

NÖROŞİRÜRJİ HASTALARINDA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

Hidayet Akdemir*

Venous tromboembolism in neurosurgical patients

Özet: Derin ven trombozu ve pulmoner emboli nöroşirürjikal prosedürlerin potansiyel fatal non-nörolojik bir komplikasyondur. Bu prosedürlerin çoğunda uzun cerrahi, immobilizasyon, ekstremitte paralizileri, ileri yaş ve malignensi gibi nedenlerin bulunması derin ven trombozu (DVT) ve/veya pulmoner emboli (PE) gelişimine katkıda bulunmaktadır. Nöroşirürjikal hastaların %29 ile %43'de derin ven trombozu geliştiği ve nöroşirürjikal ölümlerin %3'ü ise fatal pulmoner emboliden kaynaklanmaktadır. Bu komplikasyonların tedavisinde kullanılan standart antikoagulanların cerrahi bölge içerisine potansiyel kanamaları nedeniyle problem teşkil etmektedir. Literatürde nöroşirürjikal hastalarda antikoagulanların emniyetle kullanımı konusunda fikir birliği yoktur.

Anahtar kelimeler: Derin ven trombozu , pulmoner emboli, venöz tromboembolizm

Summary: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism may be a potentially fatal non-neurological complication of neurosurgical procedures. Many neurosurgical procedures are often at risk for the development of deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE) due to prolonged surgery, immobilization, paralysis, advanced age and malignancy. Deep vein thrombosis is occur in 29 % to 43 % of neurosurgical patients and fatal pulmonary embolism is due to in 3 % of neurosurgical deaths. Management of DVT and PE in neurosurgical patients can be problematic because of the potential for inside surgical region resulting from standard anticoagulation therapy. There is no consensus in the literature regarding whether and when anticoagulation is safe in neurosurgical patient.

Key words: Deep venous thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism

Venöz tromboz ve pulmoner emboli hospitalize edilen hastaların en sık morbidite ve mortalite sebebidir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl hastaneye yatırılan hastaların 300 000 ile 600 000'nin venöz tromboz ve pulmoner emboli olduğu tahmin edilmekte olup bunların 50 000 ile 100 000'nin pulmoner emboliden ölmektedir (5,19).

Venöz tromboembolizm tarihçesi ilk defa 1856 yılında Rudolf Virchow 76 vakalılık otopsi serisine dayanmaktadır. Bu vakaların 11'i pulmoner arterlerde ve sağ kalbdeki massif trombüsten öldüğü, bunların 10'da ise iliak ve femoral venlerde trombus olduğu, pulmoner arterlerdeki trombusun pelvik ve bacak venlerinden kaynaklandığı

bildirilmiştir (24). Diğer otopsi serilerinin'de ise hastanede ölenlerin % 5 ile % 15' nin pulmoner emboliden kaynaklandığı doğrulanmaktadır (2,6).

Virchow venöz tromboembolizmin genellikle kanın hiperkoagulebilitesi, vasküler zedelenme ve/veya venostazis (Virchow triadı) durumlarında oluştuğunu ileri sürmüştür. Pulmoner emboli insidansı cerrahi uygulananların % 1.8' de bildirilirken tesbit edilemeyen klinik pulmoner embolilerin insidansının %14 ile % 45 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Nöroşirürjikal hastalarda PE insidansı bilinmemekle birlikte 1200 akut paraplejik bir seride fatal PE insidansı % 2 olarak bildirilmektedir (16). Derin ven trombozu antikoagulan profilaksisi yapılmayan elektif genel cerrahi prosedürü uygulanan 40 yaşından büyük her 3 hastadan birinde gelişirken bu oran ortopedik vakaların %50' sinde ve nöroşirürjikal vakaların %29-42'sinde gelişmektedir (16).

Virchowun orjinal tanımlamasından 100 yıl sonra Sevit ve Gallagher (18) kalça kırıklı hastaların % 33' ünün pulmoner emboliden öldüğünü ve bu yüksek ölüm oranının profilaktik antikoagulan uygulamasıyla azaltılabileceğini bildirmişlerdir

Predispozan faktörler

PE ve DVT gelişimini provake eden bir çok risk faktörleri ileri sürülmüşsede bunlardan sadece birkaçı istatistik olarak verifiye edilmiştir:DVT gelişiminde yaş cerrahiye alınanlarda en önemli risk faktörü olarak görülmektedir. Özellikle 40 yaşının üzerinde uzun immobilizasyonu olan hastalarda tromboembolik komplikasyonların insidansında belirgin artışlar mevcuttur. Nöroşirürjikal hastalarda DVT gelişme riski 4 saatten uzun süren operasyonlarda iki kat arttığı bildirilmiştir (15). Mamafi, DVT gelişime riski hem spinal hemde intrakranial operasyonlarda aynı olup cerrah alt

ekstremitede venöz staz veya hiperkoagulebilite durumlarında postoperatif dönemde tromboembolik komplikasyonlar yönünden uyanık olmalıdır. Tablo I'de venöz tromboembolizmin risk faktörleri gösterilmiştir.

Venöz trombozisin mekanizması

Pelvis ve alt ekstremitelerde oluşan kan pıhtısı başlıca fibrin, eritrositler, birkaç beyaz kan hücresi ve venöz plakda rastgele dağılan trombositlerden ibarettir. Buna karşılık arteriel trombus ürünlerinden trombus ve trombus artıkları nadiren venöz trombusda bulunurlar. Beyin vücudun en yüksek doku tromboplastini bulunduran organıdır. Bu yüzden intrakranial cerrahi ve travma doku tromboplastini salgılanmasına sebep olarak koagulasyon mekanizmasını aktive eder. Böylece anestezi altındaki hastaların venöz staz yoluyla koagulasyon sistemin aktivasyonu nöroşirürjikal vakalarda venöz trombozun oluşumunu başlatır. Figür 1'de koagulasyon mekanizması ve antikoagulanların etki yerleri gösterildi.

Tablo I: Venöz tromboembolinin risk faktörleri

> 40 yaş
Hikayede DVT ve /veya PE
Oral kontraseptif kullanımı
Kalp hastalığı
Malignensi
İnfeksiyon
Şişmanlık
Varikoz venler
Preoperatif bacaklarda kuvetsizlik
Cerrahi süre >4 saat
postoperatif bacak kuvetsizliği

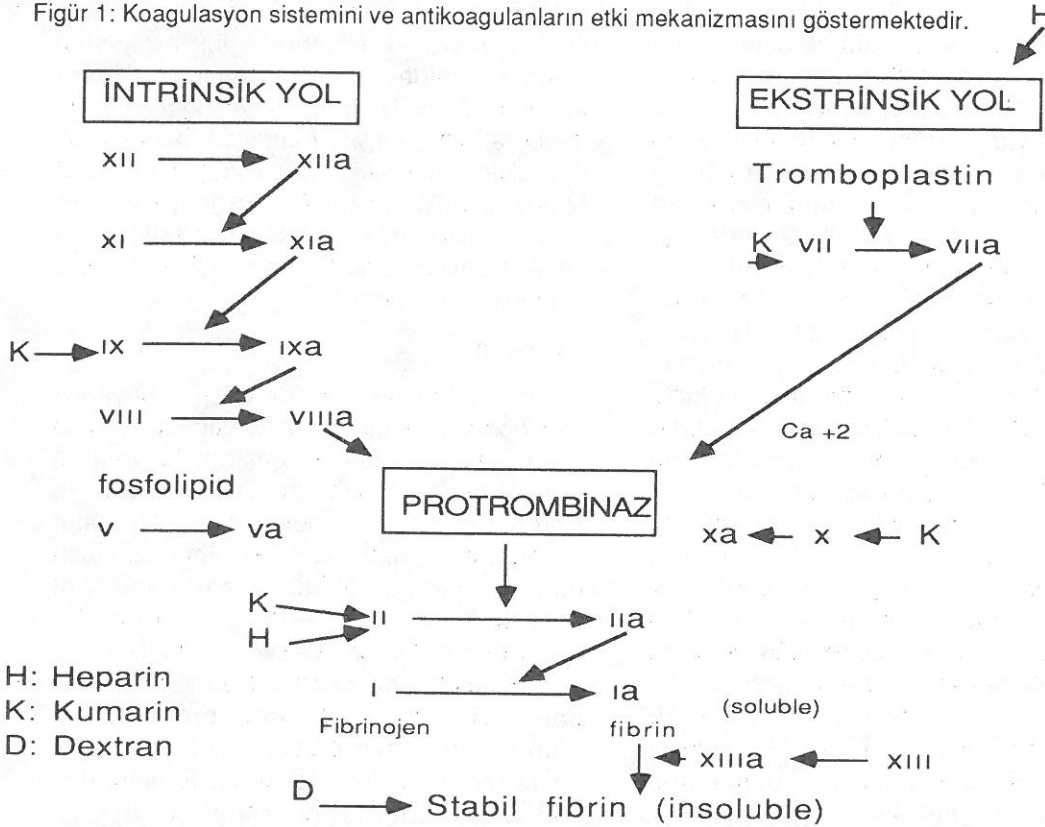
Klinik semptom ve bulguları

Pulmoner embolili hastaların çoğunda nisbeten nonspesifik semptom ve bulgular olup kolaylıkla bir kardiopulmoner anormalliği taklid edebilirler. Dispne PE'li hastaların %81'de mevcut olup postoperatif dönemde ani dispnenin başlaması PE'liyi düşündürmelidir. Plevratik göğüs ağrısı vakaların 3 /4'de bulunurken bu ağrı çoğunlukla hemoptizi ile birlikte değildir. Gerçek hemoptizi vakaların sadece 1 /3 'de görülür. PE' de görülen diğer semptomlar ise; korku, genellikle kuru öksürük, terleme

izler. Hemen daima vakaların yarısından fazlasında orta derecede bir ateş olup eğer ateş 39 c0 nin üzerinde seyrediyorsa tromboemboliden ziyade başka bir etyoloji düşünülmelidir. Yaygın PE'li hastaların 1/3'de S 3, S 4 galo ritmi, nadiren de siyanoz görülür.

Derin ven trombozunda bacakta ödem, lokal derin hashasiyet (Pratt's bulgusu) ve ısı farkı en güvenilir fizik bulguları olup, bulunmaması venöz trombozun yokluğunu göstermez. Derin ven trombozu PE ile birlikte olmasına rağmen, DVT vakaların %

Figür 1: Koagulasyon sistemini ve antikoagulanların etki mekanizmasını göstermektedir.



ve bazen de senkopdur. PE'nin ensik bulusu dakikada 16'dan fazla takipne olup bunu dakikada 100' ün üzerinde olan taşikardi

50 'si asemptomatik olup doğruluk derecesi sadece objektif diagnostik testlerle yapılabilir. Ayrıca DVT hastaların çoğu'da PE

gelişmeden tesbit edilemezler. Klinik olarak PE'li olarak teşhis edilen vakaların 1/3 'ü ölmektedir bunların yarısı tedaviye başlanmadan önce ve semptomların başlangıcının dakikaları içerisinde kaybedilmektedirler.

DVT ve PE'nin teşhisi

PE'nin objektif diagnostik değerlendirmesi ya hekimin klinik şüphesini doğrulamak ya da ayırıcı tanıdaki hastalığı ekarte etmektir. Tedavi edilmeyen PE'nin mortalite insidansı geleneksel antitkoagulanlar ile tedavi edilenlerden 3 veya 4 misli yüksektir.

Böylece mortaliteyi azaltmak için erken teşhis ve tedavi önemlidir. PE'nin teşhisinde yapılan rutin laboratuvar çalışmalarının çok az güvenilirlikleri vardır. Bunlardan normal serum glutamik oksalasetik transamin varlığında laktik dehidrogenaz ve serum bilirubin nonspesifik yükselmesidir. EKG anormal olabilir fakat çoğunlukla nonspesifiktirler. Hastaların 2/3'de QRS anormalliği görülürken, daha sıklıkla nonspesifik ST-T dalga değişiklikleri görülür. Akciğer grafileri pulmoner infiltrasyonu ve eğer infarkt oluştu ise plevral efüzyon delillerini gösterebilir. Ancak akciğer grafileri genellikle infarktın sonra 12 ile 36 saate kadar normaldir. Massif PE'de çoğunlukla arterial hipoksi, hipokapni ve respiratuvar alkaloz vardır. PE'nin teşhisinde en değerli teşhis yöntemi olan akciğer perfuzyon scanı pulmoner kan akımının dağılımındaki bozukluğu gösterir. Karakteristik olarak perfuzyon bozukluğu bölgesinde normal ventilasyon scanı PE teşhisi için oldukça spesifiktir. Selektif pulmoner anjiyografi pulmoner damarların görüntülenmesinde yegane tetkik yöntemidir. Pulmoner anjiyografi PE'yi göstermede ventilasyon-perfuzyon scanının daha az spesifik olduğu durumlarda ve klinik tezahürleri nonspesifik olanlarda oldukça değerlidir. Ancak bu tetkik tecrübeli

personeller tarafından yapılsa bile invazif olup %1 mortalitesi mevcuttur. PE'den ölenlerin hastaların otopsilerinin çoğunda bacaklarda DVT'nun delilleri olduğundan son zamanlarda indirek PE'nin teşhisinde büyük yardımı olan birçok non-invazif teknik geliştirilmiştir. ¹²⁵I Fibrinojen uptake testi bacak venlerindeki aktif trombusun tesbitinde en güvenilir tetkik olup ancak aktive olmayan trombusa karşıda hashas deyildir. Bu tetkik bacaklarında yara, hematoma ve inflamatuvar durumları olanlarda aşırı ¹²⁵I uptake gösterdiğinden yapılmamalıdır. Ayrıca bu teknik özellikle iliak venlerdeki trombus gibi proksimal trombuslara da hashas değildir. Dopler ultrasaund ise DVT nin tesbitinde kontrast flebografi ile karşılaştırıldığında %95 olarak doğruluk göstermektedir. Diğer non-invazif tetkiklerden plethysmography ve radyonukleid plebografi seçilmiş hastalarda alt ekstremitelerdeki DVT'nin tesbitinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Tartışma

Tromboemboli tedavisinde başlıca dayanak antitkoagulan kullanımımıdır. Ancak intrakranial veya spinal operasyon geçiren hastalarda kullanılan antitkoagulan tedaviden kaynaklanan cerrahi bölgeye oluşan majör kanama insidansının yüksek olması sonucu bu tedaviye bağlı olarak nörolojik katastrof ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen tromboembolik süreçlerin riskleri ile antitkoagulan tedavi komplikasyonu risklerinin çok iyi karşılaştırılmalıdır. Venöz tromboembolizmin önlenmesinde mekanik ve farmakolojik profilaksi yöntemlerinden mekanik tedbirlerin kanama riskleri olmamaları nedeniyle daha popülerdir. Postoperatif DVT ve PE insidansını azaltmada, standart mekanik tedbirlerden; operasyondan hemen sonra yapılan mobilizasyon, bacak elavasyonu, fizyoterapi

Tablo II: Postoperatif başlanılan profilaksi çalışmaları

Çalışma Grubu	Hasta	Profilaksi Yöntemi	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Turpie ve ark. (1977)	Nöroşirürji	intermittant bacak kompresyonu	1/64 (%1.5)	12/51 (%19.1)	0.0008
Turpie ve ark. (1979)	Nöroşirürji	Sequential bacak kompresyonu	8/103 (%7.8)	20/96 (%20.8)	0.01
Powers ve ark. (1989)	Ortopedi	Warfarin	13/65 (%20)	29/63 (%46)	0.0005
Hull ve ark. 1990	Ortopedi	Birbirini izleyen bacak kompresyonu	36/152 (%24)	77/158 (%49)	0.0001

ve elastik çorapların etkisiz olduğu, tedrici kompressif çorapların ise etkili olduğu bildirilmiştir(wilkins). Nöroşirürji hastalarında DVT profilaksisi için bacağın peroperatif intermittant pnomotik kompresyonu en iyi güvenilir mekanik yöntemdir (Tablo II) (14,22,25). Ancak bu yöntem de PE önlemede etkisi gösterilmemesine rağmen profilaktik ilaç tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda düşünülmelidir. Intraoperatif bacağın elektrik stimülasyonu PE üzerine etkisi olmamakla birlikte DVT insidansının %50 kadar azalmaktadır (16).

Genel olarak DVT ve PE'nin önlenmesinde farmakolojik profilaksi mekanik yöntemlerden daha etkilidir. Aspirin, dipiridamole ve sulfinyprazone gibi antitrombosit ajanların DVT insidansını azaltmalarına rağmen fatal PE önlemede etkileri yoktur (16). Kumarinler (Warfarin), heparin ve dextran PE insidansını azaltmaktadır. Bir vitamin K antagonisti olan kumarinler karaciğerde imal edilen faktör II, VII, IX ve X'un yapımını

inhibe etmektedir. Kumarinler ortopedik hastalarda postoperatif DVT'nu azaltmada kullanılmış ancak yüksek oranda yan etkilerinin olması ve bir çok ilaçla zıt etkileşim gösterdiğinden yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ayrıca kumarinler diğer hasta gruplarında da yeteri kadar çalışmamıştır.

Bir çok cerrah heparin profilaksisine bağlı potansiyel peroperatif veya erken postoperatif kanama komplikasyonundan çekinerek antikoagulan kullanımına karşı isteksiz görünmektedir. Bu komplikasyonları azaltmak için bir kaç strateji geliştirilmiştir. Bunlardan birisi profilaksinin erken postoperatif dönemde başlanmasıdır. Postoperatif olarak başlanılan profilaksi özellikle bacak venlerinde preoperatif oluşan küçük fibrin kümelerinin büyümesini önlemektedir. Bu fibrin kümelerinin çoğu spontan olarak erirken bazı hastalarda erken postoperatif dönemde klinik olarak daha büyük hacme ulaşır. Postoperatif

antikoagulan tedavi ile özellikle postoperatif birinci haftanın sonunda daha sıklıkla oluşan klinik olarak önemli fibrin kümelerinin yayılımı önlenmektedir (23). Turpie ve ark (23) Düşük moleküler ağırlıklı heparinin postoperatif profilaksi yaptığı hastaların %12'sinde, kontrol grubunda ise %42'sinde trombozis tesbit ettiklerini bildirmişlerdir.

Profilaksi yaptıkları 50 vakanın ikisinde (biri majör, biri minör), kontrol grubu 50 hastanın ikisinde majör kanama gözlediklerini ve düşük moleküler ağırlıklı heparinin postoperatif olarak yüksek riskli ortopedik hastalarda emniyetle ve etkili olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Postoperatif olarak her 8 ile 12 saatte bir verilen 5000 U heparinin postoperatif venöz tromboembolizmin insidansının azaltılmasında etkili olduğu bildirilmesinden sonra bu dozun 12 000 hasta üzerinde 30 dan fazla randomize prospektif çalışmalarda DVT'ü insidansının %30' dan %7' ye düşürdüğü bildirilmiştir (19). Son zamanlarda DVT'nu önlemede günde iki defa subkutan (SK) olarak verilen 5000 U heparinin günde 3 defa verilen heparin kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Heparin tedavisine bağlı kanama komplikasyonlarından kaçınmak için ultra düşük-doz heparin uygulaması ileri sürülmüştür. Düşük doz heparin tedavisinin tromboembolizmi nasıl önlediğini açıklamak için bir kaç teöri ileri sürülmüştür. Heparin aktive faktör X'nu inhibe eden plasma antitrombin III'ün aktivitesini artırarak hem intrinsik hemde ekstrinsik pıhtılaşma mekanizmasını etkiler. Eğer heparin bir cerrahi girişimde salgılanılan doku tromboplastinlerinin faktör X'unun aktive edilmesinden önce verilirse daha düşük doz heparin faktör X inhibe ederek pıhtı oluşumunu etkili bir şekilde önleyebilir. Mamafi faktör X doku tromboplastinler

tarafından aktive edilmişse pıhtı oluşumunu önlemek için daha yüksek profilaktik doz heparin gerekecektir. Plasmada her mililitrede 0.25 ile 0.5 U heparin oluşan tromboplastinleri tahrip eder ve intrinsik plazma tromboplastin oluşumu her mililitrede 0.05 ile 0.033 U kadar küçük heparin ile önlenir. Böylece heparin hem tromboplastinler üzerine hemde antitrombin III üzerine etki etmektedir. Etkinin diğer mümkün mekanizmaları ise vasküler endotel tarafından faktör IV salgılanması veya plazma tromboxan B₂ nin artması ile ya tromboxan A₂ yada trombin tarafından trombosit aktivasyonunun etkilendiği düşünülmektedir(16).

Barnet ve arkadaşları (1) nöroşirürjikal hastalarda düşük doz heparinin 5000 U preoperatif başlanılarak ve operasyonda sonra en az 3 gün süreyle emniyetle kullanılabileceğini, hastalarının hiç bir majör hemorajik komplikasyon gözlemediklerini vakaların 4'ünde yara seroması, 2'sinde yara hematomu , birinde ise non fatal PE gözlediklerini bildirmişlerdir. Bu tedavi protokolunda kullanılan düşük doz heparinin gerek intrakranial gerekse intraspinal kanama riskini artırmadığı sonucuna varmışlardır.

Cerrato ve ark (3) nöroşirürjikal hastalarda cerrahiden iki saat önce ve amaliyattan sonra en az 7 gün her 8 saatte SK olarak verilen düşük doz heparinin postoperatif hematoma , hemoglobinin konsantrasyonunda ve transfuzyon gerektirmede fark olmadığını bulmuşlardır. Di Ricco ve ark (4) PE için terapötik heparin alan 21 nöroşirürjikal hastanın 9' unda hemorajik komplikasyon olduğunu bunlardan ikisi cerrahi bölgede, 7'si retroperiton, mide ve mesanede gözlediklerini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar nöroşirürji hastalarda erken postoperatif dönemde antikoagulan kullanımının emniyetli olmayacağını tavsiye

etmektedirler. Stern (20), antikoagulan profilaksisine başlamak için kraniotomiden sonra en az 5 gün beklemeyi, Swann ve ark (21) ise 3 hafta beklemeyi tavsiye etmektedirler.

DVT ve PE profilaksisinde kullanılan heparine bağlı kanama komplikasyonlarını azaltmak için intravenoz dextran(10,11) düşük moleküler ağırlıklı heparin ve heparoidler (7,9,11-13,23) gibi protokoller geliştirilmiştir.

Dextranın genel cerrahi , ortopedi, jinekoloji ve nöroşirürji hastalarda fatal PE önlemede heparin kadar etkili olduğu bildirilmiştir (10). Dextran normal trombosit fonksiyonları ile ilişkisi olan faktör XIII antijeni ve von Willebrand kofaktörüne zıt etki eder. Dextran fibrinolitik sistemin aktivitesini artırması nedeniyle oluşan pıhtının çözülmesini artırır. Dextran ayrıca kolloid volüm genişleticisi olduğundan kanın vizkozitesinin azaltır ve kan akımını artırır. Dextran PE riskini azaltmasına rağmen DVT gelişimini önlememektedir. Dextranın 40 veya 70'in operasyondan önce 100 ml, operasyon esnasında 400 ml, operasyon akşamı 500 ml ve ertesi gün 500 ml verilmesiyle antitrombojenik etkileri arasında fark yoktur. Dextranın majör yan etkisi anafilaksidir. Ayrıca dextran plazma volum genişleticisi olduğundan sınırlı kardiyak fonksiyonu olan hastalarda konjestif yetmezliğe sebep olabilir. kan beyin baryeri bozuk olan nöroşirürji vakalarında bu etki kafa içi basıncını artırabilir. Serebral ödem dextranın kolloid ozmotik etkisinden, bağlı suyun beyinden ekstrasellüler mesafeye transfer edilmesi sonucu ağırlaşır. Dextran bu yüzden intrakranial tümörü olan ve kafa travması geçiren hastalarda çok iyi tolere edilmez.

1970 yılların ortalarında geliştirilen düşük moleküler ağırlıklı heparinin standart

heparinden daha uzun yarılanma ömrü ve daha yüksek biyolojik güvenirliliği bildirilmesinden sonra eksperimental çalışmalarda kanama ile antitrombotik doz arasında geniş bir emniyet sınırının olduğu gösterilmiştir. (8,13). 1980 yıllarında başlanılan düşük moleküler ağırlıklı heparinin klinik çalışmalarında yüksek riskli hastalarda trombozisi önlemede etkili olduğu bildirilmiştir. Bu ilacın genel cerrahi, elektif kalça cerrahi ve stroklu hastalarında standart düşük doz heparinden daha etkili olduğu bildirilmektedir (2,7,9,12,23). Literatürde bu ilacın nöroşirürjikal hastalarda kullanıldığını bildiren çalışma mevcut değildir.

Sonuç olarak nöroşirürjikal hastaların DVT profilaksisinde bacakların peroperatif intermittant pnömotik kompresyonu muhtemel en iyi yöntem olarak görülmektedir.

Literatürde düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin ümit verici olmalarına rağmen nöroşirürjikal hastalarda antikoagulanların emniyetle kullanılıp kullanılmayacağı konusunda bir konsensus olmayıp ayrıca bu ilaçların küçük fakat kesinlikle yatrojenik kanama komplikasyonu taşımaktadırlar.

Kaynaklar

- 1: Barnett HG, Clifford JE, Llewellyn RC: Safety of mini-dose heparin administration for neurosurgical patients. *J Neurosurg* 42: 27-30,1977
- 2: Bergqvist D, Lindblad B: A 30 year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 72: 105-108,185
3. Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F: Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 49: 378-381,1978

- 4: Dalen JE, Alpert JS: Natural history of pulmonary embolism. **Prog Cardiovasc Dis** 17: 259-260, 1975
- 5: Di Ricco G, Marrini C, Rindi M, et al: Pulmonary embolism in neurosurgical patients and treatment. **J Neurosurg** 60: 972-975, 1984
- 6: Dismuke SE, Wagner EH: Pulmonary embolism as a cause of death: the changing mortality in hospitalized patients. **JAMA** 255: 2039-2042, 1986
7. Eriksson BI, Kalebo P, Anthmyr A, et al: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. **J bone Joint Surg** 73 A:484-493, 1991
- 8: Fernandez F, N'Guyen P, Van Ryn J, et al: Hemorrhagic doses of heparin and other glycosaminoglycans induce a platelet defect **Thromb Res** 36:491-495, 1986
- 9: Gerhart TN, Yett HS, Robertson LK, et al: low-molecular-weight heparinoid compared with warfarin for prophylaxis of deep vein thrombosis in patient who are operated on for fracture of the hip. **J Bone Joint Surg** 73 A: 494-501, 1991
- 10: Gruber UF, Saldeen T, Brokop T, et al: Incidences of fatal postoperative pulmonary embolism after prophylaxis with dextran 70 and low-dose heparin: An international multicentre study. **Br Med J** 280: 69-72, 1980
- 11: Harris WH, Salzman EW, De Sanctis, et al: Prevention of venous thromboembolism following total hip replacement: warfarin versus dextran 40. **JAMA** 220: 1319-1322, 1972
- 12: Hirsh J: Rationale for development of low-molecular-weight heparins and their clinical potential in the prevention of postoperative venous thrombosis. **Am J Surg** 161: 512-518, 1991
- 13: Holmer E, Mattson C, Nilson S: Anticoagulant and antithrombotic effects of heparin and low molecular weight heparin fragments in rabbits. **Thromb Res** 25: 475-485, 1982
- 14: Hull RD, Raskob GE, Gent M, et al: Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. **JAMA** 263: 2313-2317, 1990
- 15: Levi ADO, Wallace MC, Bernstein MB, et al: Venous thromboembolism after brain tumor surgery: A retrospective review. **Neurosurgery** 28: 859-863, 1991
- 16: Powers SK, Edwards M S B: Prevention and treatment of thromboembolic complications in a neurosurgical patients. In Wilkins RH, Renachary SS (eds): **Neurosurgery**. Mc Graw-Hill, New York St Louis 1985, pp 406-410
- 17: Powers P, Gent M, Jay R et al: A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. **Arch Intern Med** 149: 771-774, 1989
- 18: Sevitt S, Gallagher NG: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients: a trial of anticoagulant prophylaxis with phenindione in middle aged and elderly patients with fractured necks of femurs. **Lancet** 2:981-989, 1959
- 19: Silver D: An overview of venous thromboembolism prophylaxis. **Am J Surg** 161: 537-540, 1991
- 20: Stern WE: Preoperative evaluation: complications, their prevention and treatment. in Youmans JR (ed):

Neurosurgical Surgery ed 2. Philadelphia:
WB Saunders, 1982, pp 1051-1116

21: Swann KW, Black P, Baker MF:
Management of symptomatic deep venous
thrombosis and pulmonary embolism on a
neurosurgical service. **J Neurosurg** 64:
563-567,1986

22: Turpie AGG, Gallus AS, Beattie WS
and Hirsh J: Prevention of venous
thrombosis in patients with intracranial
disease by intermittent pneumatic
compression of the calf. **Neurology** 27:
435-438,1977

23: Turpie AGG: Efficacy of a postoperative
regimen of enoxaparin in deep vein thrombo-
sis prophylaxis. **Am J Surg** 161:532-
536,1991

24: Warren R: Behavior of venous thrombi.
Arc Surg 117:1036-1040, 1980

25. Zelikovski A, Zucker G, Eliashiv A, et al:
A new sequential pneumatic device for the
prevention of deep vein thrombosis. **J**
Neurosurg 54: 652-654,1981