



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MAJOR ABDOMİNAL KANSER CERRAHİSİ GEÇİREN
HASTALARDA UZAMIŞ TROMBOEMBOLİ PROFİLAKSİSİ

Dr. Barış CANDAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2015



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MAJOR ABDOMİNAL KANSER CERRAHİSİ GEÇİREN
HASTALARDA UZAMIŞ TROMBOEMBOLİ PROFİLAKSİSİ

Dr. Barış CANDAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Sadık KILIÇTURGAY

Bursa-2015

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce özet	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	22
Bulgular.....	24
Tartışma ve Sonuç.....	32
Kaynaklar.....	36
Teşekkür	38
Özgeçmiş.....	39

ÖZET

Venöz tromboembolizm (VTE) hastane ölümlerinin en sık nedenlerinden biridir. Cerrahi VTE riskini arttırmaktadır. Kansere, fizyopatolojik olarak tromboza eğilimi daha da arttırmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) cerrahi profilakside rutin olarak hastanede yatan ve major abdominal kanser cerrahisi geçiren hastalara uygulanmaktadır. En son ilaç kullanım kılavuzları DMAH'lerin major abdominal kanser cerrahisi geçiren hastalara 28 gün rutin profilakside uygulanması gerektiğini belirtmektedir.

Bizim çalışmamızda kliniğimizde 1 Ocak-15 Aralık tarihlerinde major abdominal kanser cerrahisi uygulanan 114 hasta retrospektif olarak incelenmiş, bu hastaların bir kısmına yatış süresince DMAH'la profilaksi uygulanmış (A grubu), bir kısmına da taburculuk sonrası DMAH'la profilaksiye devam edilmiştir (B grubu). Her iki grup için demografik özellikleri, cerrahi işlem ve sonrasındaki durumları ve sağ kalımları incelenmiştir. Ayrıca 34 hastanın da 3 haftalık D-Dimer fibrinojen seviye değişimleri incelenmiştir. Ameliyat süresi uzadıkça, B grubuna dahil olan hasta oranı artmaktadır ($p=0,036$). Yoğun bakımda yatış süresi uzadıkça yine B grubuna dahiliet artmaktadır ($p=0,01$). Postoperatif VTE ve kanama açısından her iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır. B grubunda takipte sağ kalım oranı daha fazla bulunmuştur ($p=0,06$). D-Dimer ve fibrinojen seviyeleri 3 hafta sonunda her iki grupta da azalmakla birlikte yüksek seyretmiştir.

Major abdominal kanser cerrahi uygulanan hastaların yalnızca yatış süresince değil taburculuk sonrası da profilaksiye devam ederek toplam 4 hafta DMAH ile profilaksi uygulanması gerektiği ve bunun kliniğimizde de standart bir uygulama haline getirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Venöz tromboemboli, kanser, cerrahi, profilaksi, düşük molekül ağırlıklı heparin

“ Extended Thromboemboly Prophylaxis in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery for Cancer ”

SUMMARY

Venous thromboembolism (VTE) is one of the most common cause of death in the hospital. Surgery reduces VTE risk. Also cancer, physiopathologically induces thrombosis. Prophylaxis with low molecular weight heparins (LMWH) are routinely used to patients in the hospital and patients who underwent major abdominal surgery for cancer. Last guidelines for LMWH suggested that it should be use for 28 days, after major abdominal surgery for routine prophylaxis.

In our study, 114 patients who underwent major abdominal surgery for cancer in 1 january – 15 december 2014, are retrospectively studied, one part of these patients (group A) received prophylaxis in hospital period and the other one (group B) received out-of-hospital period also. All patients studied for demographic characteristics, surgery , surgery follow-up and survivals. Also for 34 patient's d-dimer and fibrinogen levels observed in three weeks period after surgery. B group patient percentage is getting more with long duration of surgery ($p=0,036$). Also with long staying in intensive care unit (ICU) is more in group B ($p=0,01$). There was no differences in VTE and bleeding events in both groups. In follow-up term, survival is more in B group ($p=0,06$). Although its decreasing levels, d-dimer and fibrinogen levels stay higher in three weeks period in both groups.

We suggested that patients who undergoing major abdominal surgery for cancer, should recive not only hospital stay prophylaxis, they should receive prophylaxis with LMWH after discharge and totally at least 28 days after surgery. In our opinion this should be standart practice in our clinics too.

Key words: Venous thromboembolism, cancer, surgery , prophylaxis, Low molecular weight heparin

GİRİŞ

1.1.Tanım-İnsidans

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) altta yatan patoloji sebebiyle (venöz kan pıhtılaşması daha genel adıyla venöz tromboembolizm (VTE) olarak tanımlanmaktadır (1). Venöz tromboembolizm yıllık olarak genel popülasyonda her 1000 kişiden 1-2'sinde, genellikle DVT olarak görülmektedir. İnsidans 40 yaşın altında 10000'de 1 iken, 60 yaşın üzerinde 100'de 1'e kadar yükselmektedir. Her 100 kişiden 2 ila 5 kadarının ömürleri boyunca en az bir kez VTE geçirdikleri öngörülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yılda yaklaşık 2 milyon DVT olgusu 600000 PE olgusu görüldüğü öngörülmektedir. Bunun yanında ABD'de her yıl yaklaşık 200000 kişi PE nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu sayı; AIDS (edinsel immün yetersizlik sendromu) meme kanseri ve trafik kazaları nedeniyle kaybedilen kişilerin toplamından daha fazladır (2).

VTE batı ülkelerinde hastane ölümlerinin en sık nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Doğu ülkelerinde de batıdaki kadar olmasa da ortopedik, jinekolojik ve abdominal cerrahi geçiren hastalarda VTE sıklığı hızla artmaktadır (1). DVT genellikle alt ekstremitedeki venöz sistemden kaynaklanır ve kendiliğinden olurken PE daha çok proksimal venlerin travmaya uğraması veya alt ekstremitte venlerindeki trombozun buraya uzanması sonucu görülür. VTE sıklıkla asemptomatiktir. Hastanede yatan hastalarda yapılan prospektif çalışmalardan birinde PE oranı %1 iken PE'den ölen hastaların %70'inde tanıdan şüphelenilmemiştir (3).

Venöz tromboembolizmin tanısındaki zorluklar, yalnızca hastanede yatan hastaların incelenmesi, yalnızca yaşlı hastaların incelenmesi, sık otopsi yapılamaması veya otopsi sonuçlarının insidans rakamlarına dahil edilmemesi gibi durumlar nedeniyle gerçek insidans bilinmemektedir. Venöz tromboembolizm insidansı yaşla birlikte artmakta ve 85 yaşın üzerinde %1'e ulaşmaktadır. %44'ünün PE ve %14'ünün DVT+PE olduğu saptanmıştır (2).

Kadın/erkek risk oranı 1,2 olarak saptanırken, genç yaşlarda kadınların, ileri yaşlarda ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları görülmüştür.

Pulmoner embolizmin ölümcül bir hastalık olduğu, hastaların %30'unun ilk 30 gün içerisinde, eşit oranda hastanın (%30) takip eden 8 yıl içinde tekrarlayan ataklarla veya pulmoner hipertansiyon gibi kronik komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği saptanmıştır (2). Akut tetikleyici faktörlerin başında hastaneye yatırılma gelmektedir. Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık DVT riski Tablo 1.1'de verilmiştir.

Tablo-1.1: Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık DVT riski

Hastanede yatan hastalarda yaklaşık DVT riski	DVT Prevelansı (%)
Medikal hastalar	10-20
Genel cerrahi	15-40
Major jinekolojik cerrahi	15-20
Major ürolojik cerrahi	15-40
Beyin cerrahisi	15-40
İnme	20-50
Kalça veya diz artropatisi, kalça kırığı cerrahisi	40-60
Majör travma	40-80
Omurilik hasarı	60-80
Yoğun bakım hastaları	10-80

DVT:Derin ven trombozu

Derin ven trombozunun doğal gidişi trombozun lokalizasyonuna bağlıdır. Cerrahi hastalarında baldır venlerinde gelişen distal DVT'lerin yaklaşık yarısı 72 saat içinde spontan olarak iyileşirken, altıda birinde proksimal venlere yayılır. Proksimal venlere yayılım, semptomatik distal DVT'si olan hastalarda daha sık görülmektedir. Masif tromboz oluşumu dolaşım bozukluğuna ve venöz gangrene yol açabilir. Semptom varlığı ve proksimal yayılım PE riskinin artmasına neden olur. Semptomatik proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık yarısında tanı sırasında sessiz PE, %10'unda ise semptomatik PE bulunmaktadır (2).

Tedavi yapılmadığında ilk 30 içinde proksimal DVT'lerin yaklaşık %25'i kötüleşirken, %20'si geriler, %55 kadar bir oran ise değişmeden kalır. Yeterli tedavi almayan hastaların yarısında 3 ay içinde nüks semptomatik VTE gelişir. Semptomatik DVT geçiren hastaların yaklaşık %20'sinde, 2 yıl sonra kronik

bacak ağrısı, şişme, venöz staz ve bacak ülseriyle seyreden “posttrombotik sendrom” oluşur (2).

Derin ven trombozunun komplikasyonları; PE, kronik pulmoner hipertansiyon, posttrombotik sendrom ve tekrarlayan VTE'dir. Akut ve kronik komplikasyonlar hasta ve toplum için büyük bir yük oluşturmaktadır. Venöz tromboembolizme bağlı hastalıkların oluşturduğu yükü azaltmak, etkili bir birincil koruma, doğru tanı, akut trombozun uygun tedavisi ve uzun dönem etkili bir ikincil koruma yaklaşımıyla olanaklıdır.

Hastane ölümlerinin en sık nedenlerinden biri pulmoner embolizmdir. Pulmoner embolizm olgularının %90'ında kaynak alt ekstremitte venleridir. Hastanede yatan 100 hastadan biri PE nedeniyle ölür. Rutin otopsi çalışmalarında hastanede ölümlerin %10-25'inde PE saptanmaktadır. Bunların çoğunda da emboli, ölüm sebebi olabilecek kadar büyük (masif emboli) bulunmaktadır (4).

Pulmoner embolizm, genellikle derin ven trombozunun bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması sonucunda gelişir. Pulmoner embolizm, mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenemez bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir. Hastalığın tanı ve tedavisi kadar VTE riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir (2,4).

Pulmoner embolizm olgularında dispne, takipne, taşikardi ve göğüs ağrısı gibi sık görülen semptom ve fizik muayene bulgularının yalnızca bu hastalığa özgü olmadığı bilinmelidir. Klinik bulgular, semptomsuz bir tabloda masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir.

Travma veya yoğun bakım hastalarına klinik tanı daha güç ve güvenilmezdir. Pulmoner embolizmde önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgulardır. Dispne ve takipneyle birlikte ploreitik ağrı, olguların

yarıdan fazlasında bulunur. Hemoptizi ise olguların %10'undan daha azında görülür (2,4).

Ölüm genellikle olay gelişiminden sonraki 1-2 saat içinde oluşur. Pulmoner embolizm nedeniyle ölen hastaların 3/4'ünde VTE'den şüphelenilmemiştir. Ayrıca PE ile ölen medikal hastaların otopsi çalışmalarında olguların %59-83'üne hasta yaşarken PE tanısı konamadığı saptanmıştır. Cerrahi hastalarında da benzer oranlar söz konusudur. Bu çalışmaların sonuçları, Framingham çalışmasından elde edilen verilerle de teyit edilmiştir. Pulmoner embolizm otopsiye kadar tanınmasa da hastane ölümlerinin %10'u PE'ye ikincil gelişmektedir. Bu hastaların %70'i medikal, %30'u cerrahi hastalarıdır (2).

Kanser, VTE için major risk faktörlerinden biridir. Kanser in komplikasyonu olarak tromboflebit ilk olarak Armand Trousseau tarafından 1865'te mide kanserli hastalarda gezici tromboflebit olarak tanımlanmıştır (5). O günden beri artmış VTE riski ve kanser ilgili kanıtlar çoğalarak artmıştır. Kanserli hastalarda gerçek VTE insidansı bilinmemesine rağmen, Silverstein ve ark.'nın minnesotadaki hastalarda (A.B.D.) nüfusa dayalı olarak yaptıkları çalışma en iyi tahminleri içeren çalışmalardan biridir. Silverstein ve ark.ları genel popülasyondaki VTE insidansını 100.000de 117 kişi olarak öngördüler. Öteyandan her yıl 200de 1 kanser hastası ,kanseri olmayan hastalara göre 4 kattan fazla artmış oranda VTE geçirmektedir. A.B.D'de Stein ve ark.'nın 1979-1999 arasında yaptıkları izlemde kanser tanısı alan hastalarda VTE insidansı 2 kat fazladır (6). VTE riski malignite tanısı alınan erken dönemde en yüksek olarak görülmektedir.

Hollanda'daki 66,329 kanserli hastayı kapsayan kohort çalışmada malignite tanısı aldıktan sonraki ilk 6 ayda her 1000 hastada 12.3 oranında gittikçe artan VTE insidansı ortaya konmuştur. VTE riski; metastatik kanseri olan veya kemoterapi alan hastalarda, metastazı olmayan veya kemoterapi almayanlara göre 2 kat artmıştır. İlginç olarak idiyopatik (primer) VTE'li hastaların yaklaşık olarak %8-12 oranında tanı konulamamış malignite saptanmıştır (3). Kanserli hastalarda venöz tromboembolizm için risk faktörleri Tablo 1.2.'de verilmiştir.

Tablo-1.2: Kanserli hastalarda venöz tromboembolizm için risk faktörleri

Komorbidite	(%)
Renal hastalık	7.6
Enfeksiyon	7.4
Tranfüzyon	6.9
Arteryel embolizm	6.8
Anemi	6.2
Karaciğer hastalığı	6.0
Akciğer hastalığı	5.9
Konjestif kalp yetmezliği	5.7
Diabetes mellitus	4.5
Hipertansiyon	3.9
Kanser Bölgesi	
Pankreas	8.1
Diğer batin	6.6
Böbrek	5.6
Over	5.6
Mide	4.9
Özefagus	4.3
Kolon	4.0
Rektum	3.5
Testis	3.3
Sarkom	2.9
Mesane	2.9
Meme	2.3
Prostat	1.9
Baş ve Boyun	1.4

1.2.Venöz Tromboemboli Patofizyolojisi

Venöz tromboembolizm gelişimini kolaylaştıran üç temel patogenik mekanizma Virchow tarafından yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır (2). Bu temel patogenik mekanizmalar halen Kabul görmekte olup, günümüz teknolojisi ile bu mekanizmalara genetik değişiklikler (polimorfizmler / mutasyonlar) eklenmiştir. Kan akımının yavaşlaması (staz), damar duvarında hasar (öncelikle endotel hasarı-işlev bozukluğu) ve hiperkoagülabilité Virchow üçlüsü (triadı) olarak tanımlanır (Tablo 1.3).

Tablo-1.3: Virchow üçlüsü ve oluşumunda etkili faktörler

Venöz staz	Damar duvarında hasar	Hiperkoagülabilite
Uzun süreli yatak istirahati, uzun seyahat, cerrahi girişime bağlı hareketsizlik	Damar yaralanması/travması	Derin ven trombozu öyküsü
Tümör, obezite, gebeliğe bağlı venöz obstrüksiyon	Katater takılması	Cerrahi girişimler
Kardiyomyopati, konjestif kalp yetersizliği ve myokard infarktüsüne bağlı sol ventrikül yetersizliği	Derin ven trombozu öyküsü (variköz ven oluşumu-kapak hasarı)	Antifosfolipid antikor sendromu
Atrial fibrilasyon	Yapay kalp kapağı	Diğerleri
	Akut myokard infarktüsü	Kalıtsal Trombofililer
	Cerrahi girişim	Sık görülenler
	Kemik kırıkları	1.Aktive protein C direnci
	Kalp damar hastalığı	2.Faktör V Leiden mutasyonu
	Tümör invazyonu	Protrombin gen mutasyonu
	Yanık	Protein C/S eksiklikleri
		Antitrombin eksikliği
		Nadir görülen kalıtsal trombofililer
		Aile öyküsü

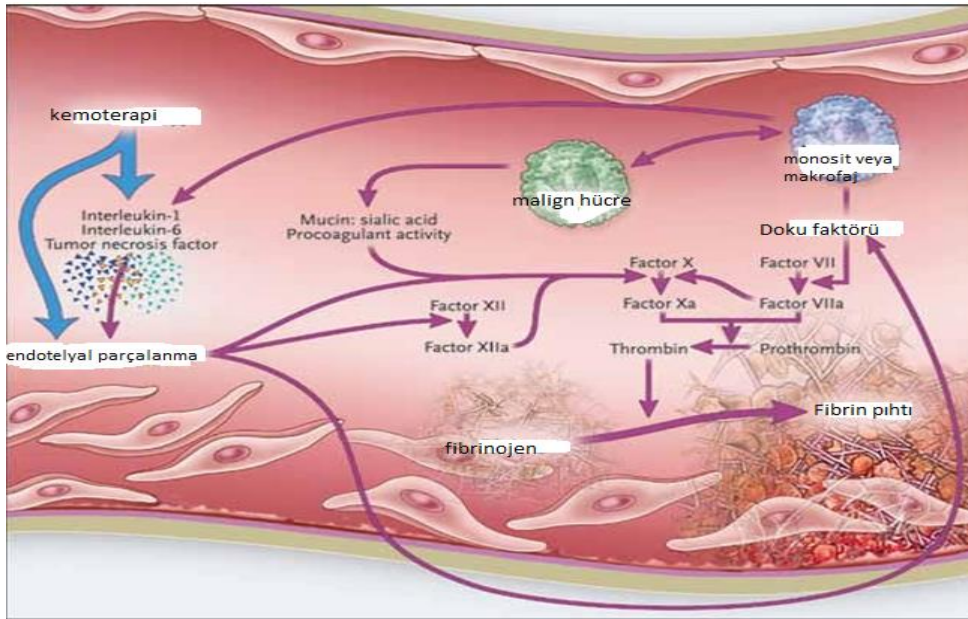
1.3.Kanserli Hastalarda VTE Patofizyolojisi

Kanserli hastalarda, venöz staz; uzamış yatak istirahati ve damarlara dıştan tümör basısına bağlı olarak gelişebilir. Son gelişmeler kanserin moleküler biyolojisindeki protrombotik yolları destekler niteliktedir. Malignitedeki tromboz gelişimi, prokoagülanların aktivasyonu, sitokin salınımı, antikoagülan inhibisyonu veya fibrinolitik yollar gibi karışık ve birbiriyle etkileşimli birçok mekanizma sonucu gerçekleşir (3). (Şekil-1.1)

1.3.1-Hücre-Hücre Etkileşimleri ve Prokoagülanlar

Çalışmalar, tümör hücrelerinin trombosit adezyon moleküllerinde anahtar olan glikoprotein Ib ve glikoprotein IIb/IIIa salgıladığını göstermiştir. Benzer şekilde malignite yüksek von Willebrand faktör düzeyleriyle ilişkilidir.

GP IIb/IIIa ile tümör hücrelerine trombosit adezyonu tümör yayılımında rol oynayabilir. Koagülasyon kaskadının aktivasyonu için major yolak subendotelin açığa çıkması ve doku faktörü salınımıdır. Doku faktörü (TF) koagülasyon faktörü faktör VIIa'yı aktive eder ve sonunda protrombinin trombine dönüşmesine öncülük eder. Doku faktörünün sadece tümör hücrelerinden salınmadığı, vasküler endotelial hücreler ve monosit/makrofajlardan da salındığı gösterilmiştir. Tümör hücrelerinin ayrıca faktör X'nu Xa'ya direk olarak ayıran kanser prokoagülanı olan sistein proteaz salgıladığı bulunmuştur. ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay) kullanılan çalışmalar kanser prokoagülan seviyelerinin kanserli hastaların %81'inde arttığını göstermiştir. Bu nedenle kanser prokoagülanları potansiyel tümör belirteci olarak görülmektedir (7).



Şekil-1.1: Kanserde tromboz mekanizması

1.3.2-Fibrinoliz

Fibrinolitik yolağın aktivasyonu, pıhtılaşma dengesinde önemli bir bileşendir. Plasminojenin plasmine aktivasyonu doku plasminojen aktivatörü veya ürokinaz-tip plasminojen aktivatörü (uPA) tarafından katalize edilir. Bu enzimler plasminojen aktivatör inhibitör (PAI) tarafından inhibe edilebilir. Yüksek UPA, ona uyan reseptör UPAR ve PAI malignansilerle ilişkilidir. Normal koagülasyon-fibrinolitik dengedeki bu karışıklıkların lösemi

hastalarındaki yüksek kanama oranlarında ve diğer taraftan solid organ tümörü olan hastalarda yüksek VTE oranlarında payı olabilmektedir (7).

1.3.3-Sitokinler ve Anjiogenez

Sitokinlerin tümör oluşundaki rolü uzun zamandır bilinmektedir. Folkman tümör büyümesinde anjiogenezin rolünü ortaya koymuştur. Aynı sitokinlerin hastaların tromboza yatkınlığından sorumlu olduğuna dair kanıtlar dair gittikçe artmaktadır. Vasculer Endotelial Growth Factor (VEGF), Tumor necrosis Factor alpha (TNF-a) ve İnterlökin-1 vasküler endotelden TF (doku faktörü) salınmasını uyararak tromboza eğilime öncülük ederler. Benzer şekilde , hem TNF-a hem de IL-1 trombinin reseptörü olan, vasküler endotelden salınan trombomodülinin salınımını azaltırlar. Trombin-Trombomodulin kompleksi, potansiyel antikoagülan olan protein c'nin aktivasyonuna öncülük eder. Bu nedenle trombomodulin salınımının azalması ve doku faktörü salınımının artması protrobotik etkiye neden olur. Benzer şekilde, TNF-a ve IL-1 birlikte, vasküler endoteli pıhtı oluşumuna eğilimi artıran PAI üretmesi için uyarır (7).

1.4.Derin Ven Trombozu Tanısı

Derin ven trombozunda (DVT) ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik veya ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan homans belirtisi gibi klinik semptom ve bulgular, olguların %50'sinden azında bulunurlar. Bu bulgular bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenomegali, yüzeysel ven trombozu ve posttromboflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçlerinde de görülebilir (2).

Derin ven trombozunda klinik belirtilere dayanarak tanı koymak güvenilir bir yöntem değildir. Derin ven trombozu belirti ve bulguları olan hastaların ancak %25'inde tanı testlerle doğrulanabilmektedir. Tanıyı kesinleştirmek için klinik risk skorlaması yapılmakta ve D-dimer veya ultrasonografi gibi incelemelerin yapılması gerekmektedir. DVT'de kullanılacak risk skorlama sistemi Tablo-1.4'te verilmiştir.

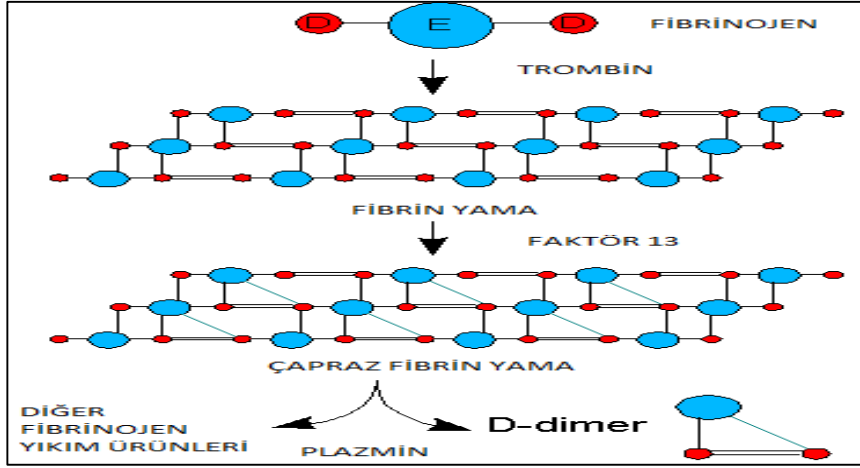
Tablo-1.4: DVT için Wells skorlama sistemi

Aktif kanser (6 ay içinde tedavi almış ya da hala palyatif tedavi alıyor)	1
Immobilizasyon (alçı, paralizi, parestezi)	1
Üç günden fazla yatak istirahati veya son 4 haftada major cerrahi girişim	1
Derin venöz sistem üzerinde hassasiyet	1
Tüm bacakta ödem	1
Tek taraflı baldır ödemi (3cm üzeri)	1
Semptomatik bacakta daha fazla gode bırakan ödem	1
Yüzeyel ven kollateralleri	1
Daha önce geçirilmiş DVT	1
DVT tanısından daha fazla olası alternatif tanı	-2
Skor ≤ 0	DVT olasılığı düşük
Skor =1-2	DVT olasılığı orta
Skor ≥ 3	DVT olasılığı yüksek

DVT: Derin ven trombozu

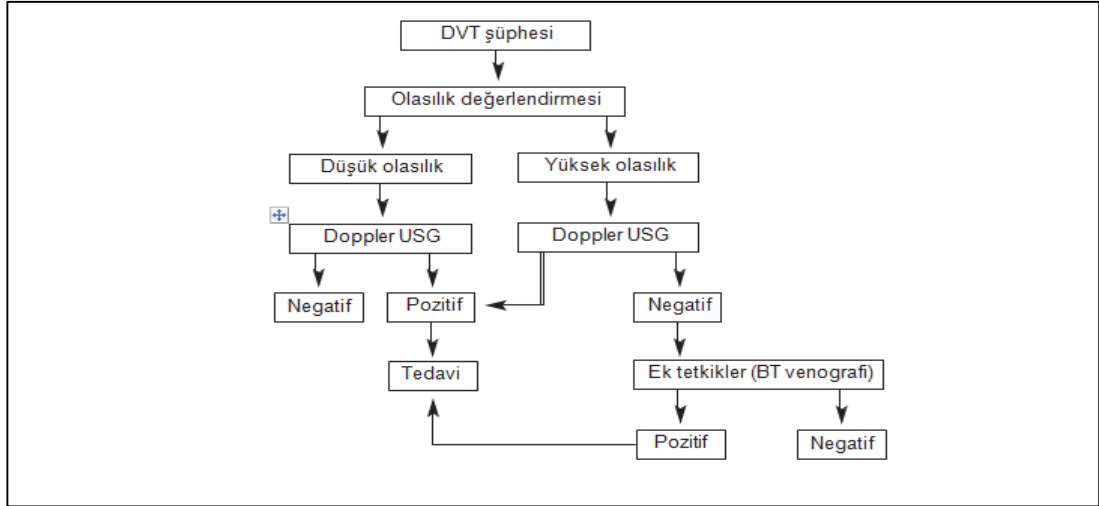
Her iki bacakta da semptom varsa daha fazla semptom bulunan bacak değerlendirilir. Klinik DVT olasılığı düşük olan hastalara (test skoru ≤ 0 , DVT olasılığı %5) öncelikle D-dimer testi yapılması önerilir. D-dimer Testinin negatif olması 3 aylık kümülatif VTE insidansının %0,5 olması anlamına gelir. D-dimer düzeyi yüksekse ultrasonografi yapılması gerekir. Ultrasonografinin pozitif olması DVT tanısını doğrular, negatif ise DVT tanısından uzaklaşılır (8).

Klinik DVT olasılığı orta (test skoru 1-2, DVT olasılığı %33) ve yüksek (test skoru ≥ 3 , DVT olasılığı %85) düzeyde olan hastalara doğrudan ultrasonografi yapılması önerilir. Kompresyon ultrasonografisinin negatif sonuç vermesi tanıyı dışlamaz, sonraki 3-6 ay içinde DVT oluşma riski sürer; orta derecede riskli hastaların %3,6, yüksek derecede riskli hastaların %31'inde bu süre içinde DVT oluşabilir. Bu durumda D-dimer testi yapılması uygundur (2).



Şekil-1.2: Fibrinojen'den D-dimer oluşumu; D-dimer bir fibrinojen yıkım ürünüdür.

D-dimer sensitivitesi %93-95'tir. Hastanede yatan hastalarda yapılan bir çalışmada spesifitesi trombozu göstermede %50 olarak bulunmuştur. Yalancı pozitiflik birçok değişik nedene bağlı olabilir; karaciğer hastalığı, yüksek romatoid faktör , enflamasyon, kanser, travma, gebelik, henüz geçirilmiş cerrahi ve ileri yaş sayılan nedenler arasında en sık gözlenenlerdir.



Şekil-1.3: Derin ven trombozu tanı algoritması

DVT: Derin ven trombozu
USG: Ultrasonografi
BT: Bilgisayarlı tomografi

1.5.Pulmoner Emboli Tanısı

Pulmoner embolizm kuşkusu olan bir hastada , klinik tabloya göre PE olasılığının değerlendirilmesi, tanı testi sonuçlarının yorumlanması ve uygun tanı stratejisinin belirlenmesinde çok önemli bir konudur. Pulmoner embolizmde belirti ve bulguların yanında risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Özellikle akut başlayan dispne , yan ağrısı ve taşikardisi olan akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PE'den kuşulanmak gerekir (2). Tablo-1.5'te pulmoner embolizmde görülebilen belirti ve bulgular gösterilmiştir.

Otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PE kuşkusunun olmadığı belirlenmiştir. Klinik bulguların özgül olmaması nedeniyle klinik tanı olasılığını daha da güçlendirmek için bazı klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Geçerliliği ispatlanmış skorlama sistemlerine örnek olarak Tablo 1.6'da Wells skorlama sistemi gösterilmiştir.

Tablo-1.5: Pulmoner embolizmde görülebilen belirti ve bulgular

Belirtiler	Bulgular
Dispne	Takipne (>20/dk)
Batıcı göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Retrosternal göğüs ağrısı	Ateş (38°C)
Senkop / presenkop	Gallop ritmi

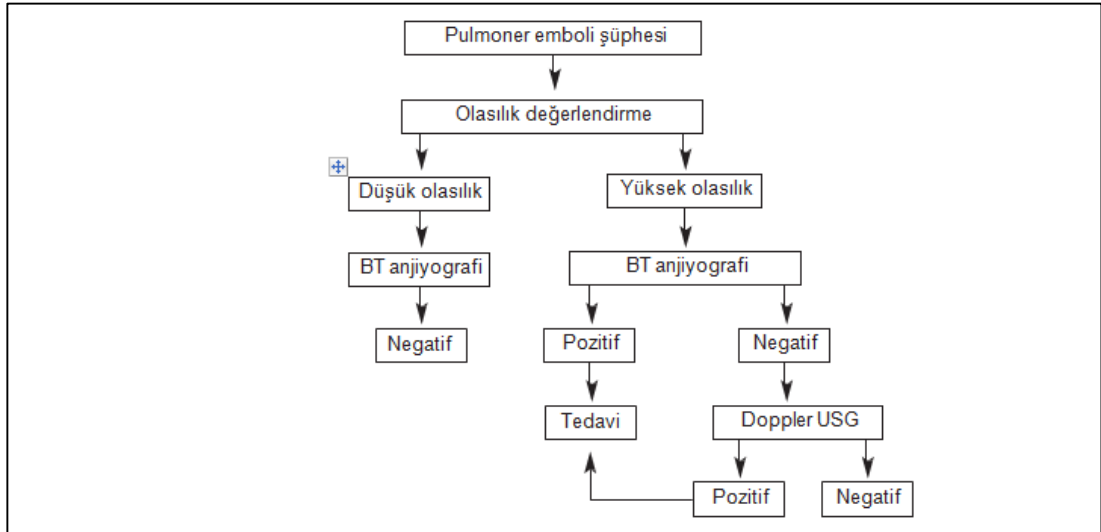
DVT: Derin ven trombozu

Tablo-1.6: Pulmoner embolizm için Wells skora sistemi

Aktif kanser (6 ay içinde tedavi almış ya da hala palyatif tedavi almakta)	1
Cerrahi ya da yatak istirahati (3 gün veya daha fazla), son 4 hafta içinde geçirilmiş cerrahi	1,5
DVT ya da pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Kalp hızı >100/dakika	1,5
En olası tanı pulmoner emboli olması	3
DVT ile uyumlu klinik belirti ve bulgular	3
Skor ≤4	Düşük olasılık
Skor >4	Yüksek olasılık

DVT: Derin ven trombozu

Pulmoner embolizm şüphesi olan hastalarda girişimsel ve pahalı bir yöntem olan pulmoner anjiyografiye gereksinimi mümkün olduğu kadar azaltmak amacıyla ampirik değerlendirme, D-dimer, alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi, seri venöz USG, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi gibi değişik tanı yöntemlerini içeren farklı tanı algoritmaları uygulanmaktadır (8).



Şekil-1.4: Pulmoner emboli tanı algoritması

DVT: Derin ven trombozu

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı tomografi

1.6.Profilaksi

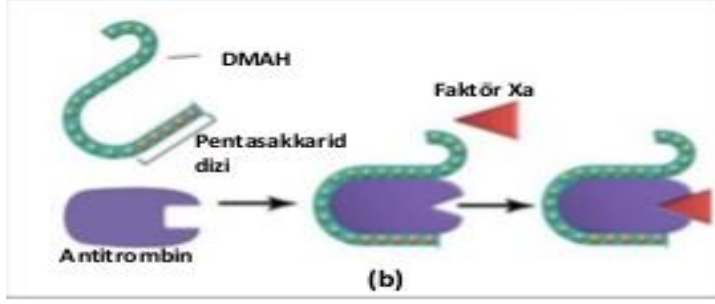
Günümüzde cerrahide tromboemboli profilaksisi DMAH(Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin) ile yapılmaktadır. DMAH, fraksiyone olmamış heparinden hazırlanan ve heparinin enzimatik veya kimyasal depolimerizasyonu sonucu elde edilen küçük heparin parçaları içeren bir moleküldür. DMAH'ın ortalama molekül ağırlığı 5000 daltondur ve fraksiyone olmamış heparinin ortalama molekül ağırlığının üçte birine eşittir. DMAH,heparine göre avantajları fazladır ve bir çok endikasyonda heparinin yerini almıştır (24) (Tablo-1.6).

Tablo-1.6: DMAH'ın standart heparine göre avantajları

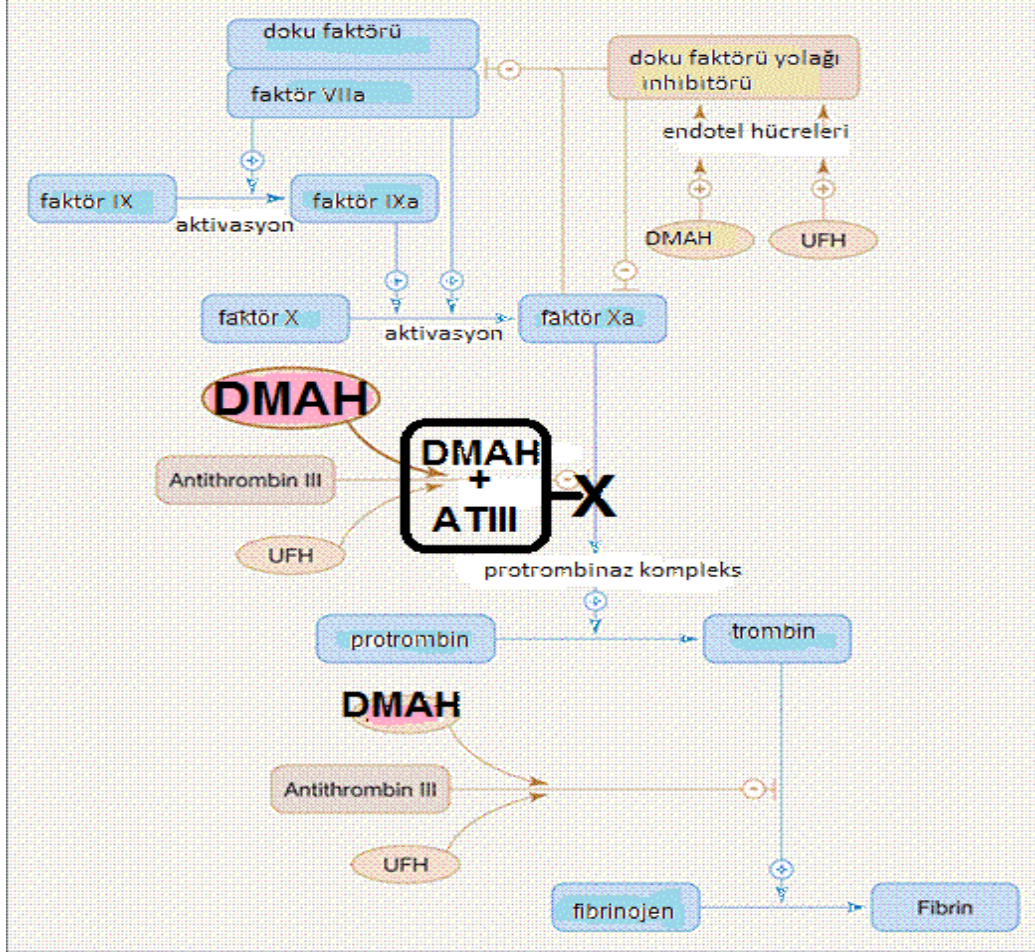
Avantaj	Sonuç
Subkutanöz enjeksiyon sonrası daha uzun yarılanma ömrü ve daha iyi biyoyararlanım	Hem profilaksi hem de tedavi için subkutanöz olarak günde bir ya da iki kez uygulanabilir
Doz bağımsız klirens	Basitleştirilmiş doz uygulaması
Öngörülebilir antikoagülan cevabı	Koagülasyon monitörizasyonu çoğu hastada gereksiz
heparine bağlı trombositopeni riski daha düşük	Kısa ve uzun dönem uygulamada heparinden daha güvenli
Düşük osteoporoz riski	Uzatılmış uygulamada heparinden daha güvenli

1.6.1 DMAH'lerin Etki Mekanizması

Heparine benzer şekilde DMAH antitrombini aktive ederek antikoagülan aktivitesini gösterir. Antitrombin bir serin proteaz inhibitörü olarak koagülasyon proteazlarının major plazma inhibitörüdür. DMAH, pentasakkarid kolu ile antitrombine bağlanarak koagülasyon kaskadının inhibe eder. Bu bağlanma antitrombinin yapısını değiştirir ve bu değişim aktive faktör Xa'nın inhibisyonunu hızlandırır. Bu ayrışmanın bir kez gerçekleşmesi sonucu DMAH başka antitrombin molekülüne bağlanmak için serbest kalır ve ardından daha çok faktör Xa'yı inhibe eder. Heparin gibi trombini direkt inhibe etmez sadece faktör Xa'yı inhibe eder (24) (Şekil-1.5 ve şekil-1.6).



Şekil-1.5: DMAH'ın antitrombine bağlanması ve Faktör Xa inaktivasyonu



Şekil-1.6: Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin etki mekanizması

Enoksaparin sodyum 4500 Dalton molekül ağırlığına sahip yüksek anti-Xa (100I.U./mg) ve düşük anti-IIa veya anti-trombin (28 I.U./mg) aktivitesi olan DMAH'dir. Bemiparin, heparin sodyumun alkali depolimerizasyonu sonucu elde edilen 2.jenerasyon DMAH'dir. Ortalama ağırlığı 3600 Daltondur, uzun yarılanma ömrüne sahiptir (5,3 saat) ve anti-Xa/anti-II-A aktivite oranı 8:1dir (9).

Cerrahide kanama kontrol edildiği gibi, tromboz da kontrol edilmeye çalışılmalıdır. Abdominal cerrahi, meme cerrahisi, travma ve kanser cerrahisiyle VTE arasındaki ilişki iyi bilinmelidir. Venöz tromboembolizmin küratif tedavisinin olmaması nedeniyle oluşmasını engellemek gereklidir. Venöz tromboembolizm bir anlamda profilaksi ile anılmaktadır (2).

Genel cerrahi uygulanan 20 yaş üstü hastalarda yapılan çalışmalarda, tromboprofilaksi yapılmadığında cerrahi girişim sonrası VTE görülme sıklığının %15-30 arasında olduğu görülmüştür. Ölümcül PE oranı ise %0,2-0,5 arasındadır. Kanser hastalarında VTE gelişme riski olmayanlardan 6 kat yüksektir (10). Cerrahi girişim yapılan kanser hastalarında DVT riski 2 kat, ölümcül PE riski ise 3 kattan fazla artmaktadır. Bu hastalarda, genel perioperatif bakımın iyileştirilmesi, daha hızlı mobilizasyon, daha çok bölgesel anestezi ve tromboprofilaksi kullanılması VTE riskini düşüren faktörlerdir (11). Yaşlı hastalardaki daha büyük ameliyatlar, preoperatif kemoterapi kullanılması, daha kısa süre tromboprofilaksi uygulanması gibi faktörler ise VTE gelişme riskini arttırmaktadır.

Kanser, geçirilmiş VTE, obezite ve gecikmiş mobilizasyon gibi klasik risk faktörlerinin bulunması genel cerrahi hastalarında VTE riskini etkilemekte ve yaş bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Anestezi tipi de önemlidir. Farmakolojik tromboprofilaksi yapılmadığı durumlarda DVT görülme sıklığının spinal/epidural anestezi hastalarında genel anesteziye göre daha düşük olduğu görülmüştür (11).

Birçok randomize klinik çalışma ve meta-analizlerin sonuçlarına dayanarak, majör genel cerrahi ameliyatlarını takiben rutin olarak tromboprofilaksi uygulanması önerilmektedir. Hem düşük doz standart heparin hem de DMAH kullanılması genel cerrahi girişimi sonrası asemptomatik DVT ve semptomatik VTE gelişme riskini en az %60 azaltmaktadır (2,11,12).

Bir meta-analiz değerlendirilmesinde, DMAH kullanılan hastalarda asemptomatik DVT ve semptomatik VTE görülme oranında tromboprofilaksi yapılmayan hastalara göre %70'in üzerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir. Postoperatif DVT riski ameliyattan sonra 1-2 hafta içinde en yüksek düzeydedir, bu nedenle ölümcül PE gibi VTE komplikasyonları geç dönemde

görülür. Abdominal veya pelvik kanser cerrahisi uygulanan hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada, ameliyat sonrası ortalama dokuz gün veya 28 gün enoksaparin 40mg tromboprofilaksisinin etkinliği değerlendirilmiştir (12). Çalışmanın 25. ve 31. Günleri yapılan venogarfi bulgularına göre uzun süreli tromboprofilaksi yapılan grupta DVT oranı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (%12'ye karşılık %5; p=0,02).

Majör abdominal cerrahi uygulanan 427 hastayla yapılan bir başka kontrollü çalışmada, 1 hafta süreyle dalteparin verilen hastaların %16'sında DVT görülürken, 4 hafta süreyle tromboprofilaksi uygulanan hastalarda bu oran %7 olarak saptanmıştır (p=0,012) (13).

Ülkemizde genel cerrahi hastalarının profilaksisinde standart heparin, bemiparin, dalteparin, enoksaparin, nadroparin, parnaparin, tinzaparin ve abdominal cerrahide fondaparinuxs endikasyon almıştır.

Her hastaya cerrahi işlemden önce; cerrahi işlem tipi, altta yatan ve/veya eşlik eden hastalık ve yaşlarına göre VTE gelişimi açısından risk değerlendirmesi yapılması gereklidir.

Venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavi önerileri Tablo-1.7 ve Tablo-1.8'de gösterilmiştir.

Tablo-1.7: Tromboprofilaksinin zamanlaması önerileri

Majör cerrahi girişimlerde tromboprofilaksi amacıyla DMAH kullanılan hastalarda, tromboprofilaksiye ameliyattan önce veya sonra başlanabilir (çok güçlü öneri).
Majör cerrahi girişimlerde tromboprofilaksi amacıyla fondaparinuxs kullanılan hastalarda, tromboprofilaksiye ameliyattan 6-8 saat sonra veya ertesi gün başlanmalıdır (çok güçlü öneri).
Cerrahi girişimden önce yatmış olan hastalara profilaksi 12 saat önce, aynı gün gelmiş hastalarda 6-8 saat sonra başlanmalıdır (çok güçlü öneri)
3 günden uzun süreyle yatağa bağımlı olacağı tahmin edilen riskli medikal hastalarda tromboprofilaksiye hemen başlanmalıdır (çok güçlü öneri).

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

Tablo-1.8: Cerrahide profilaksi

Kanser nedeniyle büyük girişimler yapılan yüksek derecede riskli cerrahi hastalarında DMAH, düşük doz SH ile günde üç kez veya fondaparinuks ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (tümü çok güçlü öneri).
Özellikle yüksek riskli, VTE için multiple risk faktörleri bulunan genel cerrahi hastalarında, farmakolojik bir yöntemle mekanik bir yöntem kombine edilmelidir (güçlü öneri)
Yüksek kanama riski olan genel cerrahi hastalarında, mekanik tromboprofilaksi yöntemleri kullanılmalıdır (çok güçlü öneri).
Kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik tromboprofilaksi hastaneden taburcu olana kadar sürdürülmelidir (çok güçlü öneri).
Büyük genel cerrahi girişimleri uygulanan hastalarda, tromboprofilaksi hastaneden taburcu olana kadar sürdürülmelidir (çok güçlü öneri).
Majör kanser cerrahisi yapılan ya da daha önce VTE geçirmiş olan hastalar gibi yüksek riskli hastalarda tromboprofilaksi taburcu olduktan sonra 28 gün boyunca sürdürülmelidir (güçlü öneri) (7,11-13).

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

SH: Standart heparin

VTE: Venöz tromboemboli

Çalışmamızda, major abdominal kanser cerrahi geçiren hastalarda yatışı süresince DMAH alanlarla (≤ 7 gün), 1 ay ve daha fazla (28-35 gün) arasında DMAH alan hastaların 1 yıllık izlemde karşılaştırılarak kliniğe yansıyan veya yansımayan bir fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Tablo 1.6: Uzatılmış tromboemboli profilaksisi ile ilgili çalışmalar (14)

Bergqvist ve ark. (ENOXACAN II)	Rand.kont, Çift kör, venografi	332	elektif cerrahi abdominal / pelvik kanser için opere olan hastalar	Enoxaparin 40 mg s.c. 1X1	0,02
Rasmussen ve ark. (FAME)	Randomize kontrollü çift kör, venografi	198	Major abdominal kanser cerrahisi	Dalteparin 5000 IU s.c. 1X1	0,03
Kakkar ve ark. (CANBESURE)	randomize, çift kör çalışma, bilateral venografi	1113	Kanser için Major Abdominal veya pelvik cerrahi	Bemiparin 3500 IU s.c. 1x1	0,26

S.C: subkutanöz

n: Hasta sayısı

GEREÇ ve YÖNTEM

1 Ocak 2014 ile 15 Aralık 2014 arasında preop malignite tanısı olan elektif veya acil olarak küratif ya da palyatif amaçlı major abdominal kanser cerrahisi uygulanan (pankreas, kolon, mide, karaciğer, özefagus ve diğer) 114 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri tablo-2.1de verilmiştir.

Tablo-2.1: Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

• Ameliyata veya hastalığa bağlı olarak reoperasyon gereken ve bu nedenle kaybedilen hastalar
• Ciddi kanama bazukluğu olan veya yüksek kanama riski olanlar
• Cerrahiden önceki 5 gün içinde warfarin sodyum gibi antikoagülan tedavi alanlar
• Standart ya da DMAH'lere ciddi hipersensivitesi bilinen hastalar

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

Hastalar; demografik özelliklerine göre (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi), preop hastalık tanısı, komorbiditeleri, ameliyatı, ameliyatın süresi, postoperatif yoğun bakımda kalış süresi, trombosit değeri, tümörün patolojisi, histopatolojik evrelemesi (TNM sınıflaması), hastalığın klinik evrelemesi, onkolojik tedavi açısından ve VTE komplikasyonu ile hospitalize edilip edilmediği tıbbi kayıtlardan değerlendirilmiştir. Daha sonra bu hastaların tamamına ulaşılmış ve son durumları değerlendirilerek, taburcu olduktan sonra DMAH kullanım süresi, VTE (ayaklarında şişlik olup olmadığı, solunum sıkıntısı nedeniyle bir sağlık merkezine başvurup başvurmadığı) ya da kanama gibi bir komplikasyon geçirip geçirmediği ve halen sağ olup olmadığı öğrenilmiştir. Ayrıca bu hastalar içerisinde de klinik bulgularına yansımayan bir değişim olup olmadığını saptamak için 34 hastanın postoperatif 1., 2., ve 3. haftadaki D-Dimer (<0,5mg/L veya <0,5µg/dl) ve fibrinojen (180-400mg/dl) değerlerine bakılmıştır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin ile farmakolojik profilakside, subkutanöz yoldan 3500 I.U.-0.2ml bemiparin sodium (HIBOR® Dem ilaç) veya 4000 I.U. -0,4ml enoksaparin sodyum (Clexane® sanofi-aventis) kullanılmıştır.

Hastaların tamamına preoperatif 6.saatte DMAH uygulanmıştır. Düşkün ve immobil sınırlı sayıdaki hastaya daha erken dönemde de profilaksi uygulanmaya başlanmıştır. Postoperatif dönemde ise hastaların yine tamamına DMAH postoperatif 12.saatte başlanarak devam etmiştir. Hastaların bir kısmına sadece hastanede kaldıkları sürece (≤ 7 gün) DMAH kullanılırken , bir kısmına da ACCP (American College of Chest Physicians) ve ulusal venöz tromboembolizm tedavi ve profilaksi kılavuzuna göre hastalar en az 1 ay DMAH kullanmışlardır.

Buna göre, hastanede yatış süresince (≤7 gün) DMAH uygulanan hastalarla, yatış süresince ve taburculuk sonrası verilen (28-35gün) hastalar karşılaştırılmıştır.

A grubu: Yatışı süresince DMAH kullanan hastalar- 54 hasta

B grubu: Yatışı süresince alıp taburculuk sonrası da DMAH alan hastalar- 60 hasta

Her iki grup hastaların özellikleri, tromboemboli komplikasyonları, neoadjuvan/adjuvan kemoterapi alıp almamaları, tromboemboli parametreleri ve ölüm oranları karşılaştırılmıştır.

İstatiksel analiz SPSS (Statistical Product and Service Solutions inc. Chicago, IL, ABD) 20. Sürüm programında yapılmıştır. Kategorik değişkenler için betimleyici istatistikler n ve yüzde olarak, sürekli değişkenler için medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-Kare, Fischer'in Ki-kare testi ve freeman halton testi kullanılmıştır. Zamana bağlı değişkenlerin yüzde değişim değerleri(son değer-ilk değer/ilk değer) olarak hesaplanmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. **p <0,05** istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

3.1.Hastaların Preoperatif Özellikleri

Ortalama hasta yaşı ortalama 60 olup, A grubunda 62,8 (37-85),B grubunda 60 (38-83) arasında değişmektedir (p=0,153). A grubunda erkek hasta sayısı 31 (%57,4),kadın hasta sayısı 23 (%42,6) . B grubunda erkek hasta sayısı 36 (%60),kadın hasta sayısı 24 (%40) olarak saptandı (p=0,928). VKİ (vücut kitle indeksi) A grubunda 24,8 B grubunda 24,8 (p=0,505) olarak saptandı.

Venöz tromboemboli risk faktörlerine göre VTE öyküsü A grubunda 2 (%3,7) B grubunda 1 (%1,7) (p=0,413) obezite A grubunda 4 (%7,7) B grubunda 7(%12,1) hastada (p=0,656), Koroner arter hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği A grubunda 7 (%13) B grubunda 7 (%11,7) (p=1) strok veya strok sonucu hemipleji öyküsü A grubunda 2 (%3,7) B grubunda 2(%3,3) (p=1) KOAH A grubunda 1 (%1,9) B grubunda 1 (%1,7) (p=1) trombosit sayısı A'da 211500 (51800-567000) B'de 220000 (116000-554000) (p=0,685) olarak saptandı (Tablo 3.1).

Tablo-3.1 Hastaların preoperatif özellikleri

	A GRUBU n=54	B GRUBU n=60	p-değeri
Yaş	62,8(37-85)	60(38-83)	0,153
Erkek/kadın	31/23 (%57,4)/(%42,6)	36/24 (%60)/(%24)	0,928
VKİ(kg m ²)	24,8(18-39,1)	24,8(18,5-33,3)	0,505
Obezite	4(%7,7)	7(%12,1)	0,656
VTE öyküsü	2(%3,7)	1(%1,7)	0,413
Koroner arter hastalığı/Konjestif kalp yetmezliği	7(%13)	7(%11,7)	1
Strok/hemipleji	2(%3,7)	2(%3,3)	1
KOAH	1(%1,9)	1(%1,7)	1
Trombosit sayısı	211500 (51800-567000)	220000 (116000-554000)	0,685

VKİ: Vücut kitle indeksi

VTE: Venöz tromboemboli

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

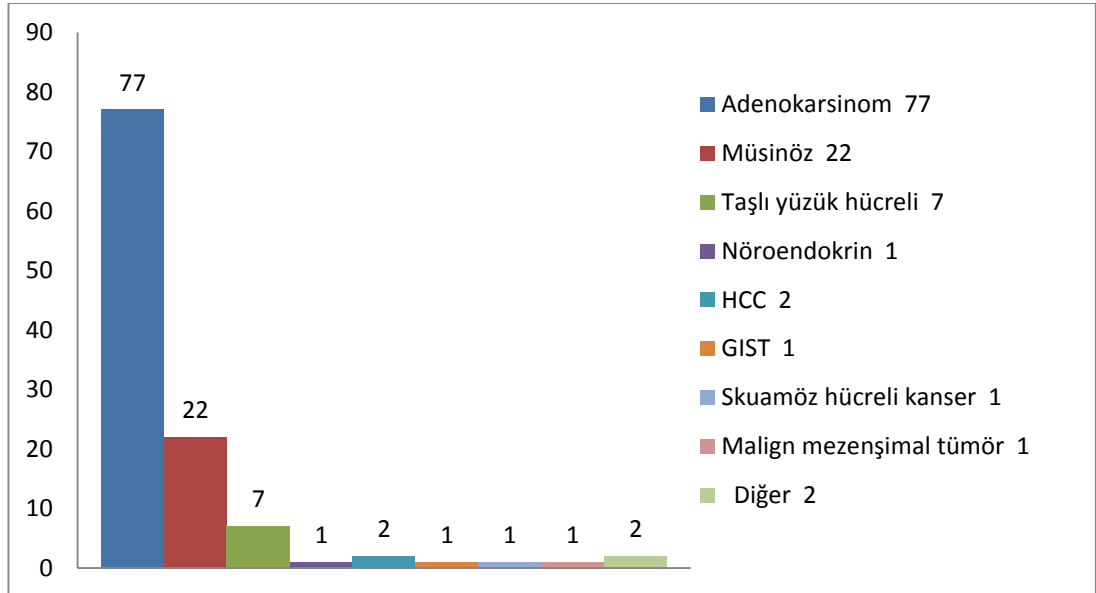
3.2.Hastaların Cerrahi ile İlgili Özellikleri

Alınan hasta gruplarında en çok gözlenen hastalık ve tümör yerleşimi 40 hastayla kolorektal kanserler oluşturmaktadır. A grubunda 23 (%42,6) B grubunda 17 (%28,3) 2. Sırada pankreas tümörleri A grubunda 8 (%14,8), B grubunda 21 (%35) ile pankreas tümörü nedeniyle cerrahi uygulanan hastalar 1 ay ve daha fazla verilen grupta daha çok yer almıştır. 3. sırada mide tümörleri; A grubunda 9(%16,7) B grubunda 14 (%23,3) hasta yer almıştır. Karaciğer (primer ve sekonder neoplazmlar) A'da 7 (%13) B'de 4 (%6,7) ,özefagus A'da 1 (%1,9) B'de 2 (%3,3) diğer (safra yolu tümörleri vs.) A'da 6 (%11,1) B'de 1 (%1,7) (p=0,025) olarak saptanmıştır.

Hastaların 83'üne küratif; A grubunda 35 (%64,8) B'de 48 (%80) hastaya küratif, 31'ine palyatif ameliyat yapılmıştır. Küratif ameliyat yapılan hasta sayısı A'da 19 (%35,2) B'de 12 (%20) (p=0,092) olarak saptanmıştır. En çok uygulanan cerrahi prosedür Whipple ameliyatı 2. sırada anterior rezeksiyonlar (aşağı anterior rezeksiyonlar dahil) olmuştur.

Ameliyatlardan sonrası tümörlerin en çok saptanan histopatolojisi adenokarsinom olmuştur.

Tablo 3.2.1-Cerrahi sonrası Tümör Patolojileri

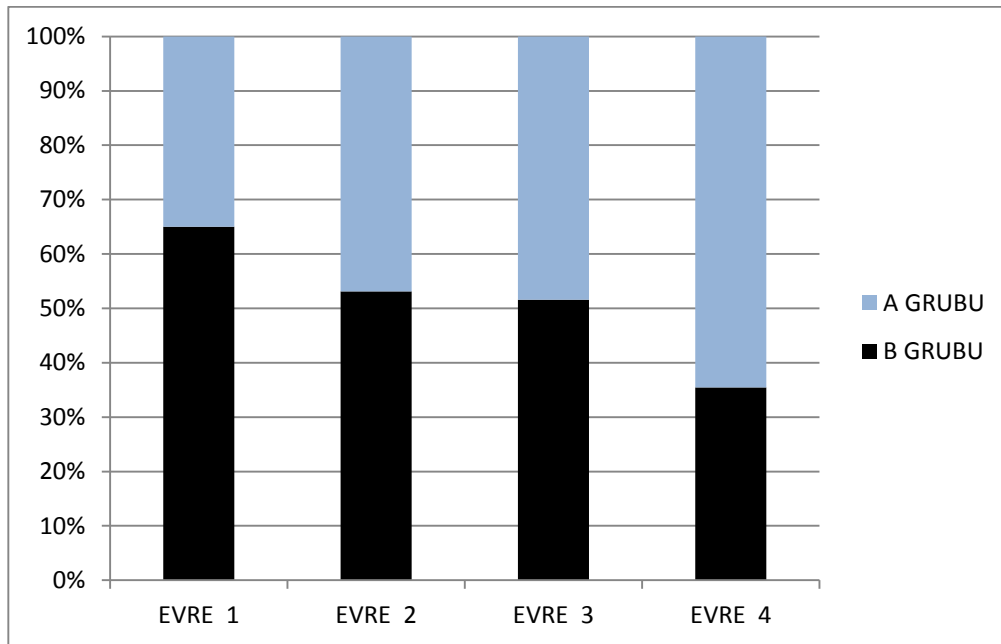


HCC: Hepatoselüler kanser

GIST: Gastrointestinal stromal tümör

AJCC (American Joint Committee of Cancer) tarafından kullanılan TNM (tumor nod metastasis) sınıflamasına göre hastaların tümör patolojileri evrelendirilip klinik olarak 4 evreye ayrılmıştır. Buna göre en çok saptanan klinik evre, Evre II olarak ; A grubunda 15 (%27,8) B grubunda 20 (%33,3) olarak saptanmıştır. B grubu , Evre IVde daha az saptanmıştır.Hastaların evresi arttıkça B grubundaki oran azalmaktadır. İkili bar grafikte karşılaştırma yapılmıştır (Tablo 3.2.2).

Tablo 3.2.2-TNM'ye göre yapılan klinik evreleme



TNM: Tumor nod metastasis

77 hasta A'da 38 (%49,4) B'de 39 (%50,6) 2.sırada müsinöz içerikli tümörler A'da 9 (%16,7) B'de 13 (%21,7), 3. sırada daha çok gastrektomi sonrası saptanan taşlı yüzük hücreli tümörler A'da 5 (%9,3) B'de 2 (%3,3) diğer tümörlerin patolojileri tablo 3.2.1'de verilmiştir (p=0,261). Tablo-3.2.3'te patolojik tüm veriler karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Tablo-3.2.3: Saptanan patolojilerin özellikleri ve klinik evreleme

	A GRUBU n=54	B GRUBU n=60	p-değeri
Tümörün yerleşimi			0,025
Pankreas	8 (%14,8)	21 (%35)	
Kolorektal	23 (%42,6)	17 (%28,3)	
Mide	9 (%16,7)	14 (%23,3)	
Karaciğer	7 (%13)	4 (%6,7)	
Özefagus	1 (%1,9)	2 (%3,3)	
Diğer	6 (%11,1)	1 (%1,7)	
Cerrahi tipi			
Küratif	35 (%64,8)	48 (%80)	
Palyatif	19 (%35,2)	12 (%20)	
Patolojisi			0,261
Adenokarsinom	76 (%49,4)	39 (%50,6)	
Müsinöz	9 (%16,7)	13 (%21,7)	
Taşlı yüzük hücreli	5 (%9,3)	2 (%3,3)	
Nöroendokrin	1 (%1,9)	0 (%0)	
HCC	0 (%0)	2 (%3,3)	
GIST	0 (%0)	1 (%1,7)	
Skvamöz hücreli kanser	0 (%0)	1 (%1,7)	
Malign mezenşimal tümör	1 (%1,9)	0 (%0)	
Diğer	0 (%0)	2 (%3,3)	
Tümör evrelendirmesi			0,136
Evre I	5 (%9,3)	13 (%21,7)	
Evre II	15 (%27,8)	20 (%33,3)	
Evre III	15 (%27,8)	15 (%25)	
Evre IV	19 (%35,2)	12 (%20)	

HCC: Hepatoselüler kanser

GIST: Gastrointestinal stromal tümör

Ameliyat sürelerine göre gruplar karşılaştırıldığında ameliyat süresi uzadıkça 1 ay veya daha fazla DMAH uygulanması oranı artmaktadır. 32 hasta A'da 9 (%16,7), B'de 23 (%38,3) (p=0,036). Ameliyat süresi 2 saatten az süren gruba daha çok yatışı süresince DMAH uygulanmıştır (24 hasta (%44,4)). Tablo 3.2.4'te görülmektedir.

Tablo-3.2.4 : A ve B gruplarında ameliyat sürelerinin karşılaştırılması

	A GRUBU n=54	B GRUBU n=60	p-değeri
Ameliyat süresi			
2 saatten az (1)	24(%44,4)	19(%31,7)	0,036
2-4 saat (2)	21(%38,9)	18(%30)	
≥4 saat (3)	9(%16,7)	23(%38,3)	
1-2			1
1-3			0,031
2-3			0,052

Hastaların bir kısmı postoperatif, preop bilinen yandaş hastalıkları ve uzamış ameliyat süresi, major girişim vb.nedenlere bağlı olarak yakın takip amaçlı yoğun bakımda takip edilmiştir. A grubunda 48 hasta (%88,9) B grubunda 37 hasta (%58,3) yoğun bakımda takip edilmemiştir. 1-4 gün arası yatış A'da 5 (%9,3) B'de 23 (%38,3). 4 gün veya daha fazla takip edilen A'da 1 (%1,9) B'de 2 (%3,3) olarak saptanmıştır. Tablo 3.2.5'te de görüldüğü gibi yoğun bakımda yatış süresi uzayan hasta grubunda, 1 ay veya daha fazla DMAH uygulaması oranı fazla oluşu istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001) .

Tablo- 3.2.5 : Hastaların Cerrahi Sonrası İzlemi

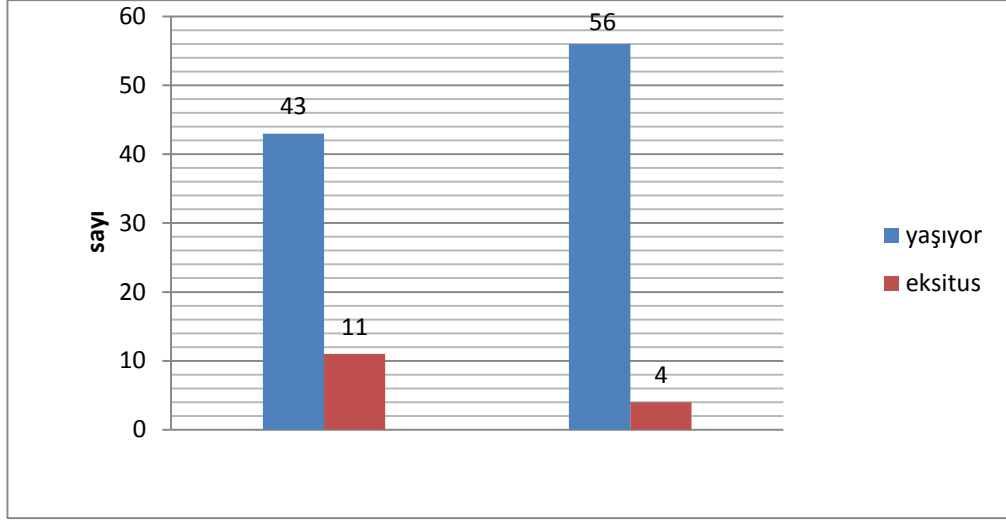
	A GRUBU n=54	B GRUBU n=60	p-değeri
Postoperatif Yoğun Bakımda Yatış süresi			
Yatış yok (1)	48(%88,9)	35(%58,3)	0,001
1-4 gün (2)	5(%9,3)	23(%38,3)	
≥4 gün (3)	1(%1,9)	2(%3,3)	
1-2			<0,001
1-3			0,575
2-3			0,488

A ve B grubu arasında izlemde kanama açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,222). A grubunda 1 hastada major kanama nedeniyle kaybedilmiştir. DVT atağı, A grubunda 2 (%3,7) hastada B grubunda 1 (%1,7) hastada gözlenmiştir (p=0,413). 12 aylık herhangi bir nedenle ölümler A grubunda 11 (%20,4) B grubunda 4 (%6,7) ile 2.grupta daha az olarak istatistiksel anlamlılığa yakın bir değerde bulunmuştur (p=0,06). Tablo-3.2.6 ve tablo-3.2.7’de gösterilmiştir.

Tablo-3.2.6 : İzlemde kanama, VTE atağı ve sağ kalım açısından grupların karşılaştırılması

	A GRUBU n=54	B GRUBU n=60	p-değeri
Kanama			
Major	1	0	0,222
Minor	3	0	1
Derin Ven Trombozu/ Pulmoner Emboli Atağı	2(%3,7)	1(%1,7)	0,413
Ölümler(herhangi bir nedenle)	11(%20,4)	4(%6,7)	0,06

Tablo-3.2.7: A ve B grupları arasında 12 aylık takipte yaşam/ölüm oranları (p=0,06)



A ve B grubundaki hastaların medikal onkolojik tedavileri açısından farklı olup olmadığı tablo 3.2.8’de verilmektedir. Buna göre 48 (%42,1) hasta ek tedavi almamış A’da 24 (%44,4) B’de 24 (%40) olup yalnızca kemoterapi alan A grubunda 25 (%46,3) B grubunda 24 (%40), Kemoterapi ve radyoterapi birlikte alan A’da 5 (%9,3) B’de 12 (%20) toplam 17 hasta (%14,9) saptanmıştır (p=0,273).

Tablo-3.2.8:Hastaların onkolojik tedavi durumlarının karşılaştırılması

	A GRUBU n=54	B GRUBU n=60	p-değeri
Almamış	24(%44,4)	24(%40)	0,273
Neoadjuvan KT+RT	2(%3,7)	5(%8,3)	
Adjuvan KT	25(%46,3)	24(%40)	
Adjuvan KT+RT	5(%9,3)	12(%20)	

KT: Kemoterapi
RT: Radyoterapi

D-dimer değerleri postoperatif 3 haftalık izlemde azalmakla birlikte her iki grupta 3 hafta sonunda A grubunda ortalama 1,75 mg/dl (minimum: 1,05 mg/dl – maksimum: 3,94 mg/dl), B grubunda ortalama 1,84 mg/dl (minimum: 0,65 mg/dl – maksimum: 3,89 mg/dl) ile normalden yüksek değerlerde seyretmeye devam etmektedir.

Fibrinojen değerleri başlangıçta 1. haftada A grubunda ortalama 320,9 mg/dl (minimum: 260 mg/dl – maksimum: 480 mg/dl), B grubunda ortalama 350 mg/dl (minimum: 220 mg/dl – maksimum: 740 mg/dl), 3 hafta sonunda A grubunda fibrinojen değeri ortalama 187,5 mg/dl (minimum: 166 mg/dl – maksimum: 418,2 mg/dl), B grubunda 220 mg/dl (minimum: 120 mg/dl – maksimum: 654,5 mg/dl) olarak saptanmıştır.

Tablo-3.2.8: 3 farklı dönemde çalışılan ve değişimi izlenen D-dimer, fibrinojen seviyeleri

	A GRUBU n=16	B GRUBU n=18	p-değeri
D-1	3,2(1,08-5,1)	3,55(1,09-12,25)	0,259
D2,D1'e göre % değişimi	-0,16(-0,67/0,16)	-0,22(-0,68/0,81)	0,919
D3,D1'e göre %değişimi	-0,25(-0,68/0,23)	-0,48(-0,8/0)	0,148
F-1	320,9(260-480)	350(220-740)	0,683
F2,F1'e göre yüzde değişimi	-0,24(-0,37/0,15)	-0,105(-0,6/0,14)	0 ,443
F3,F1'e göre yüzde değişimi	-0,37(-0,65/0,19)	-0,35(-0,68/0,54)	0,721

D-1:postoperatif 1.hafta bakılan D-dimer değeri,**D-2:**postoperatif 2.haftada **D-3:**postoperatif 3.haftada bakılan D-dimer değeri **F-1:**Postoperatif 1.haftada bakılan fibrinojen değeri **F-2:**Postoperatif 2.haftada bakılan fibrinojen değeri **F-3:**Postoperatif 3.haftada bakılan fibrinojen değeri

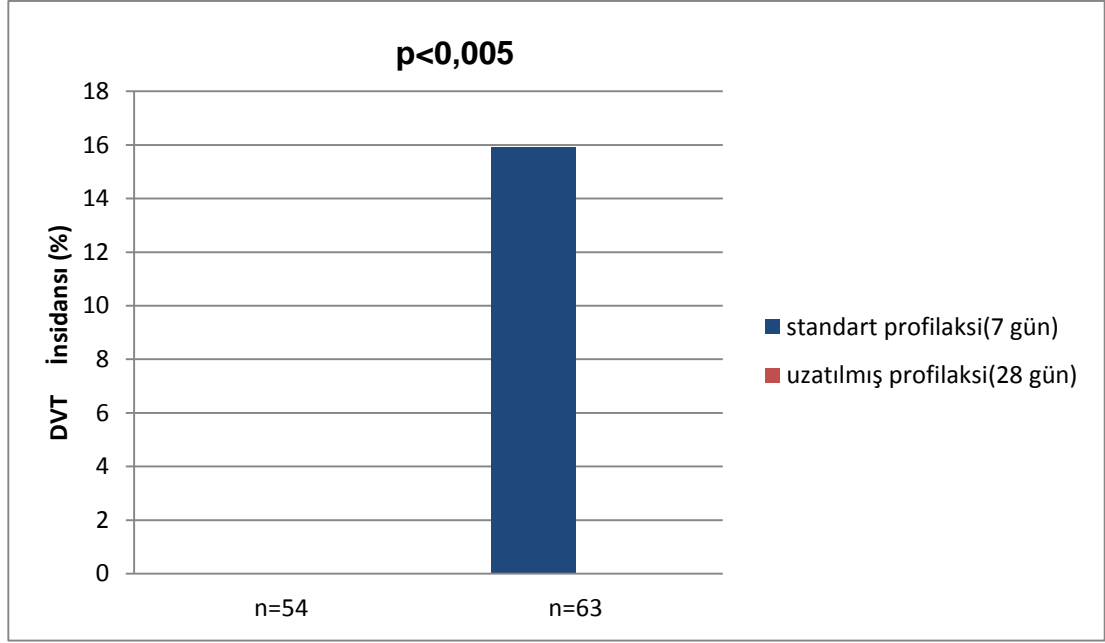
TARTIŞMA ve SONUÇ

Cerrahi travma sonrası koagülasyon sisteminin aktive olması, tromboembolik olay riskinin tetiklenmesine ve artmasına yol açar. Koagülasyon sistem aktivasyonunun 4 hafta devam ettiğine yönelik kanıtlar vardır (7). Abdominal cerrahi sonrası 28 gün Trombin-antitrombin seviyeleri yüksekliği ve en az 14 gün D-Dimer ve Fibrin monomer seviyeleri yüksekliği gösterilmiştir (16). Kanserli hastalarda , hemostatik belirteçlerin yüksekliği, bu periyotta kanserli olmayan hastalar göre daha yüksek bulunmuştur (7,10,16). Kanserdeki bu koagülasyon sisteminin uzamış aktivasyonu, malign hastalık için major abdominal cerrahi geçiren hastaların özellikle yüksek risk altında olduğunu ve uzatılmış profilaksiden fayda göreceğini düşündürmektedir (16).

Bizim çalışmamızda da D-dimer seviyeleri postoperatif 1.haftadan itibaren 3 hafta yüksek seyretmiştir. Fibrinojen seviyeleri ise başlangıçta normalden yüksek seyretmekte sonra normal aralığa inmekle birlikte üst sınıra yakın seyretmiştir.

Yine kemoterapi almış ve almamış hastaların D-dimer fibrinojen seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa bile her iki grupta D-Dimer seviyesi değişiminin benzer olduğu ve yüksek seyrettiği gözlenmiştir.

Rasmussen ve ark., hastalara günlük subkutan 5000 I.U. dalteparin verilerek yapılan ve major abdominal kanser cerrahisi geçirmiş hastalarda yapılan bir çalışmada postoperatif 7 gün profilaksi uygulanan hastalarla 28 gün uygulanan hastaları karşılaştırmıştır. Buna göre 28.gün hastalara DVT saptanması için bilateral venografi yapılmıştır. Dalteparinle 28 güne uzatılmış profilaksi yapılan hastalarda belirgin olarak azalmış proksimal DVT insidansı gözlenmiştir (12,15) (Şekil-4.1).



Şekil -4.1 : Major abdominal kanser cerrahisi geçiren hastalarda standart ve uzatılmış profilaksinin karşılaştırılmasında DVT insidansı

Enoksaparinin kullanıldığı (ENOXACAN II) abdominal kanser cerrahisi geçiren hastalara DMAH ile uzatılmış tromboemboli profilaksisi ile ilgili başka bir çalışmada standart profilaksiyle karşılaştırıldığında uzatılmış profilaksi uygulanan hastalarda VTE görülme oranının %60 belirgin azaldığı gözlenmiştir 2 (17). 3 ay sonunuda yapılan bilateral alt ekstremite venografi sonuçlarına göre VTE oranı 1 hafta profilaksi uygulananlarda %13,8 iken 4 hafta uygulananlarda %5,5 olarak bulunmuştur ($p=0,01$). Bizim çalışmamızda hastalara venografi uygulanmamıştır. VTE'nin radyolojik olarak gösterilmesine ilişkin yorum yapılamamıştır.

Yapılmış bir çok çalışmada olduğu gibi DMAH ile uzatılmış profilaksidede kanama oranları oldukça düşüktür (21,22,23). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde 114 hastada sadece 4 hastada kanama olmuş bunların 1 tanesi ciddi kanama olarak gözlenmiştir.

Heparinlerin antineoplastik etkileri olduğunu düşündüren kanıtlar vardır (10). DMAH ile standart fraksiyone edilmemiş heparinin kanserli hastalarda profilaksidede kullanılarak karşılaştırıldığı bir çalışmada sağ kalım avantajı olduğuna dikkat çekilmiştir (10). DMAHlerin direk olarak anti-tümöral,

anti-anjiojenik ya da immun modölatör etkileri olabileceği düşünülmektedir. DMAH'larla yapılan birçok çalışma VTE tedavisinin sekonder etkileri olarak hastaların sağ kalımında iyileşme olduğunu savunur (7,10). Günümüzde profilaktik heparin kullanımının kanser progresyonunu etkilediğine dair kesin kanıt içeren prospektif çalışma yoktur. Ancak FAMOUS (Fragmin in Advanced Malignancy Outcome study) çalışmasında ilerlemiş kanseri olan hastalara Dalteparinle uzatılmış tedavinin 1 yıllık sağ kalımı arttırabileceği planlanmıştır ancak sağ kalıma belirgin bir etkisi görülmemesine rağmen iyi prognoza sahip hastaların da sağ kalımdan fayda gördüğüne işaret etmektedir (18).

Bizim çalışmamızda da major abdominal kanser cerrahisi geçiren hastaların 12 aylık izleminde herhangi bir nedenle ölümler 1 hafta DMAH uygulanan grupta 11 (%20,4) 1 ay ve taburculuk sonrası uygulanan grupta 4 (%6,7) ile 2.grupta daha az olarak bulunmuştur. Bu bulgu da uzatılmış profilaksinin tromboemboli profilaksisinin dışında kanserli hastalarda sağ kalımda başka bir takım mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

ASCO 'nun (American Society of Clinical Oncology) 2013 yılı VTE profilaksisi ve tedavisi ile ilgili yenilenmiş kılavuzuna göre; kansere bağlı olarak ileri evre, kanserin histopatolojisi (adenokarsinom diğer tümör çeşitlerine göre daha fazla riski arttırmaktadır), tanı konulduktan sonraki geçen süre (ilk 3-6 ay en riskli dönem) tedavi ile ilişkili olarak; Cerrahinin 1 saatten uzun sürmesi Kemoterapi, Radyoterapi, hormonoterapi alması, hastayla ilişkili olarak; ileri yaş , yandaş hastalıklar, obezite, VTE öyküsü, biomarkırlarla ilişkili olarak trombosit sayısı (≥ 350000) lökosit sayısı (> 11000) hemoglobin düzeyi (< 10) olması kanserle ilişkili tromboz riskini arttırmaktadır (11,19,20).

Bizim çalışmamızda da hastaların cerrahi sonrası patolojilerinin büyük çoğunluğu adenokarsinom olarak saptandı (76 hasta). Bu hastalar en çok Evre II olarak evrelendirilmesine rağmen Evre III ve Evre IV toplam 64 hasta mevcuttu. Ameliyat süreleri 2 saat ve üzerinde toplam 81 hasta vardı. Bu da bizim çalıştığımız kanserli hasta grubunun oldukça riskli bir popülasyon olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; Kansere başlı başına hiperkoagülabilité ve VTE riskini arttırmaktadır. Major abdominal kanser cerrahisi geçiren hastalarda bu risk cerrahi travma ve immobilite gibi nedenlerle daha da artmaktadır. Düşük kanama riski ve kullanım kolaylığı etkin VTE profilaksisi sağlanması nedeniyle DMAH ile profilaksi kliniğimizde rutin olarak cerrahi öncesi ve sonrasında hastalara uygulanmaktadır. Ancak kanser cerrahisi uygulanan hastalara rutin olarak taburculuk sonrası 4 hafta ve daha fazla DMAH uygulaması standart olarak tercih edilmemektedir. ASCO, AJCC, ACCP kılavuzlarının en son önerileri doğrultusunda major abdominal kanser cerrahi uygulanan hastaların yalnızca yatış süresince değil taburculuk sonrası da profilaksiye devam ederek toplam 4 hafta DMAH ile profilaksi uygulanması gerektiği ve bunun kliniğimizde de standart bir uygulama haline getirilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Yine uzatılmış profilaksi ve bunun kanserli hastaların sağ kalımları üzerine çok merkezli daha çok hasta popülasyonlarını içeren çalışmaya ihtiyaç olduğu inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Ikeda M., Sakon M, Venous thromboembolism in abdominal cancer surgery, Clin J gastroenterol (2009) 2:247-251
2. Ulusal venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavi kılavuzu, Güven platformu 2010
3. Brown alexandra, Preventing venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer: Improving compliance with clinical practice guidelines Am J Health-Syst Pharm-Vol 69 Mar 15, 2012
4. Sanderson B., Hitos K., Fletcher J. Venous Thromboembolism Following Colorectal Surgery for Suspected or Confirmed Malignancy, Hindawi Publishing Corporation Thrombosis Volume 2011, Article ID 828030
5. A. Trousseau, "Phlegmasia alba dolens," Clinique M'edicale de l'Ho^tel-Dieu de Paris, 3. Paris: Ball'ere, pp. 654–712, 1865.
6. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study, Mayo Clin Proc. 2000 Dec;75:1249-56.
7. Kakkar VV, Balibrea JL, Mart'inez-Gonz'alez J, Prandoni P; CANBESURE Study Group. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study J Thromb Haemost. 2010 Jun;8:1223-9
8. Y'ldırım Y, Ozy'ulkan O., Kanserin tromboembolik komplikasyonları ve tedaviye y'nelik yaklaşımlar, Acta Oncologica Turcica 2009; 42:86-91
9. Planes A, Review of bemiparin sodium--a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. Expert Opin Pharmacother. 2003 Sep;4:1551-61.
10. Negus JJ, Gardner JJ, Tann O, Lewis S, Cohen AT Thromboprophylaxis in major abdominal surgery for cancer Eur J Surg Oncol. 2006 Nov;32(9):911-6. Epub 2006 Apr 19.
11. Lyman H., Khorana A., Kuderer M., Lee Y.A., et al, Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update J Clin Oncol 31:2189-2204 © 2013 by American Society of Clinical Oncology
12. Rasmussen MS. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis Cancer Treat Rev. 2002 Jun;28:141-4.
13. William H. Geerts, MD, FCCP; David Bergqvist, MD, PhD; Graham F. Pineo, MD; John A. Heit, MD; Charles M. Samama, MD, PhD, FCCP; Michael R. Lassen, MD; Clifford W. Colwell, MD, Prevention of Venous Thromboembolism*: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), Chest. 2008;133):381S-453S

14. Bhavana Bhagya Rao, R. Kalayarasan, Vikram Kate, and N. Ananthkrishnan, Venous Thromboembolism in Cancer Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: Prevention and Management International scholarly research network,vascular medicine volume 2012,Article ID 783214
15. Rasmussen MS.Does prolonged thromboprophylaxis improve outcome in patients undergoing surgery? *Cancer Treat Rev.* 2003 Jun;29 Suppl 2:15-7.
16. Osborne NH, Wakefield TW, Henke PK.Venous thromboembolism in cancer patients undergoing major surgery. *Ann Surg Oncol.* 2008 Dec;15:3567-78
17. David Bergqvist, M.D., Ph.D., Giancarlo Agnelli, M.D., Alexander T. Cohen, M.D., Amiram Eldor, M.D., Paul E. Nilsson, M.D., Ph.D., Anne Le Moigne-Amrani, M.S., and Flavia Dietrich-Neto, M.D. for the ENOXACAN II Investigators, Duration of Prophylaxis against Venous Thromboembolism with Enoxaparin after Surgery for Cancer, *N Engl J Med* 2002; 346:975-98
- 18.Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advancedmalignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004 May 15;22(10):1944-8.
19. Farge D, Deboudeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brilhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Bounameaux H, Büller HR. Internatiaonal clinical practice guidelines for tratment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer *J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11:56-70
20. Schiffer CA¹, Mangu PB, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope DG, El-Rayes BF, Gorman M, Ligibel J, Mansfield P, Levine M.Central Venous Catheter Care for the Patient With Cancer:American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2013 Apr 1;31:1357-70
21. Spyropoulos C. Alex,The Prevention of Venous Thromboembolism After Surgery for Cancer,*Cancer Investigation (Impact Factor: 2.06).* 06/2009; 27:36-40.
22. Bergqvist D., Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery, *Br J Surg.* 2004 Aug;91:965-74
- 23 Holwell A, McKenzie JL, Holmes M, Woods R, Nandurkar H, Tam CS, Bazargan A.Venous thromboem *ANZ J Surg.* 2014 Apr;84:284-8
24. Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Joseph Loscalzo, Stephen L. Hauser Low molecular weight heparin mechanism of action *Harrison's Principles of Internal Medicine: Volumes 1 and 2 - 18th Edition*

TEŞEKKÜR

Uzun soluklu cerrahi eğitiminde mesleğimi edinmemi sağlayan, beni yetiştiren tüm hocalarıma , cerrahi eğitiminin yalnızca ameliyat pratiği değil ön planda karar verme olduğunu en çok anlamamı sağlayan, kendisini yalnızca mesleki olarak değil hayata bakış açısında da örnek aldığım değerli hocam sayın Prof.Dr.Sadık KILIÇTURGAY'a, hastaya yaklaşım konusunda kendisinden çok şey edindiğime inandığım, araştırma görevlileri olarak bizlerden sevgisini hiç bir zaman esirgemeyen Genel Cerrahi A.B.D. Başkanı hocam sayın Prof.Dr.Ekrem KAYA'ya, meslek hayatındaki deneyimlerini aynı kendim yaşamış gibi hissetmememe ve bu nedenle uzmanlık eğitimi sonrası dönemde her daim bu deneyimlerin bana kolaylık sağlayacağına inanmama sebep olan sayın hocam Uzm.Dr.Halit Ziya DÜNDAR'a gönülden teşekkür ederim.

Ayrıca tüm asistan arkadaşlarıma ve klinikte, yoğun bakımda ameliyathanede, her zaman bana karşı sevgi ve saygı gösteren yardımını esirgemeyen tüm hemşire hanımlara ve hastane personeline teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

19.07.1982 yılında Manisa'nın Salihli ilçesinde doğdum. İlkokulu babamın görevi dolayısıyla 3.sınıfa kadar Elazığ'ın Maden ilçesinde daha sonra Bursa'nın Mustafakemalpaşa ilçesi 14 Eylül ilkokulunda tamamladım. 1992 yılında Mustafakemalpaşa Sedat Karan Anadolu Lisesine girerek orta okul-Lise öğrenimini 2000 yılında tamamladım. Aynı yıl Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanarak tıp eğitimine başladım. 2007 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Aynı yıl, Kütahya ili Hisarcık ilçesi Dereköy sağlık ocağında, devlet hizmet yükümlülüğünü yerine getirmek üzere göreve başladım. 2 yıl zarfında bölgedeki çeşitli sağlık kurumlarında geçici görevlerle çalıştım. Eylül 2008 TUS'u ile önce Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Genel Cerrahi bölümüne girmeye hak kazandım. 9 ay görev yaptıktan sonra 2009 yılında Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim dalında araştırma görevlisi doktor unvanı ile görevime başlayarak 2015 ocak ayında buradaki eğitimimi tamamladım.