

JİNEKOLOJİK VE JİNEKO-ONKOLOJİK CERRAHİDE VENÖZ TROMBOEMBOLİZM PROFİLAKSİSİ

Dr. Ümran Küçükğöz Güleç, Dr. Ahmet Barış Güzel, Dr. Süleyman Cansun Demir,
Dr. Mehmet Ali Vardar, Dr. Aytekin Altıntaş

ÖZET

Venöz tromboembolizm, jinekolojik ve jineko-onkolojik cerrahinin ciddi ancak önlenilebilir bir komplikasyonudur. Bu önlenilebilir komplikasyonun sıklığı risk faktör veya faktörlerinin varlığına, cerrahinin şekli, süresi, takip süresi, kullanılan araştırma ve tanı yöntemleri, profilaktik yöntemlerin uygulanmasına göre değişir. VTE için yüksek risk faktörleri arasında yaş, kanser varlığı, major cerrahi girişimler ve VTE öyküsü vardır. Jinekolojik cerrahiye gidecek tüm hastaların, kişisel VTE risk tayini açısından ve en uygun profilaktik yöntem açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir. VTE açısından orta ve yüksek risk taşıyan hastalara düşük doz unfractionated heparin (UFH), düşük moleküler heparin (DMAH), aralıklı pnömatik bacak kompresyonu (APK) ve basınçlı kompresyon çoraplarının (BKÇ) profilaktik kullanımlarının faydası gösterilmiştir. Çok yüksek risk faktörlerinin varlığında, kombinasyon profilaksisi ve uzamış sürede (28 gün) tromboprofilaksi önerilebilir. Kanıtla dayalı tıp açısından net önerilere rağmen, jinekolojik ve jineko-onkolojik cerrahide tromboprofilaksi gerektiği düzeyde uygulanmamaktadır. Farmakolojik tromboprofilaksiye ne zaman başlanmalıdır? Ne kadar süre devam etmelidir? Hangi hastalar iki profilaktik yöntemin beraber kullanılmasından fayda görürler gibi tromboprofilaksi konusunda cevap bekleyen sorular vardır.

Anahtar Kelimeler: Jineko-onkolojik Cerrahi; Kombine Tromboprofilaksi; Risk Faktörleri; Tromboprofilaksi.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is a serious but preventable complication in gynecologic and gynecologic oncologic surgery. The incidence of this preventable complication is vary due to some factors such as presence of risk factor/factors, type of surgery, duration of surgery, follow-up period, use of investigation and diagnostic methods of VTE and using prophylactic methods. High risk factors of VTE are age, presence of malignancy, major surgery and history of VTE. All patients who had undergone gynecologic surgery should be evaluated individually pre-operative risk assesment for VTE and the most appropriate methods of prophylaxis. Low dose unfractionated heparin, low molecular weight heparin, intermittent pneumatic leg compression and graded compression stocking have demonstrated benefit for prophylaxy of VTE in gynecologic patients with moderate and high risk. The presence of very high risk, a combination of two prophylactic methods and prolonged prophylaxis (for 28 days) may be advisable. Despite clear recommendations from evidence –based guidelines, thromboprophylaxis is underused in patients with undergoing gynecologic and gynecologic oncologic surgery. There remain many questions to answer in the area of thromboprophylaxis such as when should pharmacologic prophylaxis be initiated?, How long should prophylaxis continue? Which patients really benefit from a combination of two prophylactic methods?

Key Words: Dual Prophylaxis; Gynecologic Oncologic Surgery; Risk Factors, Thromboprophylaxis.

Geliş tarihi: 08/07/2012

Kabul tarihi: 28/07/2012

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana

İletişim: Dr. Ümran Küçükğöz Güleç

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana

Tel: 0322 338 60 60-3195

E-Posta: ukucukgoz@yahoo.com

Giriş

Gelişmiş ülkelerde venöz tromboembolizm (VTE) önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Perioperatif mortalite ve morbiditenin önlenilebilir bir nedeni olarak düşünülür (1). Major jinekolojik cerrahi sonrasında, venöz tromboemboli profilaksisi yapılmayan olgularda derin venöz tromboz (DVT) riski %17-%40 oranında verilmektedir (2). Jinekolojik operasyonlar sonrasında görülen ölümlerin %40 kadar büyük bir kısmından pulmoner emboli (PE) sorumludur (3). Perioperatif DVT'nin oluşma zamanına bakıldığında %50'sinin operasyon sırasında, %25'inin postoperatif ilk 72 saatte, %5'inin ise postoperatif ilk haftadan sonra oluştuğu görülmektedir (4). Bu açıdan özellikle erken dönemde önlem almak son derece önemlidir.

1975 yılında, 4000 cerrahi hastayı kapsayan, çift kör, randomize kontrollü çalışmada düşük doz heparin (5000 Ü preoperatif ve postoperatif 8 saatte bir) uygulanan hastalarda, fatal PE insidansının anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir (5). Geçtiğimiz 37 yıl boyunca postoperatif VTE riskini azaltmak üzere unfraksiyone heparin (UFH), düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), basıçlı kompresyon çorapları (BKÇ) ve aralıklı pnömatik kompresyon (APK) gibi profilaktik yöntemleri konu alan ve araştıran makaleler yayınlanmaktadır. Gerçekte jinekolojik ve jineko-onkolojik cerrahide VTE profilaksi önerileri, genel cerrahi, üroloji, kolorektal cerrahi önerilerine ve literatürüne dayanmaktadır. Ancak son yıllarda jinekolojik ve jineko-onkolojik literatürde giderek artan sayıda bu konu ile ilgili çalışma ve derlemeler yapılmaktadır.

Bizde jinekolojik ve jineko-onkolojik hastalarda VTE in epidemiyolojisi, fizyopatolojisi, profilaksi yöntemleri ve etkinliklerini farklı hasta grupları ve girişimlerde, güncel bilgi ve kanıtlar ile gözden geçirmek istedik. Cevap aradığımız sorular:

- DVT ve PE gerçekten literatürde belirtildiği kadar sık mıdır?
- Risk faktörleri nelerdir?
- Profilaksi yöntemleri nelerdir? Etkinlikleri nedir?
- Zamanlaması nasıl olmalıdır?
- Klavuz önerileri nelerdir?

Epidemiyoloji

Venöz tromboembolik hastalık (VTE); derin venöz tromboz (DVT), pulmoner emboli (PE), serebral ven

trombozu gibi farklı klinik antiteleri içerir. VTE için görülme sıklığı, yapılan operasyonun tipi, şekli, süresine göre, tanı yöntemi ve takip süresine göre değişir. Literatürde verilen farklı oranların nedeninin bunlar olması muhtemeldir. Bazı çalışmalarda sadece semptomatik hasta ve tanısı konulan hastalar konu alınırken, bazı çalışmalarda asemptomatik, taranan hastalarda konu alınmıştır. Tanı yöntemi farklılıkları ve takip süresinde sıklığı belirleyen önemli faktörler olmaktadır.

Jinekolojik cerrahide, VTE profilaksisini konu alan bir sistematik derlemede; benign jinekolojik cerrahide, klinik VTE sıklığı %0-2 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada major benign jinekolojik cerrahide, APK ile yapılan profilaksi sonrası VTE sıklığının %1 den az olduğu belirtilmektedir. Benign laparoskopik işlemler sonrasında ise VTE görülmediği ancak çalışmaların kanıta dayalı tıp çerçevesinde zayıf oldukları bildirilmektedir. Aynı çalışmada jineko-onkolojik operasyonları konu alan randomize çalışmalarda sessiz VTE olaylarda dahil olmak üzere sıklığın, profilaksi yapılan grupta %0-14.8 arasında olduğu, profilaksi uygulanmadığında ise %34.6'ya kadar yükseldiği belirtilmektedir (6). 849 laparoskopik jinekolojik girişimin VTE açısından değerlendirildiği bir çalışmada, 6 semptomatik VTE olgusu saptanmıştır (%0.7). Bu olgularda komplikasyonun postoperatif görülme süresi ortalama süresi 15.5 gün olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada; 430 jineko-onkolojik laparoskopik operasyon sonrasında 5 olguda (%1.2) VTE bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda düşük ve orta derecede kompleks laparoskopik olgularda, VTE sıklığının az olduğu ve rutin tromboprofilaksi gerekmeyeceği, ancak sıklığı az olsa da uzun sürecek jineko-onkolojik laparoskopik cerrahiler için postoperatif tromboprofilaksi uygulanabileceği vurgulanmıştır (7). Başka bir çalışmada ise 266 laparoskopik girişim irdelenmiş, tromboprofilaksi uygulanmayan olgularda, DVT ve VTE gelişimine rastlanmamıştır. Prospektif olan bu çalışmada, DVT gelişimi kompresyon ultrasonografisi ile değerlendirilmiştir (8). Evrelemesi robotik cerrahi ile yapılan 503 endometrium kanserli olgunun kısa ve uzun dönem sonuç ve komplikasyonlarının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada VTE oranı %1.7 olarak bildirilmiştir (9).

450 Onkolojik cerrahiye konu alan (ki bu olguların 54 tanesinin laparoskopik yapıldığı belirtilmiştir) bir çalışmada postoperatif VTE sıklığı %2 olarak belirtil-

miştir (10). Benzer şekilde 507 major laparoskopik veya laparotomik kanser cerrahisi yapılan olgunun değerlendirildiği retrospektif başka bir çalışmada, sadece aralıklı pnemotik kompresyon (APK) ve erken mobilizasyon profilaktik olarak kullanılmış ve kanserli olgularda insidans %4.1 (21/507), benign olgularda ise %0.3 (1/332) olarak bildirilmiştir (11). Bu çalışmada jinekolojik kanserli olgularda PE görülme oranı %1 ile %2.6 arasında bildirilmekte olup, over kanserli hastalarda %6.8 gibi yüksek oranlar belirtilmektedir. LAP2 adı ile bilinen geniş randomize faz 3 çalışmada, VTE insidansı %1 olarak belirtilmiştir (12). Olgular 2:1 oranında laparoskopiyeye randomize edilmişlerdir. Bu konuda yapılan tek randomize çalışma olmasına rağmen laparoskopik histerektomi gibi kompleks laparoskopik prosedürlerde VTE riskinin açık cerrahiye benzer olduğu kanısına varılmıştır. 382 jineko-onkolojik hastanın prospektif olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada ise %17 olguda DVT geliştiği I¹²⁵ fibrinojen tarama yöntemi kullanılarak saptanmıştır. Trombüslerin %85'inin baldır venlerinde olduğu belirtilmiştir. Takip süresince bu trombüslerin yaklaşık üçte birinin spontan regrese oldukları, %65'inin sabit kaldığı, %4'ünün proksimal bacak venlerine ulaştığı ve yine %4'ünün semptomatik pulmoner emboliye neden oldukları gösterilmiştir (2). Bununla birlikte %40 kadar semptomatik PE geçiren jineko-onkolojik hastanın bacaklarında DVT saptanmamıştır. DVT semptomlarının varlığı ve proksimal yayılım PE riskinin artmasına neden olur. Semptomatik proksimal DVT si olan olguların yaklaşık yarısında asemptomatik PE, %10'da ise semptomatik PE görülmektedir. Ölüm genellikle PE gelişiminden sonraki 1-2 saat içerisinde olur ve PE nedeni ile ölen hastaların %2'ünde VTE'den şüphelenilmemiştir. Proksimal DVT'ler, PE açısından çok daha fazla öneme sahip görünmektedirler. VTE'nin kronik bir hastalık olduğu ve tekrarlayabileceği unutulmamalıdır. Akut ataktan sonra tekrarlama riski 6-12. aylarda en yüksektir. Tekrarlayan PE'lerin yaklaşık %4-9 oranında ölümcül olabileceği bildirilmektedir (13). Gerçekte jinekolojik cerrahi girişimlerde gerçek VTE insidansını bilmiyoruz. Çünkü çalışılan populasyon homojen değil, takip süreleri belirsiz, tromboprofilaksi yöntemleri homojen değil, olguların semptomatik, asemptomatik olmaları ve değerlendirilme yöntemleri aynı değil.

Risk Faktörleri

VTE, multifaktöriyel bir hastalıktır ve bir hastada birden fazla risk faktörü bulunabilir. Hastada ne kadar çok risk faktörü varsa ihtimal o kadar artacaktır. Bu nedenle tüm klavuzlardaki öneriler öncelikle hastanın risk tayininin yapılmasına yöneliktir. Ulusal tromboembolizm profilaksi ve tedavi klavuzunda klinik risk faktörleri 2 ana başlık altında toplanmaktadır: Akut tetikleyici faktörler ve Kronik yatkınlık oluşturan faktörler (Tablo 1) (13).

Kadınlarda erkeklere oranla VTE riskinin daha az olduğu gösterilmiş olmasına rağmen (her 100 000 bireyde 105'e karşın 114) (1), bazı risk faktörlerinin varlığı özellikle de gebelik, lohusalık, östrojen kullanımı gibi bu ihtimali çok değiştirebilir. Bununla birlikte jinekolojik ameliyatlar genellikle supin, litotomi, yüksek litotomi pozisyonlarında yapılır ve laparoskopik girişimlerde ise çoğunlukla trendelenburg pozisyonunu gerektirir. Laparoskopik girişimlerdeki, pnömoperitoneum oluşturmak ve böylece artan karın içi basıncının varlığı, jineko-onkolojik laparotomik girişimlerde ise uzun süre kullanılan ekartörlerin basısı, damar yapıları üzerine travmatik etkiler ve lenf nodu disseksiyonunun da etkileri unutulmamalıdır. Bu pozisyonların VTE olayları üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar yoktur. Bu nedenle bu konu yorumlara bağlıdır.

Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyetinin (ASCO), 2007 yılında yaptığı öneri, kanseri olan her olgunun

Tablo 1—VTE risk faktörleri (Ulusal katologtan alınmıştır).

Akut Tetikleyici Faktörler	Kronik Yatkınlık Oluşturan Nedenler
<ul style="list-style-type: none"> • Hastaneye yatırılma • Cerrahi girişim • Alt ekstremiteler, pelvis travması veya kırığı • Uzun süreli istirahat • Kısa süre önce başlanan östrojen tedavisi • Damar içi katater uygulaması • Hareketsizlik • Gebelik, lohusalık 	<ul style="list-style-type: none"> • Pıhtılaşma bozuklukları • Yaş • Obezite • Kanser ve kemoterapi • Paralizi • Östrojen tedavisi • Önemli medikal hastalıklar (solunum, dolaşım hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları, nefrotik sendrom, myeloproliferatif hastalıklar gibi) • Bireysel ve/veya ailede VTE öyküsü

hospitalize edilmesi ile birlikte VTE profilaksisin yapılması gerekliliği şeklindedir. Bu öneri, cerrahi gidecek onkolojik hastalar için mümkün ise farmakolojik tromboprofilaksi şeklindedir (14). Kanserli olgularda VTE riski 6 kat artmaktadır. Cerrahi girişim yapılan kanser hastalarında DVT riski 2 kat, ölümcül PE riski ise 3 kat artmaktadır. Bu hastalarda genel preoperatif bakımın iyileştirilmesi, erken mobilizasyon, bölgesel anestezi teknikleri ve tromboprofilaksi uygulanması riski azaltırken, yaşlı hastada daha uzun ve geniş ameliyatlara, preoperatif kemoterapi uygulanması, daha kısa süre tromboprofilaksi uygulanması riski arttıran faktörlerdir (1). Kanser hastalarındaki tümör tipi (over kanseri için clear cell subtipi gibi), hastalığın evresi, kemoterapi ve / veya hormonal tedavi alıp alınmaması, cerrahi girişim geçirip geçirmemesi, bası yapan büyük lenfadenopatilerin varlığı, yaşı, immobilizasyon, daha önceden VTE öyküsü, VTE gelişme riskini etkileyen faktörlerdir. Kanser cerrahisi yapılan olguların VTE açısından prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, kanser tanısı ve 60 yaşın üzerinde olmak pulmoner emboli açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır (10). 507 major jinekolojik laparoskopik veya laparotomik kanser cerrahisi yapılan olgu değerlendirilmiş ve kanser cerrahisinin VTE riskini 14 kat arttırdığı saptanmıştır (11). Laparoskopik histerektomilerde VTE komplikasyonların konu olduğu başka bir çalışmada ise kanser tanısı alan grupta %2.3 VTE oranı verilmiştir. Aynı çalışmada yaş ve eşlik eden morbid durumlar risk artışına sebep olmuştur. Laparoskopik yapılan histerektomilerde, laparotomik yapılanlara benzer oranda VTE geliştiği belirtilmektedir (15). Bir derleme çalışmada; 60 yaş ve üstü olmak, kanser tanısının olması, VTE öyküsünün varlığı VTE riskini arttıran faktörler olarak belirlendi (6).

VTE gelişimini kolaylaştıran 3 temel patogenetik mekanizma Virchow tarafından yaklaşık 160 yıl önce tarif edilmiştir. Kan akımının yavaşlaması (staz), damar duvarında hasar ve hiperkoagülabilite. Uzun süreli yatak istirahati, cerrahi girişime bağlı hareketsizlik, pelvik bölgede yer kaplayan tümör veya lenfadenopatiler ve obezitenin venöz staz yolu ile VTE riskini arttırdığı kabul edilir. Damar yaralanmaları, katar takılması, derin ven trombozu öyküsü, yapay kalp kapağı, cerrahi girişim, tümör invazyonunun olması ise damar duvarındaki hasar nedeni ile risk artışına yol açarlar. Hiperkoagülabilitenin nedenleri ise edinsel

ve kalıtsal trombofililer, aile öyküsü veya hastanın kendisinin öyküsü ve bazı kanser türleri olarak bilinir. Kanserli hastalarda artan pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerdeki sayısal değişiklikler jineko-onkolojik hastalardaki hiperkoagülabilitenin nedenleri olarak gösterilir. Kanser hücreleri prokoagulan madde sekrete edebilirler, endotelial geçirgenliği etkileyip, fibrin depozisyonunu yol açabilirler (16).

İmmobilite, VTE için iyi bilinen bir risk faktörü olup, yatak istirahatindeki hastalarda 9 kat riski artırır. Hospitalizasyon, VTE riskini 11.1 kat, cerrahi girişim ise 5.9 kat arttırmaktadır (17). Erken mobilizasyon baldır kaslarının pompa etkisini sağlayarak kanın alt ekstremitelerde göllenmesini yani venöz stazi engellemek yolu ile pıhtı oluşumunu azaltır. Cerrahi yapılan hastaların taburcu olduktan sonra bile mobilizasyonlarının kısıtlı olabileceği unutulmamalıdır. Bu durum özellikle hastanede yatış süresinin kısa olduğu laparoskopik cerrahiler sonrasında da geçerlidir.

411 jinekolojik cerrahi hastasının klinik DVT risk faktörlerinin değerlendirildiği prospektif bir çalışmada; VTE öyküsünün olması, artan yaş, jinekolojik kanser tanısı, ayak bileğinde ödem ve variköz venlerin olması, uzun cerrahi süre ve radyoterapi öyküsü bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada yüksek risk cerrahi prosedürler olarak; pelvik ekzanterasyon, radikal vulvektomi ve inguinal-femoral lenfadenektomi gösterilmiştir (18).

Hormon tedavisi ve kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı, VTE açısından bilinen bir risk faktörüdür. Tamoksifen kullanan kadınlarda da benzer risk artışı saptanmıştır (OR: 2.1 CI: 1.1-4.1) (19). Ancak preoperatif kesilen hormon tedavisi ile postoperatif VTE riskinin azaldığını gösteren bir çalışma yoktur. KOK'a bağlı protrombojenik etkinin, ilacın kesilmesinden 4-6 hafta sonrasına kadar sürdüğü kabul edilir (20). Yakın zamanda yayınlanan bir derleme çalışmada yeni kuşak progesteron içeren KOK'ların VTE gelişimi üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada yeni kuşak progesteron içeren KOK'larda artmış riski işaret etmektedir (21). Bu nedenle KOK veya hormon tedavisi kullanmak risk faktörü olarak düşünülür ve böyle hastalara tromboprofilaksi önerilmelidir.

Profilaksi Yöntemleri

VTE, önlenilebilir bir cerrahi mortalite ve morbidi-

te nedenidir. Riski olan hastalarda yapılan profilaktik yöntemler erken mobilizasyonun yanısıra mekanik yöntemler ve farmakolojik yöntemler olarak 2 ana başlıkta incelenebilir. Mekanik yöntemler; venöz stazı azaltmak ve endojen fibrinolizisi stimüle etmeyi amaçlarlar (BKÇ, APK). Farmakolojik tedaviler ise pıhtı oluşumunu, koagülasyonun farklı basamak ve yollarını inhibe etmek sureti ile baskılamak amaçındadırlar. Mevcut antikoagülan ilaçlar varfarin, standart unfraksiyone heparin (UFH), DMAH, faktör Xa inhibitörleri ve direkt trombin inhibitörleridir (13). Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Koleji (ACCP) ve Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji (ACOG)'nin risk gruplarının belirlenmesi ve profilaksi önerileri (22-23) Tablo 2'de verilmiştir. Ulusal katolog önerileri Tablo 3'de verilmiştir. Doğru risk tayini hastanın doğru yönetilmesi için mutlakdır. Profilaktik yöntemlerin belirlenmesinde fayda-zarar oranı, maliyet, etkinlik, uygulanabilirlik ve uyum mutlaka gözönüne alınmalıdır.

Basınçlı Kompresyon Çorapları: Çoğu trombüs per/post-operatif 24 saat içinde oluşmaktadır. Bu çoraplar alt ekstremitelerde stazı azaltmaya yöneliktirler. 5 randomize kontrollü çalışmayı konu alan bir derleme çalışmada; BKÇ ile DVT oluşumunun %36 oranında azaltıldığı belirtilmektedir (24). Bu çalışmaya dahil edilen bir çalışma ise jinekolojik operasyonları konu almıştır (25). Bu çalışmada, BKÇ kullanılan ve profilaksi yapılmayan gruplar prospektif olarak karşılaştırılmış ve BKÇ kullanan grupta DVT saptan-

Tablo 3—Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Klavuzunun Jinekolojik Hastalar için Tromboprofilaksi Önerileri

Jinekolojik Cerrahi Hastalarında Tromboprofilaksi Önerileri:

- Ek risk faktörü olmayan küçük jinekolojik cerrahi hastalarında erken mobilizasyondışında rutin tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Çok güçlü öneri).
- Laparoskopik girişim uygulanan jinekolojik cerrahi hastalarında erken mobilizasyon dışında rutin tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Çok güçlü öneri).
- Laparoskopik girişim uygulanan ek VTE riski bulunan jinekolojik hastalarda DMAH, düşük doz UFH, mekanik tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Güçlü öneri).
- Majör jinekolojik cerrahi uygulanan tüm hastalarda rutin olarak tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri)
- Majör jinekolojik cerrahi girişim yapılan hastaların profilaksisine hastaneden taburcu olana kadar devam edilmelidir (Çok güçlü öneri).
- Majör kanser cerrahisi geçiren veya VTE öyküsü bulunanlar gibi yüksek riskli jinekoloji hastalarında, tromboprofilaksinin hastaneden taburcu olduktan sonra 28 güne kadar DMAH ile sürdürülmesi önerilir (Zayıf öneri).

maz iken profilaksi yapılmayan grupta 4 olguda DVT saptanmıştır. BKÇ kullanımı ile DVT riskinin azaldığı gösterilmiştir. Düşük maliyet ve basit olması en önemli avantajı olarak görülmele beraber doğru uy-

Tablo 2—ACCP ve ACOG'un Jinekolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi Önerileri

Risk Düzeyi	Tanım	Önerilen Tromboprofilaksi
Düşük	30 dakikadan daha kısa sürecek minör ve kompleks olmayan laparatomik veya laparoskopik cerrahi girişimler ve hasta açısından risk faktörü yok ise	Erken ve sık mobilizasyon
Orta derecede risk	Ek risk faktörleri varlığında minör veya laparoskopik benign nedenler ile yapılan cerrahiler Major benign jinekolojik cerrahiler, ek risk faktörleri yok	DMAH veya UFH 5000 Ü günde 2 kez, veya APK veya BKÇ
Yüksek risk	Ek risk faktörleri varlığında major cerrahi	DMAH veya UFH 5000Ü günde 3 kez, veya APK; Farmakolojik ve mekanik yöntemlerin kombinasyonu (dual tedavi)
Çok yüksek risk	Kanser cerrahisi 60 yaşın üzerinde kanser cerrahisi ve/veya daha önce VTE öyküsü	DMAH veya UFH 5000Ü günde 3 kez ve APK veya BKÇ Hastaya taburculuk sonrasında da 1 ay süre ile DMAH önerilebilir.

gulanması şarttır. Doğru uygulanmadığı takdirde turnike etkisi yaratıp VTE ihtimalini arttırabilir.

Aralıklı Pnömatik Kompresyon: Bir pompa ve her hasta için ayrı çorap şeklinde tasarlanmışlardır. Amaç, baldır venlerinin pulsatil olarak boşalmasını sağlayarak venöz kan akımını arttırmak ve endojen fibrinolyzi aktive etmektir. Jinekolojik cerrahi ile ilgili iki randomize kontrollü çalışmada, APK kullanımı araştırılmıştır (26,27). İlkinde cerrahi ile APK uygulanmaya başlanmış ve postoperatif birinci günde mobilizasyon ile APK çıkarılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda DVT açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Aynı grup tarafından yapılan ikinci çalışmada ise APK, en az 5 gün süre ile veya hastaneden taburcu olana kadar kullanılmıştır ve DVT sıklığının azaldığını, %37.6 'dan - %12.7'e düştüğünü belirtmişlerdir. APK'nın, farmakolojik tedavi kadar etkin olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (28,29).

Anfraksiyone Heparin: UFH, tromboprofilaksi için üzerinde en fazla çalışılan farmakolojik metoddur. Moleküler ağırlığı 3000-30000 dalton arasında değişir ve faktör Xa ve trombin üzerinden etki ederler. Operasyondan 2 saat önce ve postoperatif 8-12 saat aralıklar ile verilen UFH'in DVT'yi önlediği gösterilmiştir (22). Bir metaanalizde, genel cerrahi hastalarında her sekiz saatte bir uygulanan UFH ile fatal PE riskinin üçte iki oranında azaldığı gösterilmiştir (30). Yüksek riskli jineko-onkolojik operasyonlarda, operasyondan sonra 12 saat aralıklar ile yapılan UFH'in etkin olmadığı saptanmıştır (31). Aynı grubun başka bir çalışmasında günde iki ve üç kez verilen 5000 Ü heparinin, kontrol grubuna göre etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırılmıştır. Klinik etkinlikleri her iki rejimde gösterilmiş ancak yan etkinin arttığı gösterilemediği ve bir önceki çalışmada günde iki kez uygulamanın etkin olmadığı görüldüğü için günde 8 saat aralar ile 3 doz uygulamanın daha iyi olduğu belirtilmiştir (32). Bu çalışmada, jineko-onkolojik kanser cerrahisinde profilakside kullanılan UFH ile DVT riskinin %18.4'ten %8.7'ye indiği gösterilmiştir.

UFH'nin, ameliyattan 2 saat önce verilmesindeki en büyük endişe kanama riskidir. Peroperatif kan kaybını arttırdığına dair kanıt olmasa da postoperatif yara yerinden sızıntı şeklinde kanama ve hematoma oluşması bilinen komplikasyonlardır. UFH kullanılan hastaların yaklaşık %6'da heparine bağlı trombositopeni gelişebilmektedir. Bu nedenle olguların preoperatif trombosit sayımları yapılmalı ve 24 saatte

bir tekrarlanmalıdır. Bu yan etkinin 100 gün içerisinde olabileceği bilinmelidir (13). Uzun süreli kullanımda osteopeni ve osteoporoz riskini arttırdıklarında unutulmamalıdır.

Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin: Yaklaşık 20 yıldır kullanılan ve önerilen bir farmakolojik metoddur. UFH fragmanlarından kimyasal ve enzimatik depolarizasyonla elde edilirler. Molekül ağırlıkları 4000-6500 daltondur. Yarılanma ömürleri değişmekle beraber genel olarak 4 saattir. Biyoyaralanım, günlük tek doz kullanımı, öngörülebilir antikoagulan cevap avantajlarıdır. DMAH, UFH'e göre daha fazla anti-faktör Xa aktivitesi ve daha az antitrombin aktivitesine sahiptir ve kanama, hematoma ihtimali daha düşüktür. Ancak pahalıdır. Jineko-onkolojik hastaları konu alan derleme çalışmalarda, DVT'yi önleme açısından UFH ile benzer etkinlikleri gösterilmiştir (33,34). Renal fonksiyonların bilinmesi DMAH kullanılan olgularda önemlidir. Renal klirensin bozulması ilaç birikmesine yol açabilir ve kanama riskini arttırabilir. Böyle hastalarda UFH daha güvenli olabilir. Rahn ve arkadaşlarının yaptıkları sistematik derlemede (benign jinekolojik cerrahide, 10 jineko-onkolojik cerrahide tromboprofilaksiyi konu alan); UFH ve APK uygulamalarının, plasebo veya tromboprofilaksi yapılmayan gruba göre VTE'yi önlemede üstün olduğu sonucuna varıldı. Ancak UFH'in, APK'a üstün olduğu gösterilemedi (6). Bu derlemede; UFH, DMAH ve APK'nun etkinlikleri benzer saptanmıştır. Major jinekolojik cerrahi yapılan hastalarda, DMAH ile peroperatif kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacının artmadığını, hastanede kalış süresi ve operasyon süresinin değişmediğini gösteren geniş bir retrospektif kohort çalışma yakın zamanda yayınlanmıştır (35).

Tromboprofilaksinin Zamanlaması ve Süresi

Tromboprofilaksiye preoperatif başlanmalıdır. Preoperatif başlamanın en korkulan tarafı kanama riskidir. Sistematik bir derlemede, cerrahiden 12 saat önce ve postoperatif 12 saatten daha sonra DMAH ile yapılan tromboprofilaksi daha az etkin bulunmuştur. Ancak pre-operatif 2 saat önce başlanılan UFH ile de postoperatif kanama ihtimalinin arttığı gösterilmektedir. Bu bilgiler temelinde genel öneri tromboprofilaksinin preoperatif 2, postoperatif 6 saat sonra uygulanmasıdır (36). Jinekolojik cerrahi açısından tromboprofilaksinin başlama zamanını konu alan randomize bir çalışma bulunmamaktadır. 9949

benign nedenler ile yapılan histerektomi olgusunda tromboprofilaksinin preoperatif veya postoperatif başlanması kıyaslayan retrospektif bir çalışmada, postoperatif başlanan tromboprofilaksinin kanama riskini azaltmakla birlikte artmış VTE gösterilememiştir (37). Retrospektif olarak jineko-onkolojik hastalarda preoperative ve postoperative başlanan DMAH ve ABK ile yapılan profilaksinin etkinlik ve yan etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, preoperatif başlanan tromboprofilaksinin DVT yi önleme açısından anlamlı yüksek etkinlik gösterdiği ve yan-etki görülme ihtimalini arttırmadıkları gösterilmiştir (38).

Tromboprofilaksinin ne kadar devam etmesi gerektiği ise cevap bekleyen bir sorudur. Epidemiyolojik veriler, VTE olayların çoğunlukla taburcu olunduktan sonra geliştiğini ortaya koymaktadırlar. Kanser cerrahisi yapılan olguların %40 kadar kısmının postoperatif 21 günden sonra ortaya çıktığı saptanmıştır (10). Jineko-onkolojik cerrahi sonrasında %76 olguda VTE, postoperatif 7. günden sonra ortaya çıkmıştır (39). Günümüzde ACCP ve ASCO; 30 dakikadan daha uzun sürecek laparoskopik veya laparatomik kanser operasyonlarında farmakolojik profilaksiyi postoperatif 7-10 gün kadar önermektedirler (14,22). Ek risk faktörlerinin varlığında uzamış sürelerle tromboprofilaksi önerilmektedir. Bu öneri 2 çalışmaya dayanmaktadır: İlk çalışma; enoksaparinin, laparatomik onkolojik cerrahi sonrasında 4 hafta süre ile kullanımı ile VTE relative riskinin %60, absolute riskinin %7 oranında azaldığını göstermiştir (40). Diğer ise riskin, %16.3'ten %7.3'e düştüğünü gösteren çalışmadır (41). Uzamış tromboprofilaksinin maliyet-etkin olduğunu gösteren çalışmada bulunmaktadır (42). Bir sistematik derlemede de uzamış tromboprofilaksi önerilmektedir (43). Bu derlemeye konu olan 4 çalışmanın analizinde; DMAH ile yapılan uzamış tromboprofilaksi ile semptomatik VTE sıklığının %1.7'den %0.2'ye düştüğü gösterilmiştir. ACOG'da 60 yaş üzerinde, major abdominal cerrahiye giden, risk faktörleri olan hastalarda (kanser, hiperkoagülabilitate gibi) düşük doz UFH veya DMAH ve basınç çöraplarını hasta taburcu olduktan sonrada 2-4 hafta süre ile kullanımını önermektedir (23). Over kanseri nedeni ile laparotomi uygulanan hastalarda kullanılan tromboprofilaksi yöntemlerini maliyet-etkinlik açısından değerlendiren bir çalışmada UFH inin uzamış (4 hafta süre ile) kullanımının en etkin ve ucuz yöntem olduğu bildirilmektedir (44).

Anestezi Önerileri

ACCP; kanama diatezi, antitrombotik ilaç kullanımı (UFH, DMAH, klopidogrel ve tiklopiridin gibi trombosit inhibiörlerinin kullanılması, warfarin kullanılması durumunda spinal- epidural anestezinin kullanılmamasını öneriyor (22). NSAİ ve aspirin kullanımı ise spinal hematoma oluşumu ile ilişkili bulunmamıştır. Nöro-aksiyel anestezi öncesinde platelet inhibitörlerinin 5-14 gün öncesinde, UFH'in 8-12 saat öncesinde ve DMAH'in en az 18 saat öncesinde kullanılmaması önerilmektedir. Tromboprofilaksi, kateter çıkartıldıktan en az 2 saat sonra başlanmalıdır (1).

Kombine Tromboprofilaksi

Kombine tromboprofilaksi, 2 profilaktik yöntemin beraber kullanılması anlamında kullanılmaktadır. Bu yaklaşım genel cerrahi ve ortopedi literatürüne dayanmaktadır. Sistematik derleme çalışmalarda, kombine tromboprofilaksi daha etkin bulunmaktadır (45,46). Kombine profilaksinin tek yönetime göre benzer VTE oranına neden olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (47). Jinekolojik cerrahide, kombine tromboprofilaksinin etkinliğinin araştırıldığı prospektif, randomize çalışma bulunmamaktadır. Jineko-onkolojik cerrahide yüksek riskli hastalarda iki yöntemin beraber kullanılması maliyet-etkin bulunmuştur (48).

Inferior Vena Cava Filtresi

Inferior vena cava filtresinin endikasyonları, etkinlik ve komplikasyonlarını belirleyen randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak bu konuda yapılan bir derleme çalışmada, cerrahi hastalarda inferior vena cava'ya profilaktik amaçlı konulan filtrenin en önemli endikasyonunun, farmakolojik tromboprofilaksi kullanımının kanama riski nedeni ile uygun olmadığı hastalar ile aktif DVT' si olan hastalar olduğu belirtilmektedir (49). Inferior vena cava filtresi ile ilgili en geniş çaplı retrospektif çalışmada: tek merkez, 103 jinekolojik kanserli olgu değerlendirilmiştir. İşlemine bağlı komplikasyon oranı %2 olarak belirlenmiştir. Olguların %90'na kalıcı filtre, %95'ne infrarenal düzeye uygulanmıştır. Yaşam analizinde spesifik VTE'ye bağlı herhangi bir farklılık izlenmemiş iken filtre ile birlikte farmakolojik tromboprofilaksi alabilen olgularda yaşam süresinin uzadığını belirtmişler (54).

Tromboprofilaksidede Kalite

Onkolojik hastalarda tromboprofilaksinin kalitesinin konu alındığı 252 950 hastayı içeren geniş kohort çalışmada; olguların %79'u profilaksi alırken, sadece %46'sı farmakolojik tromboprofilaksi aldığı gösterilmiştir. Büyük hastanelerde oran %82.7 iken daha küçük merkezlerde bu oran %75.6 olarak verilmiştir. Cerrahin tecrübesi ve performansı da bu oranları etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir (51). Başka bir analizde ise, 738 150 major jinekolojik cerrahi hastasının %46.6'sına mekanik tromboprofilaksi uygulandığı, %5.5'inin farmakolojik tromboprofilaksi aldığı, %8.4'ünün ise kombine (mekanik ve farmakolojik) tromboprofilaksi aldığı saptandı. %39.6 olgunun ise tromboprofilaksi almadığı belirlendi. Yaşlı ve komorbid durumların varlığında profilaksi verilme ihtimalinin arttığı, 10 yıllık süreçte tromboprofilaksi oranının arttığı belirtildi (52). Bu çalışmada, kesin ve açık önerilere rağmen jinekolojik cerrahide tromboprofilaksinin yeterince uygulanmadığına dair sonuç bildirilmiştir.

VTE önemli bir sağlık sorunu olarak bilinmesine rağmen medial ve cerrahi servislerinde VTE riski ve profilaksiye ait gözleme dair global bir çalışma olan ENDORSE çalışmasında bu konuyla ilgili önemli bulgular elde edilmiştir. Türkiye'nin de katıldığı 358 hastane ve 68 183 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada, yatan hastaların %52'sinin VTE riski altında olduğu ve %50'sinde ACCP tarafından önerilen tromboprofilaksi yöntemlerinin uygulandığı görülmüştür (53). Bu çalışmanın Türkiye verileri incelendiğinde ise yatan hastaların, %36'sının VTE riski altında olduğu ve %39'unda tromboprofilaksi uygulandığı saptanmıştır (54). Türkiye de yapılan RAISE çalışmasında ise yüksek riskli hastalarda yeterince tromboprofilaksi yapılmadığı saptanmıştır (55). Sonuç olarak ihtiyacı olduğu halde hastaların yaklaşık 1/3'ü profilaktik tedavi almamaktadır.

Her hasta VTE riski açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Düşük riske sahip hastalarda erken mobilizasyon önerilmeli, orta ve yüksek riske sahip hastalarda UFH, DMAH, basınçlı çoraplar ve erken mobilizasyon ile profilaksi yapılmalıdır. Farmakolojik profilaksinin kontrendike olmadığı tüm olgularda kanama riskilerine rağmen fayda zarar oranları nedeni ile UFH veya DMAH kullanılmalıdır. Tüm rejimler maliyet-etkin bulunmuştur. Riski yüksek hastalarda mutlaka 5000 Ü, UFH sekiz saatte bir veya DMAH ki-

loya uygun profilaktik dozda hasta taburcu olana kadar kullanılmalıdır. Riski çok yüksek hastalarda profilaksiyi 1 aya kadar uzatmak faydalı olabilir. Tromboprofilaksinin ne zaman başlanması gerektiği, ne kadar süre devam edeceği, kombinasyon profilaksisinin hangi hastalarda uygulanması gerektiği konusundaki sorulara yanıt verecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
2. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Coleman RE, Hinshaw W, Creasman WT. The natural history of postoperative venous thromboemboli in gynecologic oncology: a prospective study of 382 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1051-4.
3. Salman MC, Durukan B, Deren Ö, Durukan T. Jinekolojide tromboz profilaksisi. *Turk Jinekoloj Obstet Der* 2005;2(5):31-36.
4. Davis JD. Prevention, diagnosis, and treatment of venous thromboembolic complications of gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:759-775.
5. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975;2:45-51.
6. Rahn DD, Mamik MM, Sanses TV, Matteson KA, Aschenazi SO, Washington BB, Steinberg AC, Harvie HS, Lukban JC, Uhlig K, Balk EM, Sung VW; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):1111-25.
7. Nick AM, Schmeler KM, Frumovitz MM, Soliman PT, Spanuth WA, Burzawa JK, Coleman RL, Wei C, dos Reis R, Ramirez PT. Risk of thromboembolic disease in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):956-61.
8. Ageno W, Manfredi E, Denatli F, Silingardi M, Ghezzi F, Camporese G, et al. The incidence of venous thromboembolism following gynecologic laparoscopy: a multicenter, prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2007;5:503-6.
9. Backes FJ, Brudie LA, Farrell MR, Ahmad S, Finkler NJ, Bigsby GE, O'Malley D, Cohn DE, Holloway RW, Fowler JM. Short- and long-term morbidity and outcomes after robotic surgery for comprehensive endometrial cancer staging. *Gynecol Oncol*. 2012 ;125(3):546-51.

10. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89–95.
11. Martino MA, Borges E, Williamson E, Siegfried S, Cantor AB, Lancaster J, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 2006;107: 666–71.
12. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331–6.
13. Ulusal Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Klavuzu -2010.
14. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490–505.
15. Ritch JMB, Kim JH, Lewin SN, Burke WM, Sun X, Herzog TJ, et al. Venous thromboembolism and use of prophylaxis among women undergoing laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2011;117:1367–74.
16. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996;132:850–5.
17. Clarke-Pearson DL, Abaid LN. Prevention of venous thromboembolic events after gynecologic surgery. *Obstet Gynecol*. 2012;119(1):155-67.
18. Clarke-Pearson DL, DeLong ER, Synan IS, Coleman RE, Creasman WT. Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: a prospective study of 411 gynecology patients and creation of a prognostic model. *Obstet Gynecol* 1987;69:146–50.
19. Duggan C, Marriott K, Edwards R, Cuzick J. Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolic disease among women taking tamoxifen to prevent breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3588–93.
20. Robinson GE, Burren T, Mackie IJ, Bounds W, Walshe K, Faint R, et al. Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. *BMJ* 1991;302:269–71.
21. Raymond EG, Burke AE, Espey E. Combined hormonal contraceptives and venous thromboembolism: putting the risks into perspective. *Obstet Gynecol*. 2012;119(5):1039-44.
22. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GR, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(suppl):381S–453S
23. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. ACOG Practice Bulletin No. 84. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;110:429–40.
24. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. Art. No.: CD001484. DOI: 10.1002/14651858.CD001484.
25. Turner GM, Cole SE, Brooks JH. The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis after major gynaecological surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:588–91
26. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Hinshaw WM, Coleman RE, Creasman WT. Prevention of postoperative venous thromboembolism by external pneumatic calf compression in patients with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol* 1984;63:92–8.
27. Clarke-Pearson DL, Creasman WT, Coleman RE, Synan IS, Hinshaw WM. Perioperative external pneumatic calf compression as thromboembolism prophylaxis in gynecology: report of a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 1984;18: 226–32.
28. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, Carroll B, Clarke-Pearson DL. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001;98:989–95.
29. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, Soper JT, Berchuck A, Coleman RE. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1146–53.
30. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. 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* 1988;318:1162–73.
31. Clarke-Pearson DL, Coleman RE, Synan IS, Hinshaw W, Creasman WT. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low dose heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:606–13.
32. Clark-Pearson DL, DeLong E, Synan IS, Soper JT, Creasman WT, Coleman RE. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstet Gynecol* 1990;75:684–9.
33. Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003679. DOI: 10.1002/14651858.CD003679.pub2.

34. Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;105:813–9.
35. Martino MA, George JG, Chen CC, Galic V, Kapoor R, Murray KC, Shubella J Bs, Riker E, Lancaster JM, Hoffman MS. Preoperative Enoxaparin Is Safe to Use in Major Gynecologic Surgery for Prophylaxis of Venous Thromboembolism: A Retrospective Cohort Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 May;22(4):681–685.
36. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2001;161:1952–60.
37. Hansen CT, Kehlet H, Moller C, Morch L, Utzon J, Ottesen B. Timing of heparin prophylaxis and bleeding complications in hysterectomy a nationwide prospective cohort study of 9,949 Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1039–47.
38. Whitworth JM, Schneider KE, Frederick PJ, Finan MA, Reed E, Fauci JM, Straughn JM Jr, Rocconi RP. Double prophylaxis for deep venous thrombosis in patients with gynecologic oncology who are undergoing laparotomy: does preoperative anticoagulation matter? *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(6):1131–4.
39. Peedicayil A, Weaver A, Li X, Carey E, Cliby W, Mariani A. Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:64–9.
40. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975–80.
41. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006;4: 2384–90.
42. Huo MH, Muntz J. Extended thromboprophylaxis with low molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review. *Clin Ther* 2009;31:1129–41.
43. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004318.
44. Teoh D, Berchuck A, Alvarez Secord A, Lee PS, Lowery WJ, Sfakianos GP, Valea FA, Myers ER, Havrilesky LJ. Cost comparison of strategies for the management of venous thromboembolic event risk following laparotomy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;122(3): 467–72.
45. Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD001217. DOI: 10.1002/ 14651858.CD001217.
46. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *The Cochrane Database of Systematic Review* 2008, Issue 4. Art. No.: CD005258. DOI: 10.1002/1451858.CD005258.Pub 2.
47. Schulz SL, Stechemesser B, Seeberger U, Meyer D, Kesselring MC. Graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism in surgical patients in the age of low molecular weight heparin. *J Thromb Haemost* 2005;3: 2363–5.
48. Dainty L, Maxwell GL, Clarke-Pearson DL, Myers ER. Cost-effectiveness of combination thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Gynecol Oncol* 2004;93:366 –73.
49. Krivak TC, Zorn KK. Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol*. 2007 Mar;109(3):761–77.
50. Dewdney SB, Benn T, Rimel BJ, Gao F, Saad N, Vedantam S, Mutch DG, Zigelboim I. Inferior vena cava filter placement in the gynecologic oncology patient: A 15-year institutional experience. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):344–6.
51. Wright JD, Lewin SN, Shah M, Burke WM, Lee SM, Sun X, Herzog TJ. Quality of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients Undergoing Oncologic Surgery. *Ann Surg* 2011;253:1140–1146.
52. Wright JD, Hershman DL, Shah M, Burke W, Sun X, Neugut AI, et al. Quality of perioperative venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2011;118: 978–86.
53. Cohen AT, Tapson DF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkor AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387–394.
54. Ongen G, Yilmaz A, Cirak AK, Ersoy CY, Erden F, Altintas F, et al. Venous thromboembolism risk and thromboprophylaxis among hospitalized patients: data from the Turkish arm of the ENDORSE study. *Clin Appl Thromb/Hemost* 2011;17(5):539–45.
55. Kurtoglu M. An observational study for VTE risk assessment among hospitalized patients in general surgery clinics across Turkey. *Phlebology*. 2011;26(8):344–52.
55. Clarke-Pearson DL, Abaid LN. Prevention of venous thromboembolic events after gynecologic surgery. *Obstet Gynecol*. 2012;119(1):155–67.