN'İN ASPARTİK ASİT+AMONYAK A HİDROLİZİNE KATALİZÖR
 - KARACİĞER PROTEİN SENTEZİ TÜKENİR
 - ✓ AT, FİBRİNOJEN, PLAZMİNOJEN, PROTEİN C PROTEİN S AZALIR
- ASLINDA HEM TROMBOZ HEM DE KANAMA OLABİLİR, AMA TROMBOZ DAHA SIKTIR.

E. COLİ ASP / ERWINIA CHRYSANTEMİ ASP / PEG-ASP

- 10.000UI>6000UI
- <9 GÜN DAHA SEYREK
- MARKA ÖNEMLİ DEĞİL
- İM / İV FARK YOK
- T.E SONRASI L-ASP HEPARİN PROFİLAKSİSİ İLE KULLANILMIŞ (%73)
(T.E KOMPLEKS BİR OLAYDIR SADECE L-ASP BAĞLI DEĞİL)

- PEG-ASP + DEKSAMETAZON/PRED VEYA +SANTRAL VENÖZ KATETER DAHA RİSKLİ (8-10x) (%11,6 vs %2,5)
 - STEROID PROTROMBIN ARTTIRIR
 - FAKTOR VIII ARTAR
 - VWF ARTAR
 - PAI-1 ARTAR
 - AT-3 ARTAR
 - PRED < DEXA %1,8 vs %10,4

SAF PROTROMBIN İLE PROFİLAKSİ?

PARKAA ÇALIŞMASI (=P_{ROPHYLACTIC} A_{NTITHROMBIN}

R_{EPLACEMENT} IN K_{IDS} WITH A_{LL} T_{REATED} WITH A_{SPARAGINASE})

- RANDOMIZE ÇALIŞMA
- PROFİLAKSİ İLE FARK VAR AMA ANLAMSIZ..
- ÖNERİLMEZ

L-ASP BAĞLI SEREBRAL TROMBOZDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- ANTITROMBIN PLAZMINOJEN ÖLÇÜMÜ VE DESTEĞİ (POOLED VE RECOMBINANT İLE) 1 B
- CRYOPRECIPITATE İLE FIBRINOGEN > 150 MG/DL TUTMAK 1C
- HEPARIN İLE ANTIKOAGÜLASYON 1C
- İYİLEŞTİKTEN SONRA L-ASP İLE DEVAM 1B
- ANTITHROMBIN PROFILAKSİSİ GEREKSİZDİR 2C

Level	Type of evidence
1A	Systematic review (with homogeneity) of RCTs
1B	Individual RCT (with narrow confidence intervals)
1C	All or none study
2A	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies
2B	Individual Cohort study (including low quality RCT, e.g. <80% follow-up)
2C	"Outcomes" research, Ecological studies
3A	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
3B	Individual Case-control study
4	Case series (and poor quality cohort and case-control study)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal or based on physiology bench research or "first principles"

^{*}From the Centre for Evidence-Based Medicine, <http://www.cebm.net>.

Öneri Değerleri

- A** tutarlı 1. düzey çalışmalar
- B** tutarlı 2 ya da 3. düzey çalışmalar veya 1. düzey çalışmalardan hesaplanarak elde edilen sonuçlar
- C** 4. düzey çalışmalar veya 2 ya da 3.düzyey çalışmalardan hesaplanarak elde edilen sonuçlar
- D** 5.düzyey çalışmalar veya herhangi bir düzeyde tutarlılığı, güvenilirliği şüpheli çalışmalar

Grade Practice Recommendations^{*}

Grade	Descriptor	Qualifying Evidence
A	Strong recommendation	Level I evidence or consistent findings from multiple studies of levels II, III, or IV
B	Recommendation	Levels II, III, or IV evidence and findings are generally consistent
C	Option	Levels II, III, or IV evidence, but findings are inconsistent
D	Option	Level V evidence: little or no systematic empirical evidence

DİĞER MALİGN HASTALIKLARDA TROMBOEMBOLİ %16

- SIK OLANLAR
 - LENFOMA HODGKIN NON-HODGKIN
 - (ÖZ. MEDIASİNAL(%18vs%0))
 - L-ASP FARK YOK (AMA ERİŞKİNLERDE L-ASP RİSKLİ)
 - TEKRARLAMA %40
 - KATETER DİSFONKSİYONU RİSKİ ARTTIRIYOR
 - SARKOMA
- ÇOK NADİR
 - BEYİN TÜMÖRLERİ %0,6 – 2,8 (KATETER İLİŞKİLİ)
 - (ERİŞKİN %20 , PERİOPERTİF)

RISK

- PULMONER HASTALIK
- METASTAZLI HASTALIK
- BÜYÜK YAŞ
- EWING SARKOM
- TROMBOFİLİ
- DAHA ÖNCE TROMBOEMBOLİ
- MEDIASTİNAL TUTULUM
- SEPSİS
- CERRAHİ
- İMMOBİLİZE HASTA

SÜPERİOR VENA CAVA SENDROMU

- TEDAVİ ÖNERİLERİ
- YATAĞI VE BAŞ KISMINI YÜKSELT 1C
- ÜST EKSTREMİTEDEKİ İV YOLLARI ALT EKSTREMİTEYE TAŞI 2C
- FUROSEMİD VER 2C
- TROMBOZ İLE İLİŞKİLİ OLDUĞUNU DÜŞÜNDÜĞÜN KATETERİ ÇIKART 1C
- GENEL ANESTEZİDEN MÜMKÜNSE KAÇIN 1B
- BİYOPSİ ÖNCESİ KORTİZON KULLANABİLİRSİN 2C
- BİYOPSİ ÖNCESİ RADYOTERAPİ İLE TÜMÖRÜ KÜÇÜLTEBİLİRSİN 2C

TESTLER

- 1.BASAMAK TESTLER

- TAM KAN SAYIMI, PER. YAYMA, AKŞ,LİPİDLER
- ANTİTROMBIN, PROT-C, PROT-S VE SERBEST PROT-S DÜZEYLERİ
- FACTOR V LEİDENAKT PROT-C REZİSTANSI
- PROTROMBİN 20210 GEN ARAŞTIRMASI (POORT)
- 12 SAATLİK AÇLIK HOMOSİSTEİN DÜZEYİ
- FVIII AKTİVİTESİ
- LUPUS ANTİLOAGÜLANLARI VE ANTİKARDİYOLİPİN AK
- HB ELEKTROFOREZİ, ORAK H.ANEMİ

2. BASAMAK TESTLER:

- LIPOPROTEİN (A)
- PLASMINOJEN AKTİVİTESİ
- FİBRİNOJEN
- PNH
- FXII, XI, IX, VII, vWF
- SPONTAN TROMB. AGREG.
- HEPARİN KOFAKT.-II
- T-PA
- PAI-1
- DFYI
- TROMBOMODULİN
- MTHFR ?
- ÖGLOBİN LİZİS ZAMANI

D-DİMER

- FİBRİNİN PLAZMİNLE PARÇALANMASI İLE OLUŞAN FYÜ
- OLAYIN FİBRİN OLUŞUMUNA KADAR GERÇEKLEŞTİĞİNE İŞARET
- AKUT TROMBOZDA D-DİMER ARTMALIDIR
- D-DİMER YÜKSEK DEĞİLSE TROMBOZ TANISI ŞÜPHELİDİR
- KANAMA, POSTOP, MALİNİTE VE SEPSİSTE D-DİMER ARTAR.
- TROMBOZA ÖZGÜ DEĞİL AMA (-) İSE TANIDAN UZAKLAŞ (NEGATİF PREDİKTİF)
- <NORMALDE 0,5 ALTINDA OLMALI

PARKAA ÇALIŞMASINDAN ÖĞRENİLENLER

- VENA CAVA SUPERIOR VE PROKSİMAL SUBKLAVYAN TROMBOZDA
 - USG FAYDASI %20 (DÜŞÜK)
 - VENOGRAFİ DAHA İYİ
- VENOGRAFİ İNTERNAL JUGULER TROMBOZDA İYİ DEĞİL.
- MR/MR ANJİO, BT MSS TROMBOZUNDA SEÇİLMELİ
- EKOKARDİYOĞRAFİ PROKSİMAL SVC VE KARDİYAK TROMBOZDA TERCİH EDİLMELİ
- YÜKSEL REZOLUSYONLU SPRAL BT VEYA VENTİLASYON/PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ=PULMONER EMBOLİDE TERCİH EDİLMELİ

Klinik Senaryo	Öneriler	Kanıt düzeyi
PRİMER PROFİLAKSİ	ÖNERİLMEZ (LMWH, warfarin, TDP)	1B
	PIHTILAŞMA TESTLERİ RUTİN YAPILMAZ	2C
	BİLİNEN T.E RİSK FAKTÖRÜ OLANLARDA TARAMA YAPILIR	2C
KATETERE BAĞLI OLMAYAN TE	TROMBOFİLİ TARAMASI	2C
TROMBOEMBOLİ VARSA	LMWH	2B
	İPA İLE TROMBOLİZ VEYA TROMBEKTOMİ(SADECE HAYATI VE EKSTREMİTEYİ TEHDİT EDEN TROMBOZLAR	2B
	WARFARİN TAVSİYE EDİLMEZ AMA UZUN SÜRELİ DÜŞÜNÜLEBİLİR	2B
SEREBRAL SİNÖVENÖZ TROMBOZ	EN AZ ÜÇ AY VEYA ALTA YATAN FAKTÖR DÜZELİNCEYE KADAR	2C
	ASPARAGİNAZ TEDAVİSİNİ DURDUR	2C
	ANTİKOAGÜLASYONDAN 3-5 GÜN SONRA CVK ÇIKART (EĞER ÇALIŞMIYORSA)	1B
TROMBOSİTOPENİ+ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ	ÇALIŞIYORSA ANTİKOAGÜLASYON İLE DEVAM ET	2C
	ANTİKOAGÜLAN EN AZ 3 AY DEVAM ET	1B
	DEVAM EDEN TIKANIKLIK VEYA BELİRTİ DURUMUNDA 3 AY DAHA UZAT	2C
LP VE ANTİKOAGULAN	DEVAM EDEN L-ASPARAGİNAZ = ANTİKOAGÜLAN KULLAN	2C
	BAŞLANGIÇTA TR. 20-50BİN ARASI TUT	2C
	DAHA SONRA TROMBOSİT SEVİYESİ 20-50BİN	2C
	LMWH 24 SAAT ÖNCE KESİLİR 12 SAAT SONRA BAŞLANIR	1C

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

How to cite the Levels of Evidence Table

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

UZUN SÜRELİ ANTİKOAGULAN TEDAVİ

- %3 MAJÖR KANAMA
 - BUNLARIN %20 Sİ FATAL