

BÜYÜK KARIN AMELİYATLARINDAN SONRA
TROMBOEMBOLİK PROFİLAKSİ

THROMBOEMBOLIC PROPHYLAXIS AFTER MAJOR ABDOMINAL SURGERY

Dr. Fehmi ÇELEBİ , Dr. Ahmet A. BALIK , Dr. M. İlhan YILDIRGAN,
Dr. Mahmut BAŞOĞLU , Dr. Hatip ADIGÜZEL, Dr. Durkaya ÖREN,

ÖZET: Amaç: Büyük cerrahi işlem geçirmiş hastaların da tromboemboli profilaksisinde kullanılan yöntemlerin etkinliklerini karşılaştırmak.

Hastalar ve Metod: Atatürk Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Eylül 1998 ile Eylül 1999 tarihleri arasında elektif koşullarda büyük ameliyat geçiren hastalar randomize edilerek üç gruba ayrıldı. Grup 1'deki hastalara varis çorabı giydirildi. Grup 2'deki hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) olan nadroparine calcium 0,3 ml 2850 IU AXa (Fraxiparine®) subkutan uygulandı. Grup 3'deki hastalara LMWH+ çorap kombinasyonu uygulandı. Bütün hastalara preoperatif dönemde ve klinik yakınması yoksa postoperatif 7. günde doppler sonografi ile alt ekstremitte venleri kontrol edildi. Pulmoner emboli (PE) şüphesi olan hastalara akciğer perfüzyon sintigrafisi yapıldı.

Bulgular: Grup 1, 2 ve 3'deki hastalar sırasıyla 91, 91 ve 92 hastadan oluşmaktaydı. Her üç grupta yaş ortalaması sırasıyla $57,25 \pm 13,12$; $54,53 \pm 13,54$ ve $53,65 \pm 13,28$ idi. Cinsiyet dağılımı E/K sırasıyla 51/38, 56/35 ve 62/30 idi. Risk faktörü taşıyan hasta sayısı gruplara göre sırayla 27, 26 ve 37 idi. Postoperatif 7. günde yapılan doppler ultrasonografide grup 1'de 10, grup 2'de 8 ve grup 3'de 3 hastada derin ven trombozu (DVT) saptandı. Postoperatif dönemde grup 1'de 6, grup 2 ve 3'de birer hastada yapılan akciğer perfüzyon sintigrafisinde PE ile uyumlu bulgular saptandı. Gruplardaki hastaların yaralarında hematoma sırasıyla 1, 8 ve 3 iken karına konan drenajdan kanama 0, 2 ve 1 hastada gelişti. Grup 1'de 4 ve grup 2'de 2 olmak üzere toplam 6 (%2,2) hasta postoperatif dönemde tedavisi devam etmekteydi. İstatistiksel olarak postoperatif PE ve yarada hematoma grup 1 ile grup 2 arasında, postoperatif DVT ve PE gelişmesi grup 1 ile grup 3 arasında, risk faktörlerinde ise grup 2 ile grup 3 arasında fark vardı ($p < 0,05$). Grup 2 ile grup 3 arasında postoperatif DVT, PE ve yarada hematoma gelişmesi açısından sınırdan bir fark saptandı. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Ne tür profilaksi uygulanırsa uygulansın tromboembolik komplikasyonlar tamamen önlenememektedir. Çalışmamızda kombine profilaksinin daha etkili olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Derin ven trombozu, tromboemboli, profilaksi

SUMMARY: Purpose: To investigate the efficacy of prophylaxis modalities after major abdominal surgery. Patients and methods: Patients who underwent major abdominal surgery between October 1998 and October 1999 were randomly divided into 3 groups. The patients in Group 1 received compression stockings, in Group 2 0.3 ml low-molecular weight heparin (nadroparine calcium 0,3 ml, 2850 IU AXa LMWH) subcutaneously and in Group 3 compression stockings and 0.3 ml LMWH. All symptomless patients evaluated with low extremity deep venous doppler ultrasonography (DUSG), and patients who had pulmonary embolus (PE) suspicion evaluated with pulmonary scintigraphy.

Results: There were 91 patients in Group 1, 91 patients in Group 2 and 92 patients in Group 3. The mean age was 57.25 ± 13.12 , 54.53 ± 13.54 , and 53.65 ± 13.28 respectively. Male / female ratio was 51/38, 56/35 and 62/30, in Group 1, 2 and 3 respectively. Twentyseven patients in Group 1, 26 patients in Group 2 and 37 patients in Group 3 had risk factors. DUSG showed deep venous thrombosis (DVT) on the 7th postoperative day in 10 patients in Group 1, in 8 patients in Group 2 and in 3 patients in Group 3. Pulmonary scintigraphy showed PE suspicion in 6 patients in Group 1, 1 patient in Group 2 and 1 patients in Group 3. Wound hematoma and hemorrhage from abdominal drains were developed in 1/0,

8/2 and 3/1 patients in Groups 1, 2 and 3 respectively. Four patients in Group 1 and 2 patients in Group 2 died during the treatment (2.2%). Statistical analysis showed significant differences in PE and wound hematoma between Groups 1 and 2, in DVT and PE between Groups 1 and 3, in risk factors between

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Yazışma Adresi: Dr. Fehmi Çelebi
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
ERZURUM Telf: 0 442 316 63 33 / 2216 Fax: 0 442 316 63 40
E-mail: fcelebi@atauni.edu.tr

Groups 2 and 3 ($p < 0.05$). The differences in DVT and PE and hematoma between grup 2 and 3 were not significant. Conclusion: All treatment modalities could not prevent all thromboembolic complications. In our study combined treatment was the most effective one.

Key words: Deep venous thrombosis, thromboembolism, prophylaxis

GİRİŞ

Uzun süreli genel anestezi ve cerrahi işlemlerden sonra immobilizasyon uzadıkça bacakların derin venlerinde tromboz oluşum süreci başlayabilir(1). DVT daima emboli yapabileceği riski taşır ve bu da potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir durumdur(2,3). Ülkemizdeki durumu bilmemekle birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde cerrahi sonrası ve tıbbi tromboembolik hastalıklar yıllık hastanede yatışı gerektiren bir milyondan fazla insanı etkilemektedir(4). Buna bağlı oluşabilen PE birçok ameliyattan sonra önemli ölüm sebeplerinden birisidir(5).

DVT profilaksisi perioperatif hasta bakımının bir parçasıdır. Ameliyat olacak hastaların çoğuna mekanik veya farmakolojik profilaksi yapılması gerekir. Kompresyon çoraplarının (varis çorapları) önemli antitrombotik aktiviteleri olduğu için tromboembolik profilakside kullanılması önerilmektedir(6,7). Birçok çalışmada irdelenmiş olan LMWH'nin özellikle tek doz subkütan enjeksiyonların kullanılmasıyla kimyasal profilaksi oldukça basit hale gelmiştir(8-12). Çalışmaların bir çoğunda ameliyat sonrası venöz tromboemboli profilaksisi için LMWH ile standart heparin arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. LMWH'nin daha kolay kullanılabilmesi ve daha güvenilir olması genel cerrahi hastalarında tercih sebebi olmuştur(13-19). Son yıllarda kaval filtre PE'nin önlenmesi için kullanılmaya başlandı. Ancak rutin uygulamalar için bir çok prospektif çalışma gerektirmektedir(2,20). Düşük doz subkütan heparin, aralıklı pnömatik kompresyon ve kompresyon çorapları uygulamaları genel cerrahi hastalarında hayli etkili metodlardandır. Bütün metodlar tromboemboli riskini yaklaşık %70 azalttığı bildirilmektedir (1,5,21).

Bu çalışmayla tromboembolik olaylarda profilaksi için uygulanmakta olan yöntemlerden tek başına çorap, fraxiparine ve fraxiparine+çorap kombinasyonunu karşılaştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE METOD:

Atatürk Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda eylül 1998 ile eylül 1999 tarihleri arasında elektif koşullarda büyük ameliyat geçiren hastalar randomize edilerek üç gruba ayrıldı. Büyük karın ameliyatı, en az 6 gün hastanede kalmayı gerektiren 30 dakikadan daha fazla sürmesi beklenen ve genel anestezi altında uygulanan cerrahi işlem olarak tanımlanmaktadır. Tüm hastalar postoperatif 1. günde yatak içinde mobilize edilerek, alt ekstremitelere adalelerine sabah akşam masaj uygulandı. Hastalar daha sonra yatak dışında mobilize edildi. Grup

1'deki hastalara bundan başka varis çorabı giydirildi. Grup 2'deki hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin (Fraxiparine®, nadroparine calcique solution injectable (SC), Sanofi Winthrop - FRANCE) 0,3 ml' subkütan uygulandı. Grup 3'deki hastalara fraxiparine+çorap kombinasyonu uygulandı. Tüm uygulamalar preoperatif başlanarak postoperatif 7. güne kadar sürdürüldü. Bütün hastalara preoperatif dönemde ve klinik yakınması yoksa postoperatif 7. Günde doppler sonografi ile alt ekstremitelere derin ven kontrolü yapıldı. PE şüphesi olan hastalara akciğer perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Hastaların çalışma dışında tutulması na esas sebep heparine allerji, kanamaya eğilimin varlığı, gebelik ve koagülasyonu etkileyen ilaç kullanımının varlığıydı. Gruplar arası yaş karşılaştırmasında Student't testi, gruplar arası oran karşılaştırmasında Z testi kullanıldı.

BULGULAR:

Grup 1, 2 ve 3'deki hastalar sırasıyla 91, 91 ve 92 hastadan oluşmaktaydı. Her üç grupta yaş ortalaması sırasıyla $57,25 \pm 13,12$; $54,53 \pm 13,54$ ve $53,65 \pm 13,28$ idi. Her üç grupta cinsiyet dağılımı E/K sırasıyla 51/38, 56/35 ve 62/30 idi. Risk faktörü taşıyan hasta sayısı gruplara göre sırayla 27, 26 ve 37 idi (Tablo 1). Postoperatif 7. günde yapılan doppler ultrasonografide grup 1'de 10, grup 2'de 8 ve grup 3'de 3 hastada DVT saptandı. Postoperatif dönemde grup 1'de 6 hastada, grup 2 ve 3'de birer hastada yapılan akciğer perfüzyon sintigrafisinde PE ile uyumlu bulgular saptandı. Gruplarda sırayla postoperatif yarada hematoma 1, 8 ve 3 iken batin drenajından kanama 0, 2 ve 1 hastada gelişti. Grup 1'de 4 (%4,3) ve grup 2'de 2 (%2,1) hasta olmak üzere toplam 6 (%2,1) hasta postoperatif dönemde tedavisi devam etmekteyken öldü. Toplu sonuçlar tablo 2'de gösterilmiştir. İstatistiksel olarak postoperatif PE ve yarada hematoma grup 1 ile grup 2 arasında, postoperatif DVT ve PE gelişmesi grup 1 ile grup 3 arasında, risk faktörlerinde ise grup 2 ile grup 3 arasında fark vardı ($p < 0,05$); grup 2 ile grup 3 arasında postoperatif DVT, PE ve yarada hematoma gelişmesi açısından sınırda bir fark saptandı. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mortalite açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Tablo 1: Risk faktörlerinin gruplara göre dağılımı

Risk Faktörleri (n)	Grup1	Grup2	Grup3
Pulmoner Hastalık	7(%7,6)	8(%8,7)	14(%15,2)
Yüzeysel ve Derin Ven Yetmezliği	7(%7,6)	9(%9,8)	6(%6,5)
Malignensi	6(%6,5)	5(%5,4)	7(%7,6)
Bacaklarda Varis	3(%3,2)	1(%1)	2(%2,1)
Diabet	2(%2,1)	2(%2,1)	4(%4,3)
Obezite	2(%2,1)	1(%1)	1(%1)
Miyokard İnfarktüsü	0(%0)	0(%0)	3(%3,2)

Tablo 2 : Hastalarla ilgili toplu sonuçlar

	Grup1	Grup2	Grup3
Hasta Sayısı (n)	91	91	92
Cinsiyet Dağılımı E/K	51/38	56/35	62/30
Yaş Ortalaması	57,25±13,12	54,53±13,54	53,65±13,28
Risk faktörü taşıyan hasta sayısı (%)	27(%29,6)	26(%28,5)	37(40,2)
Postoperatif USG'de DVT	10(%10,9)	8(%8,7)	3(%3,2)
Akciğer sintigrafisinde PE ile uyumluluk	6(%6,5)	1(%1)	1(%1)
Komplikasyon			
Yarada hematoma	1(%1)	8(%8,7)	3(%3,2)
Batın dreninden kanama	0	2(%2,1)	1(%1)
Mortalite	4(%4,3)	2(%2,1)	0(%0)

TARTIŞMA:

Venöz tromboemboli morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir. Klinik göstergesi genellikle DVT ve onun en önemli komplikasyonu PE'dir. Ülkemiz için sağlıklı veriler olmamakla beraber, 1992 Avrupa Konsensus Bildirisi'nin verilerine göre, yıllık DVT oranı 100000'de 160 civarında olduğu rapor edilmiştir. Fatal PE'nin sıklığı ile ilgili tahminler, hastalığın tanısının zorluğu ve ölüm sonrası verilerinin seçiciliği nedeniyle daha az güvenilirdir. Fatal PE 100000'de 60 civarında bildirilmektedir (22).

Venöz tromboz oluşumunda rol oynayan üç önemli faktör söz konusudur. Bunlar 1- damar duvarındaki değişimler, 2- kan bileşenlerinde değişiklikler ve 3- özellikle kapak ceplerindeki venöz staz değişiklikleridir. Bu üç durum da cerrahi girişimlerle çeşitli şekillerde uyarılmaktadır. Cerrahi hastaların çoğu ameliyat sonrası venöz tromboemboli gelişme riski taşımaktadır. Tromboemboli gelişiminde önemli risk faktörlerinden birisi büyük cerrahi işlemlerdir (1). Genel cerrahide cerrahi işlemlere bağlı tromboemboli insidansı profilaksi yapılmaksızın % 20-30 iken, fatal PE yüzde bir olarak bildirilmiştir (5,13,23-25). Erken mobilizasyon, alt ekstremite adalelerine masaj, aralıklı pnömatik kompresyon aygıtları ve çorap tıbbi yanında son zamanlarda LMWH ile yapılan klinik çalışmalar tromboembolik komplikasyonları önlediği düşüncesiyle cerrahi işlemleri takiben uygulanmaktadır. Bir çok cerrah hala tromboprofilaksiyi kimyasal ajanlarla yapma konusunda şüpheler ve korkular taşımaktadır. LMWH kullanımıyla ilgili en yaygın korkulardan birisi oluşabilecek kanamalar (26). Buna rağmen profilakside önerilen doz ile LMWH'ya bağlı oluşabilecek kanama riski minimaldir (1,5,18,27). Yinede başarılı bir ameliyattan sonra PE ile oluşabilecek ölüme, kan transfüzyonunu gerektirebilecek yaradaki küçük kanamalar tercih edilir. Bununla birlikte bir çok kontrollü çalışmada LMWH kullanımının tromboembolik olayların oluşumunun önlenmesinde etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir (28,29,30). Tromboembolik profilaksi yapılmadan büyük cerrahi işlem yapılan ve ölen hastaların yaklaşık

%205'inde DVT gelişmiş olduğu saptandı (1,5,18). Collins ve ark. (1) heparin profilaksisinin DVT'ünü en azından %68 önlediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda DVT'ünü en az grup3'de %3,2 olarak saptadık. Bu gruptaki hastalarda ölen olmadı. İstatistiksel olarak postoperatif yarada hematoma grup1 ile grup2 arasında, postoperatif DVT gelişmesi grup1 ile grup3 arasında fark vardı (p<0,05); grup2 ile grup3 arasında postoperatif DVT ve yarada hematoma gelişmesi açısından sınırdan saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yorumlanmasının subjektif olması ve güvenle uygulanmasının ustalık ve beceri istemesi esas dezavantajları olmasına rağmen noninvaziv olması, yaygın bir şekilde kullanılması ve kolaylıkla hasta başında uygulanabilmesi nedeniyle DVT tanısı için ultrasonografiyi kullandık. DVT tanısı için ultrasonografinin sensitivitesi %85-91 ve spesifitesi %95-99 olduğu bildirilmiştir (31,32). Standart yaklaşım için çalışma süresince tek bir radyoloji uzmanıyla çalıştık. Risk faktörü taşıyan grup 1'deki hastaların 7 sinde preoperatif yüzeysel ve derin ven yetersizliği, postoperatif 7. günde yapılan ultrasonografide 10 hastada DVT, grup 2'de preoperatif 9 hastada yüzeysel ve derin ven yetersizliği saptandı. Postoperatif 7. günde 8 DVT ve grup 3'de preoperatif 6 hastada yüzeysel ve derin ven yetersizliği saptandı. Postoperatif dönemde 3 hastada DVT saptandı. Postoperatif DVT tanısı alan grup 1'deki bir hasta preoperatif yüzeysel ven yetersizliği olan kolon kanseri, grup 2'de iki hasta preoperatif yüzeysel ven yetersizliği olan mide kanseri ve grup 3'de bir hasta preoperatif derin ven yetersizliği olan pankreas başı kanseri ve diğer iki hasta da hepatobiliyer malignensi vardı.

PE tanısı genellikle klinik şüphelerden yola çıkılarak konur. Çoğu PE'ler pelvis derin venlerinden ve alt ekstremite venlerinden kaynaklanmaktadır. PE tanısında pulmoner anjiyografi altın standart olmasına rağmen invaziv, pahalı ve tehlikelidir. Bu nedenle noninvaziv, uygulanması kolay ve yüksek hassasiyeti nedeniyle akciğer perfüzyon sintigrafisini kullandık. Akciğer perfüzyon sintigrafisinin PE'de sensitivitesi %85, spesifitesi %37 olarak bildirilmiştir (33). Klinik şüpheden yola çıkarak grup 1'de 5 ve grup 2'de bir hastamıza akciğer sintigrafisi postoperatif 7. günden önce yapıldı ve PE ile uyumlu sintigrafik bulgular saptandı. Postoperatif 7. günden sonra ise grup 1'de 2, grup 2'de 2 ve grup 3'de 5 hastaya olmak üzere toplam 15 hastaya akciğer perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Yedinci günden sonra yapılan sintigrafilerde grup 1 ve 3'de birer hastada PE ile uyumlu sintigrafik bulgular saptandı. Ancak klinik ve laboratuvar olarak PE'yi düşündüren grup 1'de 3 ve grup 2'de bir hasta öldü. Yıllardır PE'ye karşı etkin profilaksi bilinmesine rağmen halen cerrahi hastaların bazıları nda profilaksiye rağmen PE gelişmektedir (13). Çalışmamızda da farklı profilaksi yöntemlerinin her birinde PE gelişti. Collins ve ark. (1) heparin profilaksisi ile PE insidansının en azından %50 düşürülebileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda PE grup2 ve 3'de %1 oranında iken grup 1'de %6,5 idi. İstatistiksel olarak

postoperatif PE grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 1 ile grup 3 arasında fark vardı ($p < 0,05$); grup 2 ile grup 3 arasında sınırdan saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Grup 1,2 ve 3'de yara yerinde hematoma sırasıyla 1 (%1), 8 (%8,7) ve 3 (%3,2) hastada meydana gelirken karına konulan drenajdan kanama grup 2'de 2 (%2) ve grup 3'de bir (%1) hastada meydana geldi. Bu da fraxiparine kullanımının hematoma ve kanama riskini düşüldüğü kadar artırmayacağını desteklemektedir. Bahsedilen komplikasyonların hepsi medikal tedaviyle düzeldi. Sadece grup 2'deki bir hastamıza önlem amacıyla 2 ünite kan transfüzyonu yapıldı. Yarada hematoma oluşumu açısından grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel fark saptandı ($p < 0,01$).

Tromboemboli için risk faktörleri, yaşın 40'ın üzerinde olması, maligniteler, ekstremitelerdeki ülserler, variköz venler, kronik akciğer hastalıkları (KOA), önceden geçirilmiş miyokard infarktüsü, travma ve cerrahi işlemler sayılır (13,19). Bir çalışmada bu faktörlerinden bazıları tromboemboli riski taşımadığı bildirilmiştir (26). Profilaksi uygulanmasına rağmen malignensi ve pelvik cerrahi tromboemboli için yüksek risk faktörü oluşturur (13,34). Her üç grupta da sıklık sırasına göre saptadığımız ilk üç risk faktörü sırasıyla KOA, derin ven yetersizliği ve malignensi idi. Risk faktörü taşıması açısından grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel fark saptandı ($p < 0,05$). Çalışmamızda ölen hastalarımız için en önemli risk faktörü malignensi idi.

Çalışmadan elde edilen verilere göre büyük cerrahi işlemlerde tromboembolik profilaksi yapılmalıdır. Ne tür profilaksi yapılırsa yapılsın tromboembolik komplikasyonlar tamamen önlenememektedir. Çalışmamızın sonunda kombine profilaksinin daha etkili olabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al : Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med.* 318:1162, 1988
- Thomsen MB, Lindblad B, Berqvist D. Fatal pulmonary embolism in an unselected series: The possible role of caval filters in prevention. *Eur J Surg.* 160:553, 1994
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 82:203, 1989
- Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J. Low molecular weight heparins. *Drugs & Aging.* 2:406, 1992
- Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 208:227, 1988
- Ishak MA, Morley KD. Deep venous thrombosis after total hip arthroplasty: a prospective controlled study to determine the prophylactic effect of graduated pressure stockings. *Br J Surg.* 68:429, 1981
- Wells PS, Lensing AWA, Hirsch J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 154:67, 1994
- Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, et al. Low molecular weight heparin in the prevention of perioperative thrombosis. *Br Med J.* 305:913, 1992
- Kakkar VV, Djazaeri B, Fok J, et al. Low molecular weight heparin in prophylaxis of venous thrombosis. *BMJ.* 284:375, 1982
- Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, et al. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double-blind study comparing two doses of logiparin and standart heparin. *Br J Surg.* 78:412, 1991
- Sasahara AA, Koppenhagen K, Haring R et al. Low molecular weight heparin plus dihydroergotamine for prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg.* 73:697, 1986
- Kakkar VV, Stringer MD, Hedges AR, et al. Fixed combination of low molecular weight heparin plus dihydroergotamine for prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. *Am J Surg.* 157:413, 1989
- Rasmussen MS, Will-Jorgensen P, Jorgensen LN. Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department. *Am J Surg.* 169:214, 1995
- Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Haas S, et al. A comparative trial of a low molecular weight heparin (Enoxaparin) versus standart heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg.* 169:567, 1995
- Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin: Laboratory properties and clinical evaluation. *Eur J Surg.* 571:9, 1994
- Diness V, Nielsen JJ, Pedersen PC, et al. A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effect of a low molecular weight heparin (LHN-1) and conventional heparin. *Thrombosis and Haemostasis.* 55:410, 1986
- Pangrazzi J, Abbadini M, Zameta M, et al. Antithrombotic and bleeding effects of a low molecular weight heparin fraction. *Biochem Pharmacol.* 34:3305, 1985
- Andrioli G, Mastacchi R, Barnti M, et al. Comparison of antithrombotic and hemorrhagic effects heparin and a new molecular weight heparin in the rats. *Haemostasis.* 15:324, 1985
- Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standart heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet.* 341:259, 1993
- Rodriguez JL, Lopez JM, Proctor MC, et al. Early placement of prophylactic vena caval filters in injured patients at high risk for pulmonary embolism. *J Trauma.* 40:797, 1996
- Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery: Combined results of randomized clinical trials. *Lancet.* 2:143, 1986
- Nicolaidis AN, Arcelus J, Belcaro G, et al. Prevention of venous thromboembolism. European Consensus Statement, 1-5 November 1991. *Int. Angiol.* 11:151-159, 1992

23. Brandjes DP, Cate JW, Buller HR. Presurgical identification of the patient at risk for developing venous thromboembolism postoperatively. *Acta Chir scan.* 556:18, 1990

24. Huber O, Bounemeaux H, Borst F, et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg.* 127:310, 1992

25. Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg.* 80:689, 1993

26. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US, et al. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. *Eur J Surg.* 162:783, 1996

27. Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients undergoing major orthopaedic surgical procedures. *Acta Chir Scand Suppl.* 556:30, 1990

28. Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini P, et al. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low molecular weight heparin CY 216. *Int Surg.* 74:205, 1989

29. Ockelford PA, Patterson J, Johns AS. A double-blind

randomized placebo controlled trial of thromboprophylaxis in major elective general surgery using once daily injections of low molecular weight heparin fragment. *Thrombosis and Haemostasis.* 62:1046, 1989

30. Kurtoglu M, Dolay K, Güloğlu R ve ark. Düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoksaparin) ile proksimal derin ven trombozu tedavisi (erken sonuçlarımız). *Ulusal Cerrahi Dergisi.* 14:346-351, 1998

31. Lensing AWA, Prandoni P, Brandjes D, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med.* 320:342, 1989

32. Appelman PT, De Jong TE, Lappman LE. Deep venous thrombosis of the leg: US findings. *Radiology.* 163:743, 1987

33. Thomas L, Reichl M. Pulmonary embolism in patients attending the accident on emergency department with pleuritic chest pain. *Arch Emerg Med.* 8:48, 1991

34. Wille-Jorgensen P, Kjaergaard J, Jorgensen T, et al. Postoperative thromboembolic complications despite heparin prophylaxis in major abdominal surgery. *Ann Chir Gynecol.* 74:130, 1985