

JİNEKOLOJİDE TROMBOZ PROFİLAKSİSİ

M. Coşkun SALMAN*, Barış DURUKAN**, Özgür DEREN*, Tekin DURUKAN*

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Toraks ve Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) venöz tromboembolik olaylar şeklinde adlandırılır. Tüm hastane ölümlerinin yaklaşık %10'undan PE sorumludur^(1,2). DVT ve PE jinekolojik cerrahi sonrasında görülen majör komplikasyonlardır. Jinekolojik operasyonlar sonrasında görülen ölümlerin %40 kadar büyük bir kısmından PE sorumludur ve çoğu PE'nin öncesinde DVT oluşur⁽³⁾. Bu nedenle fatal PE'leri azaltabilmek için risk taşımakta olan kişilerde DVT profilaksisi gerekmektedir⁽⁴⁾. Profilaksi yapılmayan hastalarda DVT insidansı benign hastalıklar nedeniyle majör jinekolojik cerrahi uygulanan hastalarda %6.2-29.1 iken malign bir jinekolojik hastalık nedeniyle majör cerrahi uygulanan hasta grubunda bu oran %19.6-%37.9'dur⁽³⁾. Perioperatif DVT'nin oluşma zamanına bakıldığında %50'sinin operasyon sırasında, %25'inin postoperatif ilk 72 saatte, %5'inin ise postoperatif ilk 1 haftadan sonra oluştuğu görülmektedir^(5,6). Bu açıdan özellikle erken dönemde önlem almak son derece önemlidir.

PATOFİZYOLOJİ

1850'li yıllarda Virchow trombüs oluşumunda temel mekanizma olarak damar hasarı, vasküler staz ve hiperkoagülabileiteyi tanımlamıştır⁽⁷⁾. Venöz trombüsün içeriğine bakıldığında değişen miktarlarda trombosit ve lökositlerle birlikte esasen fibrin depozitleri ve eritrositlerden oluştuğu görülür. Normal koşullarda damarda herhangi bir şekilde hasar oluşmadıkça vasküler endotel trombositler ve pıhtılaşma sistemini aktive etmez. Damar hasarı oluştuğunda subendotelial

hücreler koagülasyon sistemini aktive eden kan elemanları ile temas eder. Venöz staz ise hem aktive koagülasyon faktörlerinin hepatik klirensini engeller, hem de bu faktörlerin serum inhibitörleriyle temas şansını azaltır. Bu faktörlere ilaveten kanın koagülabilesinin çeşitli nedenlerle artması venöz trombüs oluşumu riskini daha da artırır. Venöz trombüs bir kere oluşunca periferik vasküler sistemden santral dolaşıma geçerek akciğerlere kadar ulaşabilir⁽⁸⁾.

RİSK FAKTÖRLERİ

Venöz tromboemboli (VTE) için risk faktörleri Tablo I'de sıralanmıştır. Bu risk faktörlerinden bazıları daha detaylı olarak incelendiğinde:

Yaş: Yaşın 40'ın üzerinde olması DVT riskini artırır, 40 yaşındaki bir hastayla karşılaştırıldığında 60 yaşında risk iki kat daha fazladır. Vücut ağırlığının idealin %20 veya daha fazla üzerinde olması da risk faktörüdür^(3,9).
Hospitalizasyon ve operasyon süresi: Preoperatif uzun süreli hospitalizasyon ve postoperatif uzun süre yatakta kalma venöz staza neden olarak DVT riskini artırır. Operasyon süresinin uzun olması (özellikle 2 saatten uzun süren ameliyatlar), buna bağlı olarak baldır kaslarının pompa fonksiyonunun kaybı ve vena kava basısı da benzer etkiye yol açarak DVT riskini artırır⁽³⁾.
Kanser: Kanserli hastalarda fibrin depozyasyonu ve de trombüs oluşumu riski diğer cerrahi hastalara oranla daha fazladır. Çünkü malign hastalıklarda doku tromboplastini salınımı fazladır, F10 aktivasyonu artmıştır ve fibrinolitik aktivitesi azalmıştır, ayrıca kanser hücreleri tarafından prokoagülan bazı maddeler (örneğin; doku faktörü ve kanser prokoagülanı) ve damar permeabilitesini değiştiren bazı faktörler

Yazışma adresi: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Tel: (0312) 305 31 28

Fax: (0312) 305 23 15

e-mail:csalman@hacettepe.edu.tr

Alındığı tarih: 17. 10. 2005, kabul tarihi: 15. 11. 2005

Tablo I: Venöz tromboemboli için risk faktörleri (3,13)

<ul style="list-style-type: none">◆ Cerrahi◆ Travma:<ul style="list-style-type: none">• Majör travma• Alt ekstremitte travması◆ İmmobilizasyon◆ Kanser varlığı◆ Kanser tedavisi:<ul style="list-style-type: none">• Radikal cerrahi girişimler• Hormonal tedavi• Kemoterapi• Radyoterapi◆ Geçirilmiş venöz tromboemboli öyküsü◆ Yaşın 40'ın üzerinde olması◆ İdealin %20 veya üzerinde ağırlık◆ Sigara kullanımı◆ Gebelik ve postpartum dönem	<ul style="list-style-type: none">◆ İlaçlar:<ul style="list-style-type: none">• Oral kontraseptifler• Hormon replasman tedavisi• Selektif östrojen reseptör modülatörleri◆ Medikal hastalıklar:<ul style="list-style-type: none">• Konjestif kalp yetmezliği• Kronik akciğer hastalıkları• Diabetes mellitus• Nefrotik sendrom• İnflamatuvar barsak hastalıkları• Myeloproliferatif hastalıklar• Myeloproliferatif hastalıklar• Paroksizmal nokturnal hemoglobüni• Konjenital veya akkiz trombofililer• Variköz venler◆ Santral venöz kateterizasyon
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(örneğin; vasküler endotelial büyüme faktörü) salgılanır, bu nedenlerden ötürü bu hastalarda risk oldukça fazladır⁽¹⁰⁾. Jinekolojik kanser hastalarına uygulanan radikal pelvik cerrahi girişimler sırasında fazlaca damar travması oluşması riski artıran bir diğer nedendir. Yine bu hastalarda rastlanabilen preoperatif veya postoperatif radyoterapi ve kemoterapi öyküsü de DVT riskini artırır⁽³⁾.

Konjenital ve akkiz trombofililer: Konjenital veya akkiz trombofilisi olanlarda da tromboz gelişme riski artmıştır. Beyaz ırkta en sık görülen konjenital trombofilisi popülasyonun %5'inde saptanan faktör V Leiden mutasyonudur. Diğer önemli konjenital trombofilisi nedenleri ise protrombin gen mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği ve antitrombin 3 eksikliğidir⁽⁸⁾. Antifosfolipid antikor sendromu ise akkiz bir trombofilisi nedenidir ve rekürren arteriyel ve venöz trombozlarla ilişkilidir⁽¹¹⁾.

Çeşitli dahili hastalıklar: Obezite, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalıkları ve ileri derecede variköz venlerin varlığı gibi bazı medikal hastalıklarda da perioperatif venöz tromboz riski artar⁽³⁾.

Hospitalize edilen jinekolojik cerrahi hastalarının çoğunda bu risk faktörlerinden bir veya daha fazlası mevcut olduğu için bu hastalar tromboemboli gelişimine hassas bir grubu oluşturmaktadır. Hastayı perioperatif DVT ve PE gelişimi açısından riskli kılan bu faktörlerin belirlenmesi profilaktik tedavilerin planlanması açısından son derece önemlidir. DVT meydana geldiğinde PE görülme riski pıhtının yerleşimine bağlıdır. Jinekolojik hastalarda yapılan bir çalışmada oluşan trombüslerin %85'inin baldır venlerinde yerleştiği ve bunların da %65'inde büyüme veya

yayılma olmadığı bulunmuştur. Baldırda DVT geliştiren bu hasta grubunda semptomatik PE'ye sadece %4 oranında rastlanmıştır⁽¹²⁾. Buna göre baldır ven trombozunun klinik önemi oldukça sınırlıdır, genellikle semptomlara yol açmaz ve spontan düzelir. Zaten semptom oluşturma ve PE'ye neden olma ihtimali fazla olanlar proksimal DVT'lerdir. Tüm trombüslerin 1/4-1/3'ü proksimal derin venleri tutar⁽¹³⁾. Ama jinekolojik cerrahi yapılan ve postoperatif semptomatik PE geliştiren hastaların yaklaşık yarısında alt ekstremitelerde DVT bulgusuna rastlanmaz, bu nedenle pelvik ven trombozları da PE açısından yüksek risk oluşturmaktadır⁽¹²⁾. Yine proksimal venlerdeki trombüslerin de yaklaşık yarısında herhangi bir semptom görülmediği için bunlardan kaynaklanan PE'lerin önlenmesi de güçlük arzeder⁽¹⁴⁾.

Tromboembolik olaylar açısından bir başka sorun ise yüksek risk altındaki hastaları belirlemek mümkün olmasına rağmen hangi hastaların klinik açıdan önemli bir tromboembolik olay geliştireceğinin önceden tahmin edilememesidir. Ayrıca masif PE genellikle daha önceden bir uyarı vermeksizin, aniden ortaya çıkar, bazen resüsitasyona dahi imkan vermez⁽¹⁵⁾. Zaten hastanede PE'den kaybedilen hastaların %70-80'inde ölümden önce bu tanı akla getirilmemektedir⁽¹³⁾. Bunlar tromboz profilaksisinin önemini ortaya koyan saptamalarıdır.

PROFİLAKTİK YÖNTEMLER

Klinik olarak şüphelenilmediği için PE'den ölen hastaların yaklaşık %70'ine otopsiyle teşhis konur^(16,17). Fatal PE geliştiren hastaların çoğu da semptomlar ortaya çıktıktan sonraki 30 dakika içinde

kaybedilir, bu ise trombolitik tedavi veya cerrahi girişim uygulanmasını engeller. Mortaliteyi azaltmak amacıyla etkin, yan etkileri az, ucuz ve kolay uygulanan tromboz profilaksisi yöntemlerinin kullanılması oldukça önemlidir⁽¹⁸⁾. DVT'nin önlenmesi için kullanılan yöntemler Tablo 2'de sıralanmıştır.

Tablo II: DVT'nin önlenmesi için kullanılan yöntemler

◆ Erken (postoperatif ilk 24 saatte) ambulasyon
◆ Farmakolojik yöntemler:
• Anfraksiyone heparin (AH)
• Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)
◆ Mekanik yöntemler:
• Gradual kompresyon çorapları
• İntermitan pnömotik kompresyon
◆ Kombine (farmakolojik ve mekanik) yöntemler

Erken ambulasyon baldır kaslarının pompa etkisini sağlayarak kanın alt ekstremitelerde göllenmesini engeller, bu yolla pıhtı oluşumunu azaltır.

Perioperatif DVT'yi önlemek amacıyla 1960'lardan beri kullanılan AH antitrombin III'e bağlanarak etkisini gösterir, oluşan kompleks F2a, F10a ve F9a'yı inhibe eder. Genellikle preoperatif 5000 IU sonrası postoperatif 7 gün boyunca 2-3x5000 IU subkutan uygulanır. Bu şekilde yapılan profilaksiyle jinekolojik kanser cerrahisi yapılan hastalarda DVT riskinin %18,4'ten %8,7'ye inmesi sağlanmıştır⁽¹⁹⁾. Buna göre AH etkilidir, ayrıca ucuzdur. Ama bu tür bir uygulamayla hemorajik komplikasyon riski belirgin olarak artar⁽²⁰⁾. Yine heparin kullanımında %3-5 hastada trombositopeni gelişir ve özellikle uzun süreli kullanımda osteoporoz riski vardır. DMAH'ler kimyasal veya enzimatik depolimerizasyonla elde edilen AH fragmanlarıdır. Molekül ağırlıkları 4000-6500 daltondur, intravenöz veya subkutan yolda yarı ömürleri 4 saattir. Yarı ömürleri ve biyoyararlanımları AH'den daha fazladır. Ayrıca AH'e oranla daha öngörülebilir bir antikoagülan cevapları vardır, koagülasyon parametrelerini daha az etkilerler ve kanama komplikasyonu insidansı daha azdır⁽²¹⁾. Bu avantajları nedeniyle perioperatif DVT'nin önlenmesinde heparine alternatif olarak kullanılırlar. DMAH'ler de antitrombin III'le birleşir, ama oluşan kompleks selektif olarak F10a'yı inhibe eder. Perioperatif DVT profilaksisinde DMAH'lerin en az AH kadar etkili olduğu bulunmuştur, ama DMAH'lerin belki de en önemli dezavantajları nispeten çok pahalı olmalarıdır. Gradual kompresyon çorapları alt ekstremitelerde venöz göllenmeyi azaltarak etki yapar, bunlar bilekten yukarı doğru bir basınç gradienti yaratarak venöz kan

akımını artırır⁽²²⁾. Majör jinekolojik cerrahi yapılan hastalarda bu çorapların kullanımı ile DVT riskinin azaldığı saptanmıştır⁽²³⁾. Bu çoraplar nispeten ucuzdur, ama heparin kadar etkili olmadıkları gibi uygun şekilde kullanılmazlarsa turnike etkisi yaratarak DVT riskini artırabilirler.

İntermitan pnömotik kompresyon çorapları baldır venlerinin pulsatil olarak boşalmasını sağlayarak venöz kan akımını artırır, ayrıca prostasiklin düzeylerini artırarak endojen fibrinolizi de artırır⁽²⁴⁾. Jinekolojik kanser için majör cerrahi yapılan hastalarda operasyon sırasında ve postoperatif 5 gün pnömotik kompresyon cihazları kullanıldığında DVT oranının %34,6'dan %12,7'ye düştüğü bulunmuştur⁽²⁵⁾. Bu uygulama AH kadar etkilidir⁽²⁶⁾. Fakat bu yöntem de nispeten pahalıdır, bir pompa ve her hasta için ayrı bir çorap gerektirir.

Aspirinin tromboz profilaksisindeki rolü

Aspirin diğer profilaktik yöntemlerle karşılaştırıldığında daha az etkilidir ve az da olsa majör kanama riskinde anlamlı bir artışa neden olmaktadır. Özellikle diğer antitrombotik ajanlarla kombine kullanım söz konusu olduğunda bu kanama riski belirgin olarak artmaktadır. Bu nedenlerden ötürü cerrahi hastalarda venöz tromboembolik olayların engellenmesi amacıyla tek başına aspirin kullanımı önerilmemektedir⁽¹³⁾.

Kullanılacak profilaktik yöntemin belirlenmesi

Uygun tromboprofilaksi yönteminin saptanması için öncelikle hastanın risk grubu belirlenir, belirlenen risk grubuna göre de en uygun yöntem seçilir. Profilaksi yapılmayan cerrahi hastaları tromboemboli riskine göre 4 gruba ayrılır^(13,27):

- Düşük riskli grup:
- ♣ Minör cerrahi uygulanan ve risk faktörü olmayan 40 yaşın altındaki hastalar
- ♣ DVT: baldırda %2, proksimalde %0,4 oranında görülür
- ♣ PE: klinik %0,2, fatal <%0,01 oranında görülür
- ♣ Erken mobilizasyon dışında spesifik profilaksi gerekmez
- Orta riskli grup:
- ♣ Risk faktörü olan minör cerrahi hastaları; risk faktörü olmayan 40-60 yaştaki cerrahi hastaları
- ♣ DVT: baldırda %10-20, proksimalde %2-4 oranında görülür
- ♣ PE: klinik %1-2, fatal %0,1-0,4 oranında görülür
- ♣ 2/gün AH, ≤3400 Ü/gün DMAH, gradual kompresyon

çorapları veya intermitan pnömotik kompresyon önerilir

- Yüksek riskli grup:
- ♣ 60 yaşın üstündeki cerrahi hastaları; 40-60 yaşta olup ilave risk faktörü olan cerrahi hastaları
- ♣ DVT: baldırda %20-40, proksimalde %4-8 oranında görülür
- ♣ PE: klinik %2-4, fatal %0,4-1,0 oranında görülür
- ♣ 3/gün AH, >3400 Ü/gün DMAH veya intermitan pnömotik kompresyon önerilir
- En yüksek riskli grup:
- ♣ Birden fazla risk faktörü olan hastalarda cerrahi
- ♣ DVT: baldırda %40-80, proksimalde %10-20 oranında görülür
- ♣ PE: klinik %4-10, fatal %0,2-5 oranında görülür
- ♣ >3400 Ü/gün DMAH, oral K vitamini antagonistleri (INR 2-3 olacak şekilde) veya intermitan pnömotik kompresyon/gradual kompresyon çorapları + AH/DMAH önerilir

Jinekolojik cerrahi hastalarında American College of Chest Physicians'ın profilaksi önerileri ise şu şekildedir (13):

- Benign hastalıklar için yapılan kısa süreli (≤ 30 dakikalık) cerrahilerde başka tromboz risk faktörü de yoksa erken mobilizasyon yeterlidir.
- Laparoskopik cerrahi yapılan ve venöz tromboz risk faktörü olan hastalarda düşük doz AH, DMAH, intermitan pnömotik kompresyon veya gradual kompresyon çoraplarından biri veya birden fazlası gerekir.
- Majör jinekolojik cerrahi yapılacak tüm hastalarda tromboprofilaksi önerilir.
- Benign hastalıklar için majör jinekolojik cerrahi yapılacak hastalarda tromboz için risk faktörü yoksa 2×5000 IU AH veya ≤ 3400 Ü/gün, tek doz DMAH veya cerrahiden hemen önce başlanıp hasta mobilize olmadığı sürece devam edilen intermitan pnömotik kompresyon önerilir.
- Kanser için geniş cerrahi yapılacak ve ilave risk faktörü olan hastalarda 3×5000 IU AH veya >3400 Ü/gün DMAH veya taburcu olana kadar intermitan pnömotik kompresyon önerilir. Burada kombine yaklaşım olarak AH veya DMAH'e ilaveten gradual kompresyon çorapları veya intermitan pnömotik kompresyon da kullanılabilir.
- Majör jinekolojik cerrahi uygulanacak hastalarda profilaksi hastaneden çıkana kadar sürdürülmelidir.

Kanser cerrahisi yapılan hastalar, 60 yaşın üzerinde olanlar ve venöz tromboz öyküsü olanlarda özellikle yüksek risk vardır ve bunlarda taburculuk sonrası 2-4 hafta profilaksinin devam ettirilmesi önerilir.

TROMBOZ PROFİLAKSİNİN SÜRESİ

Majör abdominal cerrahi uygulanan hastalarda ve cerrahi yapılan kanser hastalarında tromboprofilaksi gerektiği konusunda fikir birliği olmasına rağmen optimum tromboprofilaksi süresi halen tartışmalıdır. Koagülasyon belirteçlerine bakıldığında cerrahinin indüklediği hiperkoagülabl durumun birkaç hafta boyunca devam ettiği görülmüştür. Örneğin; majör abdominal cerrahi sonrası fibrin D-dimer düzeylerinin en az 14 gün, trombin-antitrombin komplekslerinin 28 gün boyunca yüksek kaldığı saptanmıştır^(28,29). Nitekim yapılan bir çalışmada majör abdominal cerrahi uygulanan ve hospitalizasyon süresince tromboz profilaksisi yapılan bir hasta grubu DVT olmadığı saptanıp taburcu edildikten sonra evde yapılan 4 haftalık izlemde %25 oranında DVT geliştiği saptanmıştır⁽³⁰⁾. Etkin ve güvenli tromboprofilaksi sağladıkları iyi ortaya konmuş olan DMAH'ler rutin klinik pratikte genellikle postoperatif 1 hafta boyunca veya hasta tam mobilize olana kadar kullanılır, ama özellikle DVT riski fazla olan kanser hastalarının uzun süreli (1 hafta yerine 4 hafta süreyle) DMAH'lerle yapılan profilaksiden fayda görebileceği saptanmıştır⁽³¹⁾. Majör abdominal cerrahi uygulanacak hastalarda yapılan prospektif, randomize bir çalışmada 1 haftalık standart profilaksiyle karşılaştırıldığında dalteparinle yapılan 4 haftalık uzun süreli profilakside venografi ile saptanan DVT insidansının %15,9'dan %5,6'ya düştüğü görülmüştür ve bu yaklaşık %65'lik bir azalmaya karşılık gelmektedir, ayrıca uzun süreli profilaksiyle proksimal DVT insidansı %15,9'dan %0'a inmiştir⁽²⁹⁾. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ise enoksaparinle 4 haftalık profilaksi yapıldığında majör abdominal cerrahi yapılan kanser hastalarında DVT insidansının %12'den %4,5'e düştüğü bulunmuştur, bu da %60'ın üzerinde bir azalma anlamına gelmektedir⁽³²⁾. Bunlara göre kanser için majör abdominal cerrahi uygulanan hastalarda 5000 IU dalteparin gönde bir kez verilirse kanama riskinde artış olmaksızın DVT gelişme riski azalır. Buna ilaveten 1 haftalık tromboprofilaksiye oranla 1 aylık profilaksi

kanser için majör abdominal cerrahi yapılan hastalarda geç oluşan DVT riskini azaltmak suretiyle hastanın prognozunu iyileştirir.

SONUÇ

Venöz tromboembolik olaylar hastaneye yatan hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Jinekolojik operasyonlar sonrasında görülen ölümlerin de önemli bir kısmından sorumludur. Bu nedenle özellikle fatal tromboembolik olayların azaltılması için jinekolojik cerrahi öncesinde tüm hastalar tromboz risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve risk taşıdığı saptanan hastalarda mutlaka uygun bir yöntemle ve önerilen sürelerde profilaksi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1968. *Br J Surg* 1991;78:849-852.
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82:203-205.
- Davis JD. Prevention, diagnosis, and treatment of venous thromboembolic complications of gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:759-775.
- Clarke-Pearson DL. Prevention of venous thromboembolism in gynecologic surgery patients. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;5:73-79.
- Flanc C, Kakkar VV, Clarke MB. The detection of venous thrombosis of the legs using 125-I-labelled fibrinogen. *Br J Surg* 1968;55:742-747.
- Kemble JV. Incidence of deep vein thrombosis. *Br J Hosp Med* 1971;6:721-726.
- Virchow RR. *Cellular Pathology*. London, Churchill, 1860.
- Weiss J, Smith RS. *Critical Care Obstetrics*. In: *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis And Treatment*, 9th Ed, eds: Alan H. DeChemy AH, Nathan L, McGraw-Hill Companies Inc., 2003.
- 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;69:146-150.
- Goad KE, Gralnick HR. Coagulation disorders in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:457-484.
- Groot PG, Derksen RH. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2005;3:1854-1860.
- Clarke-Pearson DL, Synan IS, Coleman RE, Hinshaw W, Creasman WT. The natural history of postoperative venous thromboembolism in gynecologic oncology: A prospective study of 382 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1051-1054.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
- Clagett GP, Reisch JS: Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. *Ann Surg* 1988;208:227-240.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108:978-981.
- Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982;73:822-826.
- Rubenstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988;148:1425-1426.
- Clarke-Pearson DL. Prevention of venous thrombosis following gynecologic surgery in menopausal patients. *Menopausal Med* 1996;4:6-9.
- 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;75:684-689.
- Clarke-Pearson DL, DeLong ER, Synan IS, Creasman WT. Complications of low-dose heparin prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Obstet Gynecol* 1984;64:689-693.
- Fejgin MD, Lourwood DL. Low molecular weight heparins and their use in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:424-431.
- Sigel B, Edelstein AL, Savitch L, Hasty JH, Felix WR Jr. Type of compression for reducing venous stasis. A study of lower extremities during inactive recumbency. *Arch Surg* 1975;110: 171-175.
- 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; 91:588-591.
- Guyton DP, Khayat A, Schreiber H. Pneumatic compression stockings and prostaglandin synthesis: a pathway of fibrinolysis? *Crit Care Med* 1985;13:266.
- 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;63:92-98.
26. 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;168:1146-1154.
27. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl):132S–175S.
28. Galster H, Kolb G, Kohsytorz A, Seidlmayer C, Paal V. The pre-, peri-, and postsurgical activation of coagulation and the thromboembolic risk for different risk groups. *Thromb Res* 2000;100:381-388.
29. Rasmussen M. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev* 2002;28:141-144.
30. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Deep venous thrombosis: a continuing problem. *BMJ* 1988;297:28.
31. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, Raaschou HO, Wille-Jorgensen P. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998;164:657-663.
32. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:975-980.