

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK
İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ SONRASI PULMONER
EMBOLİ, DERİN VEN TROMBOZU, MORTALİTE, MORBİDİTE
İNSİDANSI, ANESTEZİ VE CERRAHİ İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ:
MERKEZİMİZE AİT RETROSPEKTİF BİR ANALİZ ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Canan KARAKÖSE ÜNSAL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sevda ÖZKARDEŞLER ÖZGÜL

İzmir 2023

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK
İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ SONRASI PULMONER
EMBOLİ, DERİN VEN TROMBOZU, MORTALİTE, MORBİDİTE
İNSİDANSI, ANESTEZİ VE CERRAHİ İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ:
MERKEZİMİZE AİT RETROSPEKTİF BİR ANALİZ ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Canan KARAKÖSE ÜNSAL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sevda ÖZKARDEŞLER ÖZGÜL

İzmir 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca, tez çalışmamın her aşamasında ve de özel hayatımda bilgisini, tecrübesini, ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatımda her zorlu sürece girdiğimde yardımını, sevgisini, gücünü her an hissettiğim, hayatımda iyi ki dediğim ve ona layık bir öğrenci olabildiysem ne mutlu bana diyebileceğim değerli hocam Prof.Dr. Sevda Özkardeşler Özgül'e,

Asistanlık eğitimim sürecinde içine dahil olduğum, bilgilerine, tecrübelerine her zaman hayran kaldığım, emeklerine minnet duyduğum, değerli anestezi ailem olan tüm Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Bizlere her zaman baba şefkatiyle yaklaşan Prof.Dr. Necati Gökmen anabilim dalı başkanımıza, ikinci annem olan anabilim dalı sekreterlerimizden Emine anneme ve Sibel'ime,

Çok yoğun döneminde dahi yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Pembe Keskinoglu hocama

Bizlere kardeşi gibi davranan ve çok keyifle çalıştığım uzman ablalarım,

Beraber zorlu çalışma ortamını göğüslediğimiz asistan ve tekniker arkadaşlarıma,

Bir müddet evim gibi olan, dosyalar içinde boğuşurken, muhteşem insanların yardımlarıyla huzur veren bir ortamda çalıştığım, arşiv birimi değerli Sultan Ergün Hanım ve ekibine,

Tez dönemimde desteğiyle Egemen Medikal sahibi Egemen Sonugür'e

Uzun ve yorucu asistanlık sürecini benimle birlikte yaşayan eşime

Hamilelik sürecimde ve büyümesi aşamasında kendisinden çok zaman çaldığım, nöbetlerimde yanıma gelen, az kaldı diyerek avuttuğum, kendisine masal yerine anestezi kitabı okuduğum, özlemini ve sevgisini “anne ben seni daha çok özledim diyerek” gösteren kalbim, en değerlim Bartu Bulut'a

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

sayfa

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ	ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Peritoneal Karsinomatozis.....	3
2.2. Sitoredüktif Cerrahi Ve İntraperitoneal Kemoterapi	5
2.3. Peritoneal Karsinomatozis Cerrahisinde Anestezi Yöntemi	9
2.4. Koagülasyon	13
2.5. Derin Ven Trombozu Ve Pulmoner Emboli	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1 İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR.....	58
8. EKLER.....	76
8.1 ETİK KURUL ONAYI	76
8.2 VERİ KAYIT FORMU	78

TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1: Hipertermik intraperitoneal kemoterapi sırasında çeşitli kemoterapi ilaçlarının yaygın son organ toksisiteleri.....	9
Tablo 2: Well's skorlaması	17
Tablo 3: Pulmoner emboli için risk faktörleri.....	18
Tablo 4: Hastaların demografik ve bazal özellikleri.....	25
Tablo 5: İntraoperatif ve postoperatif dönemdeki veriler	27
Tablo 6: Antikoagülan başlangıç zamanı ve kullanım süresi	29
Tablo 7: Tromboembolizm ve mortalite insidansı.....	29
Tablo 8: Tromboemboli açısından demografik ve preoperatif değişkenlerin etkisi	32
Tablo 9: İntraoperatif ve postoperatif değişkenlerin tromboemboliye etkisi.....	34
Tablo 10: Mortalitedeki demografik ve preoperatif değişkenler	39
Tablo 11: Mortalitedeki intraoperatif ve postoperatif değişkenler.....	41
Tablo 12: Tromboembolide etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi.....	44
Tablo 13: Mortalitede etkili faktörlerde lojistik regresyon analizi	45
 Şekil 1: Peritoneal Kanser İndeksi	5
Şekil 2: Koagülasyon Kaskadı	14

KISALTMALAR

SRC	: Sitoreduktif Cerrahi
HİPEK	: Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi
DVT	: Derin Ven Trombozu
PE	: Pulmoner Emboli
AE	: Arteriyel Emboli
TE	: Tromboemboli
VTE	: Venöz Tromboembolizm
PK	: Peritoneal Karsinomatozis
PKİ	: Periton Kanser İndeksi
LB	: Lezyon Boyutu
SS	: Sitoredüksiyon Skoru
KPET	: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
Ca⁺²	: Kalsiyum
Mg	: Magnezyum
K⁺	: Potasyum
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
hb	: Hemoglobin
wbc	: Lökosit
rbc	: Eritrosit
PLT	: Platelet
DMAH	: Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin
PMP	: Psödomiksoma Peritonei

pz	: Protrombin Zamanı
aptz	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ınr	: <i>International Normalised Ratio</i> (Uluslararası Normalizasyon Oranı)
ASA	: <i>American Society of Anesthesiology</i>
kt	: Kemoterapi
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
TDP	: Taze Donmuş Plazma
tm	: Tümör
PSMVT	: Porto-Splenik-Mezenterik Ven Trombozu
5-fu	: 5 fluorosil
preop	: Preoperatif
postop	: Postoperatif
Kc	: Karaciğer

ÖZET

Giriş: Bizim üniversitemizde sitoredüktif cerrahi (SRC) ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HİPEK) uygulanmış olgularda postoperatif 1.ve 6. aydaki Pulmoner Emboli ile DVT morbitesi ve mortalite insidansının belirlenmesi, bu parametrelerdeki değişikliklere etki eden anestezi ve cerrahi ilişkili risk faktörlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2011- Mayıs 2021 tarihleri arasında SRC ve HİPEK uygulanmış hastaların arşiv materyalleri kullanıldı. Postoperatif 1. Ve 6. aydaki PE, DVT ve mortalite için pre, -intra ve -postoperatif anestezi ve cerrahi risk faktörleri irdelendi. Risk faktörlerin tromboemboli ve mortalite ile ilişkisini incelemek için univariate ve multivariate lojistik regresyon analizleri kullanıldı.

Bulgular: Bu çalışmanın sonuçlarına göre postoperatif ilk 6 ay içindeki tromboemboli insidansı % 4.9 (% 2'sinde DVT, % 1,7 'sinde PE, %1,4'ünde ise arteriyel emboli), birinci ve altıncı aydaki mortalite oranları ise sırasıyla % 2,3 ve % 11,8 olarak bulundu. Yapılan univariate analizlerde VKİ, preoperatif aptz değeri, anestezi ve SRC süreleri, intraoperatif dönemde kriyopresipitat ve karboplatin kullanımı, postoperatif dönemde de hemoglobin, rbc ve PLT değerleri tromboemboli gelişimi açısından risk faktörleri olarak belirlendi. Altıncı aydaki mortaliteyi etkileyen risk faktörleri ise, VKİ, PKİ değeri, preoperatif albumin, hb, pz, aptz ve ınr düzeyleri ile anestezi ve SRC süresi, sitoredüksiyon skoru, intraoperatif kolloid, ES, TDP ve PLT kullanımı, intraoperatif albümin kullanımı , traneksamik asit kullanımı, splenektomi varlığı ile hastaların postoperatif dönemde mekanik ventilasyonda ve yoğun bakımda izlenmiş olmaları, reoperasyon geçirmeleri, yoğun bakım izlem süresi, antikoagülasyona başlangıç zamanı, hastanede kalış süresi, ve postoperatif albümin düşüklüğü, ES, TDP kullanımı ve postoperatif koagülasyon testlerindeki uzama olarak belirlendi. Univariate analizimizde tromboemboli ve mortalitede anlamlı çıkan sonuçların multivariate lojistik regresyon analizinde ise, tromboemboli için VKİ, mortalitede ise preoperatif albümin düşüklüğü, sitoredüksiyon

skorunun yüksekliği, intraoperatif ES kullanımı ve antikoagölan başlangıç zamanı risk faktörleri olarak tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre tromboemboli açısından VKİ, mortalite açısından preoperatif albümin düzeyi, sitoredüksiyon skoru, intraoperatif ES kullanımı ve postoperatif antikoagölan başlangıç zamanı risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Hastalara preoperatif dönemde nütrisyon desteği sağlanarak albümin ve VKİ değerlerinde iyileştirme yapılması, anemi ve kan yönetimi ile kan ve kan ürünleri replasmanının azaltılması, operasyon sürelerinin kısa tutularak mümkün olduğuunca komplet sitoredüksiyon sağlanacak şekilde cerrahinin tamamlanması ve postoperatif en kısa zamanda tromboprofilaksi tedavisinin başlatılması ile tromboemboli ve mortalite insidansının azalabileceği kanısındayız.



ABSTRACT

Introduction: It was aimed to determine the incidence of Pulmonary Embolism and DVT morbidity and mortality in the postoperative 1st and 6th months in patients who underwent cytoreductive surgery (SRC) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in our university, and to examine the anesthesia and surgery-related risk factors that affect the changes in these parameters.

Materials and Methods: In the study, archive materials of patients who underwent SRC and HIPEC between January 2011 and May 2021 were used after the approval of Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Non-Interventional Clinical Trials ethics committee. Pre-, intra- and post-operative anesthesia and surgical risk factors for PE, DVT and mortality in the postoperative 1st and 6th months were evaluated. Univariate and multivariate logistic regression analyzes were used to examine the relationship of risk factors with thromboembolism and mortality.

Results: According to the results of this study, the incidence of thromboembolism in the first 6 months postoperatively was 4.9% (2% DVT, 1.7% PE, 1.4% arterial embolism), mortality rates in the first and sixth months, respectively, it was found as 2.3 and 11.8%. In the univariate analyzes, body mass index (BMI), preoperative aptz value, anesthesia and cytoreductive surgery times, use of cryoprecipitate and carboplatin in the intraoperative period, and hemoglobin, erythrocytes and platelets values in the postoperative period were determined as risk factors for the development of thromboembolism. Risk factors affecting mortality in the sixth month are BMI, PCI value, preoperative albumin, hemoglobin, pz, aptz and inr levels, duration of anesthesia and cytoreductive surgery, cytoreduction score, intraoperative colloid, erythrocyte suspension (ES), fresh frozen plasma (FFP) and platelets use, intraoperative albumin use, tranexamic acid use, splenectomy, postoperative follow-up of the patients in mechanical ventilation and intensive care unit, intensive care follow-up, reoperation, anticoagulation initiation, hospital stay, low postoperative albumin, ES, FFP use and prolongation in postoperative coagulation tests. In the multivariate logistic regression analysis of the significant results in thromboembolism and mortality in our univariate analysis, BMI was found to be the risk factor for thromboembolism and low preoperative albumin, high cytoreduction score, intraoperative ES use and anticoagulant initiation time were found to be the risk factors for mortality.

Conclusion: According to the results of this study, BMI in terms of thromboembolism, preoperative albumin level, cytoreduction score, intraoperative ES use and postoperative anticoagulant initiation time were determined as risk factors for mortality. We believe that the incidence of thromboembolism and mortality can be reduced by improving albumin and BMI values by providing nutritional support to patients in the preoperative period, reducing blood and blood products replacement by anemia and blood management, completing the surgery to ensure complete cytoreduction as much as possible by keeping the operation times short, and initiating thromboprophylaxis treatment as soon as possible postoperatively.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prognozu oldukça kötü olan ve primer tümör tipine bağlı olarak peritonyuma yayılım gösteren jinekolojik veya gastrointestinal kanserler ve primer peritoneal tümörlerin oranı % 5 ila 46 arasında değişmektedir [1], [2]. Bu tümörlerin en son tedavi yöntemlerinden birisi Sitoreduktif Cerrahi (SRC) ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi(HİPEK)dir [1], [3]. Bu operasyonlar major ve komplike cerrahiler olup anesteziistleri oldukça zorlayan masif sıvı şiftleri, kan kayıpları, ısı değişiklikleri (intraoperatif hipo ve hipertermik dönemler), değişik kemoterapötik ajanların istenmeyen etkilerine ve büyük hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır [4]–[6].

Tromboembolik olaylardaki etken olarak bilinen, endotel hasarı, dolaşım stazı ve hiperkoagülasyondan oluşan “Virchow üçlüsü” venöz vasküler yatakta trombin gelişimindeki majör patofizyolojidir [7]. Kanser, Wircov triadındaki tüm komponentleri etkileyerek tromboz riskinde artışa neden olur ve venöz tromboembolizm (VTE) ile birlikte daha az sıklıkta olmak koşuluyla da arteriyel tromboz (AE) oluşumunda yaygın olarak kabul edilen bir risk faktörüdür [8]. Bu risk, tümörler tarafından protrombotik faktörlerin ekspresyonu, tümörün damarlara basısı, malignitelere inflamatuvar konak tepkisi, hareketsizlik, cerrahi, kalıcı santral venöz kateterler ve bazı antitümör tedavileri gibi faktörlere bağlanır [9]. Cerrahinin VTE için majör bir risk faktörü olduğu literatürde gösterilmiştir [10], [11]. Malignitenin protrombotik yollara neden olması ve cerrahinin ise hiperkoagülopatiyi uyarması nedenli kapsamlı kanser cerrahisinde VTE riski, kanser dışı cerrahiye kıyasla iki ila üç kat artar. Tromboprofilaksiye rağmen, kanser cerrahisi sonrası VTE riski % 1-7 arasında kalmaktadır [12], [13].

Sitoreduktif Cerrahi ve HİPEK uygulamasına bağlı oluşan fizyolojik değişiklikler ise hastaların koagülasyon kaskadını daha çok etkileyerek bu olguların postoperatif venöz emboli açısından daha da riskli hale gelmesine neden olmaktadır [14], [15]. Bu tip cerrahi geçiren olgularda gelişen tromboembolik komplikasyonlar büyük oranda doku hasarı, koagülasyon ve trombolitik-fibrinolitik sistem arasındaki dengenin bozulması ile ilişkilidir [16]. Sitoreduktif Cerrahi ve HİPEK uygulanan hastalarda, perioperatif dönemdeki koagülasyon durumunu, koagülasyon profiliyle ilişkili erken dönem komplikasyonları (PE gibi) gösteren ve postoperatif koagülopatiyeye etki eden perioperatif risk faktörlerini araştıran çalışma sayısı halen oldukça

azdır. Bu nedenle, bu çalışmada bizim üniversitemizde SRC ve HİPEK uygulanmış olgularda postoperatif 6 ay içindeki PE, DVT ve postoperatif 1.ve 6.aydaki mortalite insidansının belirlenmesi, bu parametrelerdeki değişikliklere etki eden anestezi ve cerrahi ilişkili risk faktörlerinin taranması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

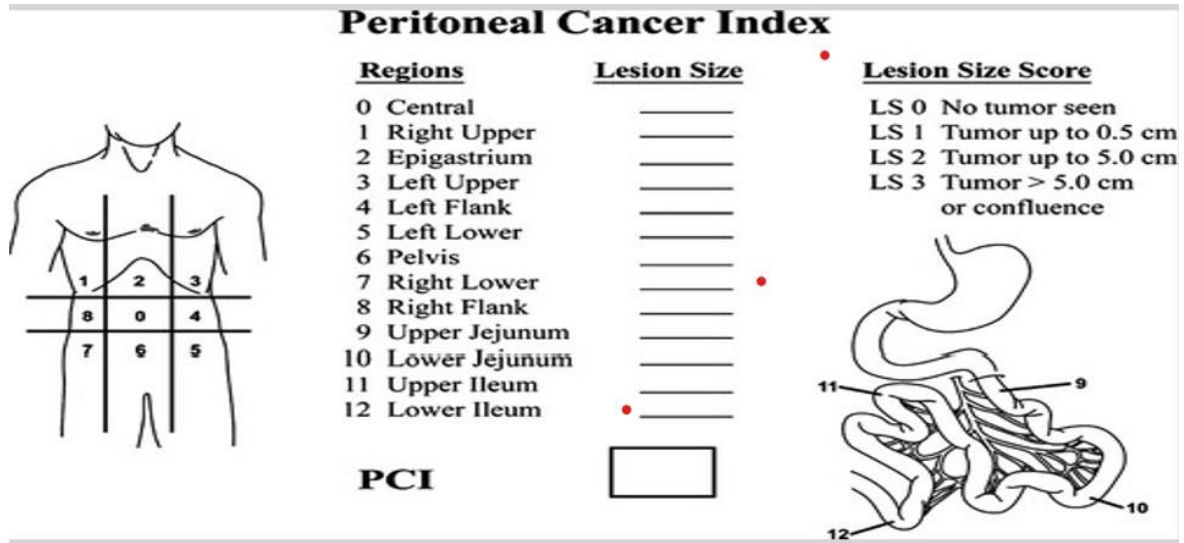
2.1. Peritoneal Karsinomatozis

Periton, insan vücudunda bulunan en büyük seröz zardır. Periton, yaklaşık 1.8 m²'lik bir yüzey alanı ile insan vücut yüzey alanına benzer boyuta sahiptir. Karın içi organların hareketlerini kolaylaştırmada ve karın boşluğundaki dengeyi sağlamada önemli role sahiptir. Paryetal periton, karın duvarının iç yüzeyini kaplarken, organların dış serozal katmanlarıyla bütünleşerek visseral organları kaplayan visseral peritondur. Paryetal peritonun kanlanması, karın duvarı arterlerinden ve paryetal pelvik arterlerden sağlanırken, visseral peritonun kanlanması mezenterik, çölyak ve visseral pelvik arterlerden sağlanır. Paryetal peritonun venöz kanı vena kavaya dökülen sistemik damarlar aracılığı ile olurken visseral peritonun venöz kanı portal vene olur. [17], [18]. Üst karın bölgesindeki paryetal periton innervasyonu frenik sinir, torako-abdominal sinir, subkostal ve lumbosakral sinirler tarafından sağlanırken pelvik bölgenin innervasyonu obturator sinir tarafından sağlanır [19]. Visseral peritonunun innervasyonu net olarak tanımlanmamış olmasına rağmen muhtemelen splanknik, superior çölyak ve mezenterik plexus tarafından sağlanır [20]. Paryetal periton basınç, ağrı, sıcaklık ve yırtılmaya duyarlıyken, visseral periton gerilme ve kimyasal tahrişe duyarlıdır.

Periton yüzeyinin malign hücreler tarafından tutulması Peritoneal Karsinomatozis (PK) olarak isimlendirilir. Primer periton malign tümörleri (mezotelyoma ve endotelyoma) oldukça nadir görülmesine rağmen sekonder malign tümörleri nispeten sık görülmektedir. Peritona en sık metastaz yapan kanserler over, mide ve kolon kaynaklı epitelyal malign tümörlerdir. Nadiren, retroperitoneal bağ, sinir ve kas dokusu kaynaklı malign neoplazmalar ve vücudun başka yerlerinde bulunan sarkomlar ve teratomlar da peritona yayılım gösterebilir. Lenfoma ve tüberküloz gibi enfeksiyöz durumlar da peritonu tutabilir. Tümör hücrelerinin peritona yayılımı, doğrudan, hematojen, lenfatik veya transçöломik yayılım ile meydana gelebilir. Peritoneal stromal doku zengin bir büyüme faktörü ve kemokin kaynağı olması nedeni ile tümör proliferasyonu için uygun bir ortamdır. Peritoneal tümörler, tümör hücrelerinin proliferasyonu sonucu omentum, mezenter, visseral ve paryetal periton üzerine dağılmış nodüller olarak gözlemlenir. Bu tip metastazın en yaygın nedeni, over papiller seröz

kistadenomu ve mide karsinomasıdır. Apendiküler adenokarsinom veya over psödomüsinöz kistadenokarsinomunun peritoneal yüzeyler üzerindeki metastatik implantları, periton boşluğunda büyük miktarda jelatinli materyalin birikmesiyle karakterize psödomiksoma peritonei (PMP) olarak bilinen bir duruma neden olabilir. Lezyonları görüntüleyip örneklemeye izin vermesi nedeniyle laparoskopi periton kanser tanısında en iyi tanı yöntemiştir. Asit sıvısında tümör hücrelerinin gösterilmesi ile de tanı konulabilir ancak özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür.[21]

Dr.Paul H. Sugarbaker doku yüzeyindeki hastalığın boyutunu belirlemek ve prognoz göstergesi olarak da kullanılan, Periton Kanser İndeksi (PKİ) olarak tanımlanan evreleme sistemini geliştirmiştir (Şekil 1) [22]. Periton boşluğu boyunca tümöral yapıların yayılımını değerlendirmek için PKİ kullanılır. Radyolojik olarak ve evreleme laparoskopisinde PKİ skoru hesaplanabilmesine rağmen, en doğru skor geleneksel açık cerrahi sırasında elde edilmektedir [23]. Periton boşluğunun 13 farklı bölgeye ayrılması ve her bölgedeki lezyon boyutunun (LB) ölçülmesi ile cerrah tarafından PKİ hesaplanır. Malign birikim görüntülenmediği durumda LB-0 skoru olarak derecelendirir. Tümör nodüllerinin < 0,5 cm olması LB-1, 0,5 ila 5,0 cm arasındaki tümör nodülleri LB-2 , > 5,0 cm ise LB-3 olarak ifade edilir. Puanlamada nodül sayısı dikkate alınmaz ve yalnızca en büyük nodülün boyutu hesaplanır. On üç bölgedeki her bir LB toplamı ile PKİ hesaplanmış olur. Dolayısıyla, minimum sıfır ve maksimum 39 puan mümkündür [24]. Tümör boyutu büyüdükçe ve hastalık yayılımı arttıkça, SRC ile HİPEK tedavisinin etkinliğinin azalması nedeniyle uzun vadeli başarı için düşük bir PKİ gerekmektedir [22], [25].



Şekil 1. Dr Paul H. Sugarbaker tarafından Periton Kanser İndeks skorunu kullanarak doku yüzeyinde Peritonyal Karsinomatozis hastalığının derecesini göstermek için prognostik bir araç olarak geliştirilen evreleme sistemi LS = Lesion Size Score; PCI = Peritoneal Cancer Index

Peritoneal metastazları olan kolorektal, gastrik ve over kanserlerinin morbidite ve mortalitesinde PKİ bağımsız bir prognostik faktördür [26], [27]. Kolorektal PK' de PKİ > 17-20 ise, mide PK' de PKİ > 12 ise SRC ve HİPEK önerilmemektedir [28], [29]. Düşük dereceli psödomiksoma peritonei (PMP) ve peritoneal mezotelyoma gibi invaziv olmayan bazı hastalıklarda PKİ prognostik olarak değerlendirilmemektedir. Bu hastalıklarda tam bir sitoredüksiyon sağlandığı sürece, sağkalım üzerine PKİ etkisi sitoredüksiyon skorunun tamlığı kadar etkili değildir [30]. İkinci istisna ise ana safra kanalı, mesane tabanı veya pelvik yan duvar gibi önemli anatomik bölgelerde rezidüel rezeke edilemeyen hastalığın olması, düşük PKİ skorunun prognoz üzerindeki olumlu etkisini geçersiz kılmaktadır [31].

2.2. Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi

Peritoneal karsinomatozisin tedavisinde son yıllarda etkin bir tedavi yöntemi olarak uygulanan SRC ve HİPEK uygulamasında amaç, 2 mm'e dek çıkarılabilen tüm tümör dokusunu ortadan kaldırmak için gerekli visseral doku, lenf nodu rezeksiyonu ve periton sıyırma işlemini yapmak ve geri kalan daha küçük tümör dokularına da yüksek ısıda sitotoksik kemoterapötik

ajan uygulayarak kalan tümör dokusunu ortadan kaldırmaktır [1], [3]. Sitoredüktif Cerrahi ve HİPEK öncesinde PK terminal bir durum olarak kabul edilmekte beş yıllık sağkalımı % 20-30 oranında seyretmekteydi [32]. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi ile yapılan SRC, bu oranı % 52-96 arasına yükseltmiş ve ortalama sağkalım süresini 51 ay ile 13 yıl arasında değiştirmiştir [33]. Mortalite oranları % 0,9 – 11 aralığında ve majör morbidite ise % 12- 66 aralığında değişebilmektedir [34]–[36]. Ameliyat sonrasında yaşanan komplikasyonlar arasında bağırsak perforasyonu, anastomoz kaçağı, fistül oluşumu, sepsis, akut böbrek hasarı, kardiyorespiratuvar ve tromboembolik olaylar yer alır [1].

Kapsamlı sitoredüktif debulking prosedürünün kullanımı ilk olarak 1930'larda over tümörlerinin tedavisinde önerilmiş olmasına rağmen, 1970'lere kadar bu yaklaşımı destekleyen veriler yayınlanmaya başlanmamıştır [37]. İlk peritoneal kemoterapi 1955 yılında over kanserli yedi hastaya intraperitoneal nitrojen mustard uygulanarak rapor edilmiştir [38]. İlk HİPEK uygulaması ise 1979'da PMP tanılı bir hastada uygulanmıştır [39]. Washington DC, ABD'deki Washington Kanser Enstitüsü'nde Paul Sugarbaker 1990'larda popüler hale gelen kombine SRC ve HİPEK tedavisini ilk kez uygulamıştır [37]. Sugarbaker, 1995 yılında sitoredüksiyonun basamaklarını tariflemiş ve prosedürü standardize etmiştir [40]. Laparoskopik yaklaşım ile iyileştirilmiş HİPEK tekniği ise 2016 yılında tanımlanmıştır [41].

Sugarbaker tarafından, sitoredüksiyon işlemi sonrasında kalan tümör dokusuna göre hesaplanan Sitoredüksiyon Skoru (SS) adında bir puanlama sistemi geliştirildi. Bu puanlamada SS-0, sitoredüksiyonu takiben görünür peritoneal tümör olmadığını, SS-1 ise sitoredüksiyon sonrası kalan tümör nodüllerinin < 2. 5 mm'den küçük olduğunu gösterir ki bu, intrakaviter kemoterapinin penetre edebileceğinin düşünüldüğü bir nodül boyutudur ve bu nedenle tam bir sitoredüksiyon olarak tanımlanır. Sitoredüksiyon skoru 2 (SS-2), 2,5 mm ile 2,5 cm arasındaki tümör nodüllerini gösterir; SS-3 ise 2,5 cm'den büyük tümör nodüllerini veya karın ve pelvis içinde herhangi bir bölgede rezeke edilemeyen tümör nodüllerinin varlığını gösterir. Bu skorlama sisteminde SS-2 ve SS-3 inkomplet olarak kabul edilir [31]. Sitoredüktif cerrahide izole omentektominin yanı sıra dalak, mesane, uterus, overler, mide ve karaciğerin bölümleri gibi büyük organların da aynı cerrahide çıkarılması söz konusudur [1]. Bu kadar büyük doku çıkarılmaları oldukça anlamlı düzeyde protein kayıplarına ve büyük sıvı değişikliklerine neden olmaktadır[4]. Peritoneal karsinomatozis için prognostik göstergelerden ilki ve en önemlisi

sitoredüksiyon skorunun tamlığıdır [42]. Bu hastalarda uzun süreli fayda sağlanılabilmesi için tam sitoredüksiyon gereklidir. İkinci önemli prognostik gösterge ise PKİ'dir [43].

Sitoredüksiyon tamamlandıktan sonra, hastalığın mikroskopik kalıntılarını ortadan kaldırmak için karın boşluğuna sürekli ısıtılmış kemoterapi infüzyonu verilerek HİPEK uygulanır. İntraperitoneal kemoterapinin peritoneal metastazlara penetrasyonu 2 ila 5 mm arasında bir derinlikle sınırlıdır, bu da HİPEK öncesi tam makroskopik sitoredüksiyonun önemini göstermektedir [44]. İntraperitoneal kemoterapinin farmakokinetik mantığı, kemoterapinin doğrudan periton boşluğuna verilmesiyle sağlanan doz yoğunluğu ve peritoneal plazma bariyeri nedenli gecikmiş klirens dayanır [45], [46]. Diğer bir avantajı ise, bu ilaçların portal ven yoluyla karaciğer mikrometastazı üzerinde de anti-tümör etki gösterebilmesidir [47]. Küratif rezeksiyon sonrası intraabdominal nüks genellikle intraperitoneal serbest kanser hücrelerinden kaynaklanır ve bu durum iki potansiyel kaynaktan oluşabilir: Kanser hücrelerinin primer tümörden spontan pul pul dökülmesi ve kanser hücrelerinin cerrahi nedenli travmatik yayılımı ile oluşmaktadır [48], [49]. Sugarbaker ve arkadaşları tarafından önerilen *“tümör hücre tuzak hipotezi”*ne göre, bu şekilde dökülen veya iatrojenik olarak yayılan intraperitoneal serbest kanser hücreleri, ameliyatın oluşturduğu açık alana dakikalar içinde yapışır. Bu hipoksik ortamdaki kanser hücreleri, sistemik kemoterapinin etkilerine nispeten bağıstıktır. Bu nedenle intraperitoneal kemoterapinin (İPK) amacı serbest kanser hücrelerini temizlemektir [49]. İntraperitoneal kemoterapinin ideal olarak ameliyat sırasında veya hemen ardından verilmesinin amacı yara iyileşme sürecinin bir parçası olarak üretilen fibrin içindeki kanser hücrelerini yok etmektir. Bu uygulamada bir gecikme olursa, bu durum hem ajanın fibrin içindeki hücrelere zayıf penetrasyonuna hem de gelişen yapışıklıklar sonucu periton boşluğu içinde düzgün olmayan bir dağılıma neden olur [50].

Hipertermi; sitotoksisite, DNA onarımında bozulma, protein denatürasyonu, oksidatif mekanizma inhibisyonu ve tümör hücreleri içindeki lizozomal aktivite artışı ile intraperitoneal kemoterapinin etkisini artırır. Ayrıca, ilacın tümör nodülüne penetrasyonunu, tümör hücrelerinde ilaç alımını ve neoplastik hücrelerin kemosensibilitesini de artırır [51]–[53]. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi sırasında, karın boşluğu 30-120 dakika boyunca 40°C ila 43°C arasında ısıtılan kemoterapi solüsyonuyla perfüze edilir [1]. Isı ve ilaç arasındaki sinerjinin minimum 39°C'lik bir sıcaklık gerektirdiği ve 43°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda

azalmaya başladığı görülmektedir [44]. Perfüzatın 44°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda olması normal hücrelerin apoptozuna neden olabilir. Hücre döngüsünün belirli bir aşamasında etki etmeyi amaçlayan ve aralıklarla verilen daha geleneksel kemoterapötik ajanların aksine HİPEK için kullanılan kemoterapötik ilaçların çoğu, hücre dinlenme aşamasında da etki eden "hücre döngüsüne özgü olmayan" ilaçlardır [1]. Düşük moleküler ağırlıklı ve yüksek oranda lipofilik ilaçların sistemik absorpsiyonu fazla olduğu için HİPEK de seçilen ilaçlar bunun tersi özelliktedirler [1].

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulamasında karın içine ısı probu ile dört adet dren konulur. Drenlerin iki tanesinden batın içine ısıtılmış perfüzat ve sonrasında kemoterapötik ilaç verilir. Diğer iki dren ise perfüzatın dışarı drenajını sağlar. Yaklaşık 3-5 L sıvı ile batın doldurulur. Roller pompa ile perfüzat döndürülür ve istenilen sıcaklığa ulaşıldığında kemoterapötik ajan eklenir. Taşıyıcı solüsyon olarak, genellikle izotonik mayi veya % 5 dekstroze kullanılır. Dekstroze kullanılan hastalarda hiponatremi ve hiperglisemi açısından dikkatli olunmalıdır [54]. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi uygulamasında açık, kapalı ve yarı kapalı olmak üzere üç yöntem vardır [55]. Açık teknik, manuel karıştırma olanağı ile ısıнын ve sitotoksik maddelerin daha etkili ve eşit dağılımını sağlamasıyla birlikte ısı kaybına, peritonun ön duvarının sıvıya daha az maruz kalmasına ve kemoterapötik ajanla veya aerosol halindeki partiküllerle doğrudan temastan personel için potansiyel bir riske neden olabilir [56]. Kapalı teknikde ise, insizyon yerleri sütüre edilerek kapalı karın oluşturulur. Kapalı karın tarafından uygulanan pozitif basınç etkisiyle ilacın dökülme riski, ısı kaybı azalır ve bu durum ilacın penetrasyonunda artışa neden olur [56]. Bununla birlikte, kemoterapötik ilaçların eşit olmayan dağılımı ve sıvıların birikme riski vardır, bu da hem ısı hem de sitotoksik ajanların toksik seviyelerine neden olabilir [57]. Yarı kapalı teknik ise, cerrahın eli için açıklık kalacak şekilde kalan kısımların kapatılması ile oluşur ki bu da abdominal boşluktan sıvı sızıntısını azaltır [55].

Kemoterapi ajanı primer tümör tipine göre seçilmektedir. Yaygın olarak kullanılan ajanlar arasında mitomisin C, sisplatin, oksaliplatin ve 5-fluorourasil bulunmaktadır. Kemoterapötik ajanların doz hesaplamaları genellikle vücut yüzey alanına göre yapılmakla birlikte dozajı veya süresi konusunda uluslararası bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu ilaçların düşük sistemik alımı nedeniyle toksik etkileri az gibi görünse de, sisplatin kullanımı % 5 oranda postoperatif

böbrek yetmezliği insidansında artış, oksaliplatin kullanımı ise postoperatif kanamada artış ile ilişkilendirilmiştir [1].

Tablo 1. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi sırasında çeşitli kemoterapi ilaçlarının yaygın son organ toksisiteleri [4].

Kemoterapi ilacı	Yan etkiler
Sisplatin	Nefrotoksisite, periferik nöropati, miyelotoksisite
Oksaloplatin	Nörotoksisite (laringeal/faringeal distezi), gastrointestinal kanama
Dokсорubisin	Kardiyotoksisite (aritmî, kardiyomiyopati), miyelotoksisite
Mitomisin C	Nefrotoksisite, pulmotoksisite, mielosupresyon
İrinotekan	Miyelotoksisite

2.3. Peritoneal Karsinomatozis Cerrahisinde Anestezi Yönetimi

Tam sitoredüksiyon elde etmek için hastaların uygun şekilde seçilmesi başarılı bir sonucun anahtarıdır. Önemli kalp veya solunum hastalığı, ekstraabdominal hastalık, çok fazla karaciğer (Kc) metastazı ve ciddi retroperitoneal hastalık olmaması, iyi bir temel sağlık durumu ve 70 yaş altı ideal olarak gereklidir, ancak kesinlikle endike değildir. Bu hastalarda cerrahi öncesi kemoterapi esnasında hastalıkta progresyon olmamalıdır [56], [58]. Başarılı cerrahi yalnızca net cerrahi sınırların elde edilmesi demek değildir, aynı zamanda normal fizyolojik ve fiziksel durumun yeniden başlatılması da birincil öneme sahiptir. Cerrahi ilişkili stres yanıtı, yağsız vücut kütleini ve aerobik kapasiteyi azaltır, bu da postoperatif olumsuz etkilere neden olabilir [59]. Preoperatif dönemde yapılan kardiyopulmoner egzersiz testinde (KPET) daha yüksek kapasiteye sahip olanların, uzun süreli cerrahi sırasında artan oksijen talebiyle daha iyi başa çıkabileceği düşünülmektedir [60]. Kardiyopulmoner egzersiz testi majör elektif cerrahi sonrası mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi ve aynı zamanda hayatta kalımı da tahmin edebilir [61]. Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği veya diğer kardiyak patolojisi olan hastalar, hipertermi döneminde miyokardiyal oksijen ihtiyacında artış nedeni hemodinamik dekompanzasyon riski altında olabilir [62]. Benzer şekilde, sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar, akciğer ödemi tetikleyebilecek agresif intraoperatif volüm yüklenmesini tolere edemeyebilir. Bu nedenle, HİPEK ile SRC yüksek kardiyak risk taşıyan bir prosedür olarak

düşünülmelidir [63]. Karaciğer rezeksiyonu uygulanan hastalarda, ameliyat öncesi yapılan planlı bir prehabilitasyon programı, genel KPET ve yaşam kalitesini iyileştirebilir [64]. Yağsız vücut kas kütlelerinin korunması, genel sağkalımı iyileştirebilir ve kemoterapinin komplikasyonlarını azaltabilir [65], [66]. Preoperatif hipoalbuminemi ile malnütrisyon kanıtı, postoperatif kötü sonuçlara sahip olabilecek hastaları vurgulayabilir [67]. Perioperatif beslenme desteği, hastanede ve yoğun bakımda kalış süresini azaltarak olumlu sonuçlara sebep olabilir [68].

Sitoredüktif Cerrahi ve HİPEK operasyonuna özgü intraoperatif yönetimin hedefleri, büyük sıvı değişimleri karşısında son organ perfüzyonunu korumak ve kemoterapi ajanlarından kaynaklanan komplikasyonları en aza indirmektir. Hastalar çeşitli tümör, mukus ve asit kombinasyonları nedeniyle önemli karın şişkinliğine sahip olabilir. Artan abdominal hacim ve basınç sonucu fonksiyonel rezidüel kapasite azalır ve hastalar anestezi indüksiyonu sonrasında hem hızlı desatürasyona hem de mide içeriğinin aspirasyonuna yatkın hale gelir. Bu sebeple hızlı seri indüksiyon tercih edilen yaklaşımdır [69].

Operasyonun hem SRC hem de HİPEK kısmında büyük sıvı değişimleri sözkonusudur. Uygulanan debulking cerrahisinin kapsamına bağlı olarak sıvı kaybı 12 mL/kg/saate kadar çıkabilmektedir [70]. Bu durum, yüksek sıcaklıktaki kemoterapi ajanlarından kaynaklanan evaporatif sıvı kaybıyla daha da artmaktadır [67]. Perioperatif sıvı rejimleri genellikle kristalloid, albümin ve kan ürünlerinin bir karışımını içerir. Cerrahi esnasında kan kaybı önemli olabilir, ancak genellikle de sinsidir [1]. En iyi intravenöz sıvı seçimi henüz belirlenmemiştir. Majör abdominal cerrahide restriktif sıvı rejimlerinin postoperatif morbiditenin azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülse de, özellikle de HİPEK uygulaması sırasında ve nefrotoksik ajan kullanımı durumunda yüksek oranda akut böbrek hasarına sebep olduğu, doku ve son organ perfüzyonunu azalttığı tespit edilmiştir. Liberal rejim ise aşırı sıvı yüklenmesi, anastomoz bozulması ve doku ödemi gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir [71]. Isıtılmış kemoterapi dönemi vazodilatasyon, taşikardi ve kardiyak output artışı ile hiperdinamik dolaşıma neden olur. Ayrıca kapalı karın tekniğinde karın içi basıncın artması sonucu venöz dönüş daha da azalır ve hemodinamik instabilitayı şiddetlendirebilir [72]. Normovolemiyi sürdürmek ve akut böbrek yetmezliğini önlemek için, özellikle de PKİ > 15 olduğu durumda hedefe yönelik sıvı tedavisini yönlendirmede kardiyak output, atım hacim değişimi, atım hacmi, nabız basınç değişimi ve özofageal doppler gibi fonksiyonel hemodinamik izleme önerilmektedir [4], [73]

[74]. Bazı yazarlar, splanknik ve renal perfüzyon ve oksijenasyonu iyileştirmek için dopamin, idrar çıkışını iyileştirmek için ise furosemid kullanımını önermektedir [71] [75]. Bu tartışmalı bir uygulamadır ve bazı yazarlar son organ perfüzyonu ve oksijenasyonu korumak için normovolemi ve uygun dozlarda noradrenalinini savunmaktadır [67]. Nefrotoksik kemoterapötik ajan kullanımı durumunda, sabit idrar çıkışının sürdürülmesi savunulmaktadır fakat intraoperatif idrar çıkışı ile postoperatif kreatinin yükselmesi arasındaki bağlantı belirsizdir [76]. İdrar takibi olarak diğer operasyonlarda olduğu gibi ortalama 0,5-1 mL/kg/saat olması yeterli kabul edilmektedir [54]. En az 1 mL/kg/saat idrar çıkışı sağlamak için özellikle platin türevleri kullanılıyorsa 9-12 mL/kg/saat sıvı uygulaması savunulmaktadır [67]. Taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonu, çoklu organ yetmezliği ve akut solunum sıkıntısı sendromu riskinde artışla ilişkili olduğu için pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarla sınırlandırılması önerilmektedir [77]. İntraabdominal ve hava yolu basınç artışı, metabolik hız artışı, hipovolemi hastalarda metabolik ve respiratuvar asidoza yol açabilir. Bu nedenle sık kan gazı takibi gerekmektedir. Artmış metabolik aktivite sonucu laktat miktarı artarken, bikarbonatta azalma gözlenmektedir. Cerrahi strese bağlı olarak ya da kullanılan perfüzyat içeriği nedeniyle hiperglisemi görülebilmektedir. Kan şekeri takibi yapılarak glukoz değerlerinin normal aralıklarda tutulması önemlidir [54], [78].

Operasyon esnasında kullanılan kemoterapötik ajana göre de değişiklik gösterebilen çeşitli asit-baz ve elektrolit bozuklukları meydana gelmektedir. Kemoterapötik infüzyonunun başlamasından yaklaşık 15 dakika önce hemoglobin, biyokimya ve arter kan gazı olmak üzere bir dizi testler çalışılmaktadır. Birçok hasta kalsiyum (Ca^{+2}), magnezyum (Mg) ve potasyum (K^{+}) olmak üzere elektrolit replasmanına ihtiyaç duyması nedeniyle kemoterapi aşamasından sonra elektrolitlerin tekrar kontrol edilmesi gerekmektedir [63]. Bazı kemoterapötik ajanlar salin solüsyonu ile kararsızdır ve HİPEK' de taşıyıcı olarak % 5 dekstroz kullanılması gerekebilmektedir. Hızla verilen büyük hacimlerdeki dekstroz solüsyonu ciddi hiperglisemi ve akut dilüsyonel hiponatremi ile ilişkilendirilmiştir [79]. Kemoterapötik ajan olan oksaliplatin için dekstroz solüsyonu gereklidir ve laktik asidoz, hiperglisemi ve hiponatremiye yatkınlık oluşturabilir. Sisplatin ise magnezyum seviyesinde düşüklüğe ve kardiyak disritmilere neden olabilir [80].

Sitoredüktif Cerrahi ve HİPEK sırasında devamlı ısı monitorizasyonu gerekmektedir. Sitoredüksiyon sırasında geniş cerrahi maruziyet alanı ve fazla miktarda abdominal rezeksiyon, ısıtılmadan kullanılan sıvı ve kan ürünleri hipotermiye eğilim oluşturmaktadır. Hipotermi, koagülopatiye bağlı kan kaybında, cerrahi yara enfeksiyonunda artışa, son organ oksijenasyonu ve perfüzyonunda bozulmaya ve anestezi ilaçların farmakokinetiğinde değişmeye neden olmaktadır. Isıtılmış sıvılar ve ısıtıcı battaniyeler kullanılarak hastanın normotermik kalmasını sağlayarak hipotermiyi önlemek için çaba gösterilmelidir [70]. Operasyonun HİPEK fazında ise ısıtılmış perfüzyat ile vücut sıcaklığı yaklaşık 40.5 dereceye kadar çıkabilmekte ve hastalar hipertermi riskine maruz kalmaktadır [81]. Hipertermi ile oksijen ihtiyacı ile metabolik hızda artış sonucu endtidal karbondioksit parsiyel basınç artışı, laktat seviyesinde artış ve metabolik asidoz gelişebilir. Hipertermi ayrıca hastayı koagülopati, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, nöropati ve nöbet geçirme riskine sokabilir. Bu aşamada sıcaklığı düzenlemeye yardımcı olmak için soğutma battaniyeleri ve soğuk baş sargıları kullanılabilir [56].

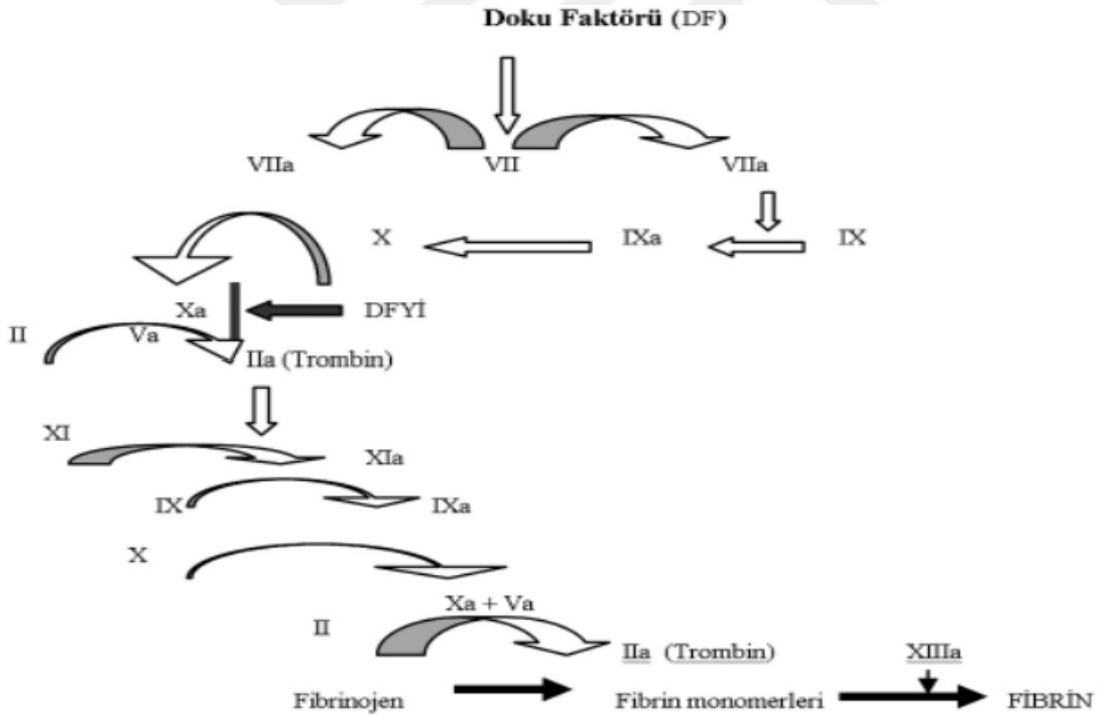
Bu kadar komplike olan operasyonda hastalar genellikle yüksek torasik dermatomlardan sakral köklere kadar dağılan ağrıya sahiptirler. Hastaların çoğunda büyük bir orta hat insizyonu vardır ve karnın tüm kadrantlarında cerrahi diseksiyon yapılmıştır. Kapsamlı pelvik diseksiyon veya diyafram sıyrma özellikle ağrılı olabilir. Multimodal analjeziye rağmen, postoperatif ağrının etkili bir şekilde giderilmesini sağlamak zor bir süreç olmaya devam etmektedir [1]. Torasik epidural analjezi, analjeziye multimodal yaklaşımın bir parçası olarak, hem intra hem de postoperatif ağrının giderilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır [82]. Postoperatif analjeziyi optimize eder ve hastanın postoperatif fizyoterapi rejimlerine bağlılığını iyileştirir, atelektazi ve pnömoniye azaltır. Opioidlerin perioperatif dönemde azaltılması da ventilasyon süresini kısaltır ve postoperatif bağırsak hareketliliğini iyileştirir [83]. Perioperatif dönemde yaşanan koagülopati nedeniyle epidural girişim sonrası hematoma riski daha yüksek olabilir. [70]. Bununla birlikte, bu hipoteze odaklanan son prospektif bir klinik çalışmada, epidural analjezi, pıhtılaşma parametrelerindeki bazı intraoperatif dalgalanmalara rağmen, SRC ve HİPEK'te güvenli bir seçenek olarak görülmüştür [84].

Bu operasyon sonrasında hastaların ameliyathanede ekstübasyonu için kriterler tanımlanmamış olmasıyla birlikte, kurumlar arasında ekstübasyon oranı % 62 ile % 100 arasında değişmektedir [82]. Hastaların bir kısmı muhtemelen vazodilatasyon nedeni ile postoperatif dönemde kısa bir süre için vazopressör desteğine ihtiyaç duyabilirken, agresif sıvı uygulama öncesinde sıvı yanıtının değerlendirilmesi önerilmektedir [83]. Diyafragmatik peritonektomi, intraoperatif kan transfüzyonu ve uzun cerrahi süresi olan hastaların daha yüksek postoperatif komplikasyon oranlarına yatkın olduğu belirtilmektedir [85]. Bu popülasyonda morbidite ve mortalitenin nedenlerini gözlemleyen retrospektif bir çalışmada 24 saatten uzun ventilasyon süresi, uzun ameliyat süreleri, yüksek PKİ, fazla kan kaybı ile fazla intraoperatif sıvı ve kan ürünü gereksinimi artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi sırasındaki yüksek laktat seviyesinin uzamış ventilasyon ilişkili olduğu belirtilmiştir [86]. Yaygın postoperatif komplikasyonlar arasında anastomoz kaçağı, kanama, sepsis, yara yeri enfeksiyonu, pnömoni ve renal yetersizlik ile karşılaşılmaktadır [87]. Uzun cerrahi süre, hareketsizlik ve önceden var olan malignite, bu hastalarda venöz tromboembolizm riskini artırır. Bu nedenle, bu hastalarda hem mekanik hem de farmakolojik tromboprofilaksi uygulanmalıdır [88]. Çoğu hastada bir dereceye kadar metabolik asidoz varlığı olmasına rağmen ekstübasyon için bu durum bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır [89]. Erken ekstübasyon, sedasyondaki gün sayısının azalmasına olanak sağlayarak erken ambulasyona ve bağırsak fonksiyonunun daha erken dönmesine ve iyileşme sürecinde hızlanmaya yol açar. Yoğun bakım ortalama kalış süresi genellikle 2-3 gündür [90].

2.4. Koagülasyon

Hemostaz yaralanmayı takiben dolaşım sisteminin bütünlüğünü korumayı amaçlayan enzimatik bir süreçtir. Bu sürecin amacı vasküler yaralanmaya sekonder kan kaybını azaltmak, kan akımını devam ettirmek ve tromboz sonrası revaskülarizasyonu sağlamaktır. Hemostazı sağlamada vasküler endotel, trombositler ve koagülasyon faktörleri rol oynar. Bu sistemdeki bozulmalar kanama ya da trombüs ile sonuçlanabilir. Pıhtılaşma trombositlerin doğrudan aktivasyonu, adezyonu, agregasyonu (primer hemostaz) ve bir fibrin ağı oluşumu (sekonder hemostaz) ile meydana gelir [91]. Kan damarındaki bir yaralanmadan sonra endotel tabakasının devamlılığı bozulur, altta yatan subendotelyal matriks açığa çıkar ve hemostaz mekanizmaları başlar [92]. Trombositler yaralanma bölgesinde hücre dışı matrikse sıkıca yapışır ve ilk trombosit tıkaçını oluştururlar. Aktive olmuş trombositler granüllerden adenosin difosfat,

serotonin, trombosit aktive edici faktör, von Willebrand faktörü (vWF), trombosit faktörü 4 ve tromboksan A2 salgılayarak çok sayıda trombositin hızlı aktivasyonuna ve agregasyonuna yol açar [93]. Sekonder hemostaz, koagülasyon kaskadına dayanır ve koagülasyon faktörleri aracılığıyla trombüsü saran ve güçlendiren fibrin pıhtısının oluşumuna yol açar. Sekonder hemostaz, trombin tarafından çözünmeyen, çapraz bağlı fibrin oluşumuna yol açan ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere iki yoldan oluşur. Bu kaskadın aktivasyonu iki şekilde olur; damar duvarının hasarı sonrası ortaya çıkan kollajen ile trombositlerin teması sonucu faktör IX ve VIII aktivasyonu ile intrinsik yol, vasküler yaralanmaya maruz kalan fibroblastlar ve düz kas hücreleri üzerinde subendotelyal doku faktörü tarafından faktör VII aktivasyonu ile ekstrinsik yol aktive olur [91], [94]. Her iki yol da faktör X'un (ortak yol) aktivasyonuna yol açar ve trombositlerden salgılanan kalsiyum ile fosfolipid varlığında aktive faktör V ile birleşmesi sonucu, çözünür formdaki fibronejeni çözünmeyen fibrine dönüştüren trombini üretir [95]. Trombin ise faktör XIII'ü aktifleştirerek fibrin ağı ile istenen stabil pıhtıyı oluşturur (Şekil 2).



Şekil 2. Koagülasyon Kaskadı [96].

Hemostatik denge için koagülasyonun sağlanması kadar sonlandırılması da önemlidir. Dolaşımdaki kan akışı, karaciğer metabolizması, endojen antikoagülanlar ve endotel kökenli

moleküller koagülasyon sisteminin durdurulmasında rol oynar. Endojen antikoagülan maddeler; antitrombin III , protein C, protein S ve doku faktör inhibitörüdür [97]. Sonuç olarak, hemostatik sistem sayesinde damar içinde tromboz oluşumu önlenirken, aynı zamanda yaralanma durumunda koagülasyonu başlatan mekanizmalar ile hızla sağlam stabil pıhtı oluşturulur. Bu iki sistem arasındaki hassas denge antikoagülan ve prokoagülan maddelerin optimizasyonu ile sağlanır. Kalıtsal veya edinsel koagülasyon faktör eksiklikleri, trombositlerin sayıca azalması ya da bozulmuş fonksiyonları sık olarak kanama nedeni olurken, pek çok kalıtsal hastalık antitrombin III, protein C veya protein S eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu, predispozan faktörler (sigara, oral kontraseptif kullanımı) ve edinsel patolojiler (şiddetli enfeksiyon, kanser, kemoterapi, cerrahi) tromboz riskini artırabilir [98], [99].

2.5. Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Emboli

Derin ven trombozu ve PE dahil olmak üzere venöz tromboembolizm (VTE), küresel olarak üçüncü en sık görülen akut kardiyovasküler sendromdur ve kanserli hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [100], [101]. Kanserde ikinci ölüm nedeni olarak VTE bildirilmekle birlikte, hastanın yaşına ve kanser tipine bağlı olarak değişken risk taşımaktadır [102], [103]. Kanser hastaları diğer hastalardan dört ila yedi kat VTE riski, üç kat tekrarlayan VTE riski, iki kat antikoagülana bağlı kanama riski ve on kat daha yüksek ölüm riskine sahiptirler [104]. Rudolf LK Virchow, 1845'te, venöz trombozun patogenezi ilk kez "Weisses Blut" adlı tezinde teorileştirdi ve bildirilen en eski lösemi vakasında tromboz ve hemostaz fenomenini tanımladı [105]. O zamandan itibaren, "Virchow üçlüsü" olarak bilinen, damar değişikliği (endotel hasarı), dolaşım stazı ve hiperkoagülasyon durumu, venöz vasküler yatakta trombin oluşumundaki majör patofizyolojidir [7]. Yirmi yıl sonra, Armand Trousseau ilk kez tromboflebit ve gizli maligniteler arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır [106]. Buna göre, bir paraneoplastik sendrom olan, yüzeysel damarlarda, göğüs duvarı ve kollar gibi nadir bölgelerde tekrarlayan, gezici tromboz ile karakterize olan "Trousseau sendromu",nün kanserli hastalarda daha yüksek VTE riskini ifade ettiği belirtilmiştir [107]. Kanser, Virchow triadındaki tüm komponentleri etkileyerek tromboz riskinde artışa neden olur. Damar yapısında hem yıkıcı hem de kitle etkisi ile dolaşımda staza sebep olurken, aynı zamanda farklı yollarla da hiperkoagülasyonun başlamasını kolaylaştırmaktadır. Kansere karşı konağın immünolojik yanıtı, metabolik ve nöroendokrin değişikliklere yol açan kronik, steril düşük dereceli inflamatuvar yanıtı sebep olarak vasküler homeostazda prokoagülatif duruma yol açmaktadır [108]. Ayrıca, kanserin kendisi sistemik dolaşımda proinflamatuvar sitokinleri ve prokoagülan

faktörleri sentezler ve serbest bırakır [109]. Nükleer faktör kappa B, Janus kinaz/sinyal transdüserleri, transkripsiyon aktivatörleri, toll like reseptör ve mitojenle aktifleşen protein kinaz gibi multipl kanser ilişkili sinyal yollarının kronik olarak aktif olması nedeniyle, kanserin ilerlemesine ve tedavi direncine sebep olmaktadır [105]. Bu tür inflamatuvar ortam, pıhtılaşma kaskadını güçlendiren doku faktörünün, endotelial ve immün hücrelerde ekspresyonunu tetikler [110]. Kemoterapi ise inflamasyon ve oksidatif stres ile doğrudan endotel hasarı yapmakla birlikte, permeabilitede artışa sebep olur ve özellikle de platin bazlı tedavilerle daha yüksek VTE insidansına yol açar [111]–[113].

Venöz tromboembolizm, genellikle venöz kapakçıklar ve sinüsler gibi kan akışının azaldığı alanlarda ortaya çıkar. Burada birikmiş fibrin birikintileri lokal olarak pıhtılaşma faktörlerini aktive ederek, pıhtılaşma kaskadı yoluyla trombüs oluşumuna ve yayılmasına yol açar [114]. Virchow Triad'ını etkileyen ameliyat veya travma, önceki tromboembolizm, uzun süreli hareketsizlik, malignite, konjestif kalp yetmezliği, obezite, ileri yaş, gebelik ve varisli damarlar gibi çeşitli durumlar trombüs oluşumunu tetikleyebilir [115]. Trombüs en sık baldır ve uyluk derin venlerinde oluşa da üst ekstremitte, visseral damarlarda ve vena kavada ortaya çıkabilir [116]. Derin ven trombozunun klinik etkisi asemptomatik durumdan uzuv kaybına, hatta masif obstrüksiyon ile yaşamı tehdit eden durumlara kadar değişiklik gösterebilmektedir. Ayrıntılı bir anamnez ile fizik muayene bulguları DVT' nin tanısında temel noktayı oluşturmaktadır. Bacak bölgesindeki trombüsün klinik belirtileri olarak ağrı, ödem, kızarıklık, hassasiyet ve kollateral yüzeysel venlerin varlığı son derece önemlidir [117]. Fizik muayene bulguları olarak bacağın palpasyonunda sertlik, hassasiyet, ayak dorsifleksiyonunda baldır ağrısı, ısı artışı, gode bırakan ödem ve yüzeysel venlerde dilatasyon tespit edilebilir [118]. Klinik olarak DVT şüphesi olan bireylerde risk skorlaması olarak sıklıkla Wells skorlaması kullanılmaktadır (Tablo 2) [119].

Tablo.2. Well's skorlaması.

Klinik Özellikler	Skor
Aktif kanser tedavisi devam eden veya son 6 ay içinde küratif ya da palyatif tedavi almış	1
Parezi, paralizi veya alt ekstremitte immobilizasyonu	1
3 günden uzun yatak istirahati veya son 12 hafta içinde majör cerrahi girişim	1
Derin venöz sistem trasesi boyunca hassasiyet	1
Tüm bacak şişmesi	1
Aseptomatik tarafa göre 3 cm'den fazla şişlik olması	1
Semptomatik bacakta gode bırakan ödem	1
Non-variköz kollateral yüzeysel venler	1
Geçirilmiş DVT öyküsü	1
Yüksek olasılıklı alternatif tanı	-2

DVT: Derin Ven Trombozu

Wells skorlama sistemine göre, < 1 puan düşük, 1-2 puan orta ve 3-8 puan yüksek DVT olasılığını göstermektedir. Bu puanlamaya göre ise DVT insidansı, düşük riskli gruplarda % 3-5, orta riskli gruplarda % 17-33, yüksek olan grupta ise % 75-85 oranında görülmektedir [120]. Düşük veya orta riskli hastalar için sıklıkla bir D-dimer testi yapılır. Travma, inflamasyon, sepsis, ileri yaş, gebelik, malignite, cerrahi gibi durumlarda da yükselen, fibrin yıkım ürünü olan D-dimer testinin, DVT tanısında sensitivitesi yüksek iken (% 94-96), spesifisitesi düşüktür (% 42-52). Normal bir D-dimer, DVT'nu güvenle dışlayabilir. Herhangi bir risk seviyesinde D-dimer anormal ise doppler ultrasonografi endikasyonu mevcuttur. Tüm yüksek riskli hastalara, D-dimer testine ek olarak bir tanısal ultrasonografi (USG) yapılmalıdır. Pozitif USG sonucu ile tedaviye başlanılırken, ultrason bulgusu olmayan yüksek riskli hasta grubunda ise, yedi gün içinde tekrar ultrason yapılması gereklidir [114] [121]. Tanıda kullanılabilen diğer görüntüleme yöntemleri ise spiral tomografi, kontrast venografi ve manyetik rezonans görüntülemedir. Derin ven trombozu morbidite, mortalite ve komplikasyonları nedeniyle erken evrede tanı ve tedavinin başlanması gereken bir durumdur. Tedavi edilmediği durumda % 25-35 oranında ölüme sebep olan PE, DVT' nun en yaygın komplikasyonudur [122].

Bir pıhtı bulunduğu yerden ayrılarak venöz kan dolaşımı yoluyla sağ kalbe ve pulmoner artere ilerleyerek, bir veya birkaç pulmoner arteri tıkanması sonucu, akciğerde oksijen ve karbondioksit değişimini bozan bir emboliye dönüşebilir. Pulmoner emboli adı verilen bu durum, asemptomatik olabileceği gibi sıklıkla dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi ile semptomlara sebep olurken ciddi vakalarda kardiyorespiratuar kollaps veya ölüme kadar yol açabilir [123], [124]. Pulmoner arter yatağında enine kesit alanının $> \% 30-50'$ sinin tıkanması pulmoner arter basıncında artışa neden olmaktadır [105]. Pulmoner arter basıncındaki artış sağ ventrikül yetmezliğine yol açar [125]. Ek olarak, etkilenen akciğer bölgesindeki hipoksik vazokonstriksiyon ve tromboksan A2 ile serotonin salınımı, pulmoner vasküler direncin artmasına katkıda bulunarak, hemodinamik koşulları kötüleştiren bir kısır döngü oluşmasına neden olur [126]. Hastaların yaklaşık üçte birinde, sağ atriyum ile sol atriyum arasındaki ters basınç gradyanı nedeniyle alevlenen, patent foramen ovale aracılığıyla da sağdan sola şant gelişebilir ve bu durum ekokardiyografi ile tespit edilebilir. Bu durum hem hipoksemiye kötüleştirebilir hem de paradoksal embolizasyon ve inme riskini artırabilir [127]. Küçük distal emboliler "pulmoner enfarktüs" olarak bilinen, hemoptizi, plörit ve plevral efüzyonla sonuçlanan, alveolar hemoraji alanları oluşturarak genellikle gaz değişimi üzerinde yalnızca hafif etkilere sebep olurlar [105]. Tablo 3’de PE için risk faktörleri sınıflandırılmıştır.

Tablo 3. Pulmoner emboli için risk faktörleri [128].

Cerrahi- majör eklem cerrahisi, alt ekstremitte cerrahisi, kanser için abdominal veya pelvik cerrahi, majör gastrointestinal sistem cerrahisi, çoklu travma, parezi ile omurilik yaralanması
Akut ve kronik tıbbi hastalık- kronik kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, inflamatuvar barsak hastalığı, aktif romatizmal hastalık, nefrotik sendrom, akut solunum yetmezliği, kronik akciğer hastalığı
Malignite ile ilgili faktörler – aktif malignite, miyeloproliferatif neoplazmalar, kanser tedavisi
Hormonal ilişkili faktörler – gebelik veya doğum sonrası erken dönem, oral kontraseptif hap, hormon replasman tedavisi
Trombofili
Diğer – vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$, venöz staz/varisli damarlar, geçmişte derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü, uzun süreli hareketsizlik/ seyahat

Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda tanıya yönelik Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri, Wells ve Modifiye Genova Klinik Tahmini Skorlama Sistemleri ile birlikte D-dimer,

arteriyel kan gazı, troponin seviyesi gibi laboratuvar testleri ve akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiografisi, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, pulmoner anjiografi, ekokardiyografi gibi görüntüleme testleri kullanılmaktadır. Tedavi aşamasında ise solunum ve dolaşım desteği, antikoagülasyon, trombolitik tedavi ve cerrahi embolektomi yapılmaktadır [128], [129].

Malignite, hastaları hem tromboz hem de kanamaya yatkın hale getiren hemostatik sistemin bozulması ile karakterizedir. Kanser, artmış arteriyel emboli (% 2 ila 5) ve VTE (% 4 ila 20) insidansı ile ilişkilidir [130], [131]. Ancak kanser hastaları kanamaya daha yatkın oldukları için ayaktan kanser hastalarına tromboprofilaksi rutin olarak önerilmemektedir [132]. Bu popülasyonda kanamada artış olmaksızın tromboprofilaksiden fayda görecektir alt grupların belirlenmesi, alanın ana hedefi olmaya devam etmektedir [133]. Malignitesi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, kanserli hastaların ek risk faktörlerinin varlığı neticesinde (immobilizasyon, travma, cerrahi, enfeksiyonlar, kemoterapi, santral venöz yol) DVT geliştirme riskinin önemli ölçüde arttığı (yaklaşık 2 kat) gösterilmiştir [134]. Venöz tromboembolizm, kanserin ilk klinik bulgusu olabilir. Prospektif kohort çalışmaları, idiyopatik VTE atağından sonra kanser insidansında artış olduğunu belgelemiştir [135]. Venöz yatakta, alt ekstremitelerin DVT'ü en yaygın şeklidir, bunu üst ekstremitelerde DVT, PE, serebral sinüs trombozu ve gezici yüzeysel tromboflebit izler. Büyük retrospektif ve prospektif popülasyon çalışmaları, % 0,6 ila 7.8 arasında değişen bir genel VTE insidansı göstermektedir. Bu geniş aralık, VTE riskine katkıda bulunan çok sayıda faktörün varlığından kaynaklanmakla birlikte, en önemli risk faktörünün ise kanser tipi olduğu belirtilmiştir [136]. Kanser türleri, VTE riskine göre yüksek riskli (pankreas, over, beyin, mide, jinekolojik ve hematolojik), orta riskli (kolon, akciğer) ve düşük riskli (meme, prostat) olarak 3 gruba ayrılabilir. Bu sınıflama, kanser tipine özgü VTE yollarının olabileceğini düşündürmektedir [137]. Hematolojik maligniteler arasında multipl miyelom, non-Hodgkin lenfoma ve Hodgkin hastalığı en yüksek VTE insidansına sahiptir [138]. Lokalize tümörlere kıyasla metastatik kanserlerin yüksek VTE riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [139]. Hiperfibrinojenemi ve hiperkoagülopatinin, 1960'tan beri hızla büyüyen tümörlerle ilişkili olduğu rapor edilmiştir [140]. Hiperkoagülopatinin bir belirteci olan, fibrin oluşumu ile fibrinolizin bir sonucu olarak artan D-dimer seviyeleri, VTE'yi taramak için yaygın olarak kullanılmaktadır [141]. Birçok çalışma lökositozun kanser hastalarında VTE'deki artışla ilişkili olduğunu bildirmiştir [142], [143]. Nötrofiller, nötrofil hücre dışı tuzakları üreterek trombozu artırabilirken, monositler ise prokoagülan olan protein doku

faktörünü ifade eder [144]. Trombositler, arteriyel trombozda merkezi bir rol oynar, ancak kanser hastalarında venöz tromboza da katkıda bulunur [145], [146]. Trombositoz özellikle gastrointestinal, akciğer, meme ve over kanserli hastalarda sıklıkla görülür [147]. Kanser öncesindeki yüksek trombosit sayısına sahip kişilerde, düşük trombositli olanlara kıyasla daha yüksek VTE oranının olduğu gösterilmiştir [148]. Risk değerlendirme puanları, VTE için yüksek risk taşıyan kanser hastalarını belirlemek için kullanılır. Khorana skoru, kemoterapi alan ayaktan kanser hastalarını VTE risklerine göre sınıflandırmak için kanser bölgesi, vücut kitle indeksi (VKİ), hemoglobin değeri (Hb), lökositoz ve trombositoz gibi çeşitli parametreleri kullanır [149]. Protecht skorunda, Khorana skoruna kemoterapötik ajanların (sisplatin, karboplatin ve gemsitabin) kullanımı eklenmiştir [150]. Ek olarak, Viyana Kanser ve Tromboz Çalışması (CATS) skorunda Khorana skorunu genişletmek için D-dimer ve P-selektin biyobelirteçleri kullanılmıştır [151].

Cerrahi, VTE için önemli bir risk faktörüdür [10]. Malignitenin protrombotik yollara neden olması ve cerrahinin ise hiperkoagülopatiyi uyarması nedenli kapsamlı kanser cerrahisinde VTE riski, kanser dışı cerrahiye kıyasla iki ila üç kat artar. Tromboprofilaksiye rağmen, kanser cerrahisi sonrası VTE riski % 1-7 arasında kalmaktadır [12], [13]. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzları, malign hastalık nedeniyle majör cerrahi geçiren hastalarda farmakolojik tromboprofilaksi düşünülebileceğini, kanser nedeniyle majör abdominal veya pelvik cerrahi geçiren ve hareket kısıtlılığı gibi yüksek riskli özelliklere sahip hastalarda postoperatif 4 haftaya kadar düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ile uzun süreli profilaksi uygulanması gerekliliğini belirtmiştir [152], [153]. Benzer şekilde, Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği kılavuzları (2011), elektif majör abdominal veya pelvik cerrahi geçiren kanser hastaların ameliyat sonrası bir aya kadar subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile profilaksi alması gerektiğini belirtmektedir [154]. Onkolojik cerrahi hastalarında postoperatif ilk 30 günde VTE en büyük ölüm nedenidir [155]. Semptomatik VTE riski genellikle ameliyattan sonraki 2 hafta içinde en yüksektir. Bu nedenle, VTE oluşumunu mümkün olduğu kadar erken tahmin etmek önemlidir [141].

Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK uygulanan hasta popülasyonu, perioperatif dönemde koagülasyon bozukluklarına çoğu zaman eğilimlidir. Pıhtılaşma bozuklukları multifaktöriyel

kökenlidir. Risk faktörleri arasında PMP ve mezotelyoma vakalarında sık görülmesi gibi tümör tipi, karaciğer kapsülektomisi veya derin pelvik cerrahi gibi spesifik prosedürler ve muhtemelen hastalığın boyutunu veya cerrahinin zorluğunu yansıtan cerrahi süresi yer almaktadır. Bu koagülopatinin kesin nedeni bilinmemesine rağmen muhtemelen pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi ve seyreltilmesinin bir kombinasyonu olarak düşünülmektedir [156]. Bu cerrahide hastaların büyük hacim kaymaları, protein kaybı, hipo-/hipertermi dönemleri, kemoterapötik toksisitesi ve tümör varlığı nedeniyle kanamaya eğilimleri olmaktadır [70]. Hastaların 1/3 ila 1/2' sinde peroperatif dönemde kan ürünü transfüzyonu ihtiyacı olmaktadır [157]. Onkolojik cerrahide ise kan transfüzyonu artmış mortalite ve morbidite insidansı ile ilişkilidir [89]. Yaygın asiti olan hastalar sıklıkla, başlıca albümin olmak üzere proteinden zengin (0,5-4 g/dL) iki litreden fazla asit sıvısı kaybeder. Bu perioperatif kayıp onkotik basınç değişikliklerine ve koagülasyon bozukluğuna neden olabilir [158]. Kan transfüzyonu riskini artıran en önemli etkenler arasında; > 9 saat operasyon süresi, preoperatif dönemdeki *International Normalized Ratio* (INR) değerinin > 1.2 olması, preoperatif Hb'in < 12.5 g/dl ve PKİ skorunun > 16 üstü olmasıdır [159]. Hastaların, kullanılan sitotoksik ilaçlar nedenli trombositopenik olması, kan kaybı ile masif sıvı şifti nedenli dilüsyonel koagülopati gelişebilmesi sebebiyle, postoperatif dönemde pıhtılaşma profili yakın takip edilmelidir [160]. Bu pıhtılaşma disfonksiyonu ameliyattan 24 ila 48 saat sonra zirve yapar ve 72 saatte normal değerler görülür [161].

Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK sonrası koagülasyonu yönetmek, kanamayı ve trombozu önleme arasında denge gerektiğinden oldukça zor bir süreçtir. Yeterli mekanik ve farmakolojik profilaksiye rağmen önemli sayıda hastada postoperatif venöz tromboembolik hastalık gözlenmektedir. Majör onkolojik cerrahiden sonra semptomatik tromboemboli (DVT / PE) genel insidansı % 2 - 5 iken, HİPEK işlemi sonrasında % 4 ile 10 arasında değişmektedir [162] [163]. Aktif kansere ek olarak, uzamış cerrahi, hareketsizlik ve HİPEK sırasında vücut sıcaklığındaki artış, hastaları tromboembolik komplikasyonlara yatkın hale getirir [16], [164]. Çoğu merkez, koagülasyon takibinde aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aptz), protrombin zamanı (pz) ve ınr gibi standart laboratuvar testlerini uygularken, bazı merkezlerde ayrıca yatak başı tromboelastografi kullanılmaktadır. Yatak başı viskoelastografi kullanan merkezler edinilmiş fibrinojen eksikliğinin yaygın olduğunu belirtmiştir. Fibrinolizi önlemek için de yaygın olarak düzenli dozlarda traneksamik asit verilmektedir [1][156].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmamızda, üniversitemizde SRC ve HİPEK uygulanmış olgularda postoperatif ilk 6 ay içindeki DVT, PE ve 1.ve 6. aydaki mortalite insidansının belirlenmesi, bu parametrelerdeki değişikliklere etki eden anestezi ve cerrahi ilişkili risk faktörlerinin incelenmesi amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2011- Mayıs 2021 tarihleri arasında SRC + HİPEK geçirmiş hastaların arşiv materyalleri ve probel sistemindeki verileri kullanıldı. Çalışmamızda;

Dışlanma Kriterleri:

1. 18 yaş altı olan hastalar
2. Daha öncesinde koagülasyon bozukluğu (Ailesel veya kazanılmış pıhtılaşma bozuklukları) olan hastalar
3. Operasyona girene kadar tedavi edici dozda (operasyon zamanına kadar) antikoagülan kullanan hastalar
4. Yetersiz karaciğer fonksiyonu olan hastalar
5. Aktif enfeksiyonu olan hastalar
6. Dosya verilerine ulaşılamayan hastalar
7. Gebe veya emzirme döneminde olan hastalar

Dahil olma kriterleri:

1. Sitoredüktif Cerrahi ve HİPEK uygulanan hastalar
2. 18 yaş üstü

Çalışmamızda kullandığımız verilerimiz preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak aşağıdaki şekilde belirlendi:

Preoperatif; Yaş, kilo, boy, Vücut kitle indeksi (VKİ), ASA fiziksel durum göstergesi, cinsiyet, preoperatif ısı değeri, yandaş hastalıklar (hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipotiroidi, hipertiroidi), son üç ayda kemoterapi öyküsü, ajan tipi, dozu, tümörün primer kaynağı, preoperatif albümin, magnezyum, kalsiyum, hemoglobin, eritrosit, lökosit, platelet, pz, aptz, ınr değerleri, sigara kullanım durumu, hemostazı etkileyen ilaç kullanımı, abdominal cerrahi öyküsü, daha önce SRC ve HİPEK uygulanması, uygulanma zamanı , PKİ.

İntraoperatif dönemde; Sitoredüksiyon skoru, toplam idrar miktarı, toplam verilen sıvı miktarı, anestezi, cerrahi, HİPEK süresi, epidural katater uygulaması, kullanılan kristalloid ve kolloid miktarı, kolloid tipi, albumin, kalsiyum, magnezyum düzeyleri, kullanılan albumin, magnezyum, kalsiyum miktarı, kanama miktarı, uygulanan kemoterapötik ajan tipi, dozu ve uygulama yeri (intraabdominal, intraabdominal + intravenöz), karaciğer ve dalak rezeksiyonu, kullanılan eritrosit süspansiyonu (ES), taze donmuş plazma (TDP), trombosit (PLT), kriyopresipitat, fibrinojen, adjuvan antifibrinolitik ajan miktarları.

Postoperatif dönem; Postoperatif izlem yeri (yoğun bakım, derlenme), postoperatif mekanik ventilasyon izlem süresi, hastanede yatış süresi, reoperasyon durumu, 0,1,2, ve 3.günlerdeki albümin, magnezyum, kalsiyum, hemoglobin, eritrosit, lökosit, trombosit, pz, aptz, ınr, fibrinojen, D-dimer düzeyi, verilen ES, TDP, PLT, kriyopresipitat, fibrinojen miktarı, antikoagülan başlangıç zamanı, kullanım süresi ve dozu, ilk 3 günde kemoterapi öyküsü, kanamayı etkileyen ilaç varlığı, kanamayı etkileyen ilaç tipi, 1. ve 6. aydaki PE ve DVT öyküsü, 1. ve 6. ay mortalite ve morbidite (*Clavien Dindo* Skorlaması) verisi toplanmıştır. Bu değişkenlerin postoperatif ilk 6 aydaki tromboemboli (PE ve DVT) ve mortaliteye olan etkileri araştırılmıştır.

3.1. İstatiksel Analiz

Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda; Sürekli veriler için Student –t testi, nominal veriler için Kikare Analizi yapılmıştır. Çoklu Analizler için Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2011-Mayıs 2021 tarihleri arasında SRC ve HİPEK operasyonu geçirmiş hastaların arşiv materyallerinden ulaşılan veriler doğrultusunda 348 hasta dahil edilmiştir. Hastaların % 76.1'inin kadın, % 23.9'unun erkek olduğu saptanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 57 ve ortalama VKİ 27.7'dir. Hastaların ASA sınıflandırmasına göre % 82.8'inin ASA 2, % 15.5'inin ASA 3 ve % 1,7 sinin ise ASA 4 olduğu belirlenmiştir. Sigara içme durumlarına göre dağılımları incelendiğinde, hastaların % 34.5'inin aktif içici olduğu tespit edilmiştir.

Hastalar primer tanılarına göre sınıflandırıldığında % 41.7 oranı ile en fazla over kanseri yer almaktadır. Hastaların komorbidite durumuna göre dağılımı incelendiğinde % 57.2'sinin komorbiditesinin olduğu, bunlar içinde de % 31.6 oranı ile en fazla hipertansiyon görüldüğü belirlenmiştir. Hastalık boyutunun skorlamasında kullanılan PKİ değeri % 69.3 hastada 15 puan ve altındadır. Preoperatif ortalama albümin değeri ise 3.8 gr /dL'dir.

Preoperatif dönemde hemostazı etkileyen ilaç kullanan 29 hastada mevcut ilaçları kesilerek köprüleme tedavisi uygulanmıştır. Kırk sekiz hastada ise daha önce de SRC ve HİPEK tedavisi uygulandığı saptanmıştır. Hastalara ait preoperatif demografik veriler ve bazal özellikleri Tablo 4'de sunulmuştur.

Operasyondaki anestezi süresi ortalama 415 dakika ve SRC süresi ise ortalama 300 dakikadır. Tüm operasyon boyunca hastalara uygulanan ortalama intravenöz sıvı tedavisi 5500 ml. olup ortalama kristaloid miktarı 4500 ml. ve ortalama kolloid miktarı 1000 ml olarak hesaplanmıştır.

Analjezi amacı ile uygulanan epidural katater hastaların % 68.1'ine uygulanmıştır. İntraoperatif en az bir kan veya kan ürünü kullanımı % 38.2 hastada mevcut iken, en fazla kullanılan kan ürünü % 36.8 oranı ile ES olmuştur. İntraoperatif TDP kullanımı % 14.9, PLT kullanımı % 1.4 ve kriyopresipitat kullanımı ise 1 hasta ile % 0.3 oranındadır. İntraoperatif albümin kullanımı ise 58 hasta ile % 16.7 oranındadır.

İntraoperatif HİPEK aşamasında kullanılan kt ajan olarak en sık 193 hastada kullanım ile sisplatin iken, ikinci sıklıktaki kt ajanı ise 130 hastada kullanımı ile oxaliplatindir. Diğer kullanımı olan kt ajanlar ise mitomisin c, karboplatin, 5-fu, doksorobisin ve paklitakseldir. Kemoterapi ajanlarının uygulama yöntemi olarak her hastaya intrabdominal HİPEK uygulaması yapılırken sadece üç hastaya aynı zamanda intravenöz olarak da kt ajan uygulanmıştır. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi süresi en az 30 dk. ve en fazla da 120 dk. süre ile uygulanmıştır.

Cerrahi aşamasında organ rezeksiyonlarından sadece karaciğer ve dalak araştırılmıştır ve karaciğer rezeksiyonu % 19.5 hastada, splenektomi ise % 17 hastada yapılmıştır. Hastalara ait intraoperatif değişkenler Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo.4. Hastaların demografik ve bazal özellikleri.

	n (%) veya ortalama (min-max)
Yaş	57 (20-80)
Cinsiyet	
Kadın	265 (76.1)
Erkek	83 (23.9)
VKİ (kg/m ²)	27,7 (16,5-45,8)
Etyoloji	
Over	145 (41,7)
Kolorektal	103 (29,6)
Apendiks	44 (12,6)
Mezotelyoma	20 (5,6)
Diğer	36 (10,4)
ASA	
2	288 (82,8)
3	54 (15,5)
4	6 (1,7)
Preop albümin (g/dL)	3,8 (0,5-5,1)

Preop kt	
var	149 (42,8)
yok	199 (57,2)
Sigara	
var	120 (34,5)
yok	228 (65,5)
PKİ	
≤ 15	241 (69,3)
>15	107 (30,7)
Önceki Abdominal cerrahi	
var	286 (82,2)
yok	62 (17,8)
Önceki SRC+HİPEK	
var	48 (13,8)
yok	300 (86,2)
Komorbidite	
var	199 (57,2)
yok	149 (42,8)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, ASA: *American Society of Anesthesiology*, Preop: Preoperatif

kt: Kemoterapi, PKİ: Periton Kanseri İndeksi, SRC: Sitoreduktif Cerrahi

HİPEK: Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi

Operasyon bitiminde 122 (% 35.1) hasta yoğun bakıma devredilmiş ve 110 (% 31.6) hasta mekanik ventilasyon tedavisi alırken, ventile olan hastaların sadece % 12,4'ü 24 saatten fazla süre entübe kalmıştır. Ortalama yoğun bakım yatış süresi 21 (min-maks., 3-480 saat) saattir. Sadece 12 (% 3.4) hastaya postoperatif ilk üç gün içinde kt uygulanmıştır. Ortalama hastanede yatış süreleri 15 gündür.

Postoperatif 0-3 günler arası hastalara transfüze edilen kan ve kan ürünlerinin günlere göre kullanımında en fazla oranda kullanıldıkları gün olarak, ES için en fazla ikinci günde 66 hastaya, TDP için en fazla birinci günde 48 hastaya, PLT için ise en fazla birinci günde 4 hastaya kullanım olduğu saptanmıştır. Postoperatif ilk 6 ay içinde 74 hastaya (% 21.3) reoperasyon uygulanmıştır.

Tablo.5. İntraoperatif ve postoperatif dönemdeki veriler

	n (%) veya ortalama (min-max)
Anestezi süresi (dk)	415 (180-805)
SRC süresi (dk)	300 (80-625)
Epidural kullanımı	
var	237 (68,1)
yok	111 (31,9)
Sitoredüksiyon skoru	
0	259 (74,4)
1	63 (18,1)
2	26 (7,5)
Total sıvı miktarı (ml)	5500 (2000-14500)
Kristaloid (ml)	4500 (1500-11500)
Kolloid (ml)	1000 (0-4500)
Kan ve kan ürünü	
ES	128 (36,8)
TDP	52 (14,9)
PLT	5 (1,4)
Kriyopresipitat	1 (0,3)
Traneksamik asit kullanımı	
var	28(8)
yok	320 (92)
İntraoperatif albümin kullanımı	
var	58 (16,7)
yok	290 (83,3)

Splenektomi	
var	59 (17)
yok	289 (83)
Kc rezeksiyonu	
var	68 (19,5)
yok	280 (80,5)
Mekanik ventilasyon	
var	110 (31,6)
yok	237 (68,1)
Postoperatif izlem yeri	
Derlenme ünitesi	226 (64,9)
Yoğun bakım	122 (35,1)
Yoğun bakım yatış süresi (saat)	21(3-480)
İlk 3 gün kt	
var	12 (3,4)
yok	336 (96,6)
Reoperasyon	
var	74 (21,3)
yok	274 (78,7)
Yatış süresi (gün)	15 (4-147)

SRC: Sitoredüktif Cerrahi, Kc: Karaciğer, kt:Kemoterapi

ES: Eritrosit Süspansiyonu, TDP: Taze Donmuş Plazma, PLT: Platelet

Postoperatif süreçte hastaların yatışı ve taburculuğu sonrası toplam antikoagülan kullanımı süresi % 59.5 oranı ile 2 haftadan kısa zaman dilimi olarak saptanmıştır. Hastaların % 60.6'sında antikoagülan başlangıç zamanı postoperatif 1.gün olarak tespit edilmiştir (Tablo 6).

Tablo.6. Antikoagölan başlangıç zamanı ve kullanım süresi

		n	%
Antikoagölan kullanım	< 2 hafta	207	59.5
	2-4 hafta	84	24.1
	> 4 hafta	57	16.4
Antikoagölan başlangıç	0.gün	54	15.5
	1.gün	211	60.6
	diğer	83	23.9

Postoperatif ilk 6 ay içinde 17 (% 4.9) hastada tromboembolizm görölmüştür. Bunlardan 7 (% 2) hastada DVT, 6 (% 1.7) hastada PE ve 5 (% 1.4) hastada ise arteriyel emboli (AE) geliştiğı belirlenmiştir. Bir ay içinde 8 (% 2.3) hastada , 6 ay içinde ise toplam 41 (% 11.8) hastada mortalite gerçekleşmiştir. Hastalara ait veriler Tablo 7’de sunulmuştur.

Tüm hastalar clavian dindo sınıflamasına göre değeriendirildiğinde 240 (% 60) hasta clavian 1-2, 67 (% 19,3) hasta clavian 3-4 ve 41 (%11,8) hasta ise clavian 5 kategorisinde olarak belirlenmiştir. Tromboembolizm olan hastalardan 3 hasta eksitus olarak clavian 5 sınıfına, 4 hasta ise clavian 3-4 sınıfına dahil olmuştur.

Tablo.7.Tromboembolizm ve mortalite insidansı.

	var		yok	
	n	%	n	%
Tromboembolizm	17	4.9	331	95.1
AE 1. ay	3	0.9	345	99.1
AE 6. ay	5	1.4	343	98.6
PE 1. ay	2	0.6	346	99.4
PE 6. ay	6	1.7	342	98.3
DVT 1. ay	2	0.6	346	99.4
DVT 6. ay	7	2.0	341	98.0
Mortalite 1. ay	8	2.3	340	97.7
Mortalite 6. ay	41	11.8	307	88.2

AE: Arteriyel Emboli, PE: Pulmoner Emboli, DVT: Derin Ven Trombozu

Tromboembolizm gelişen hastalar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde hastaların çoğunluğunu kadınlar (% 82.4) oluşturmalarına rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,538$; continuity correction).

Komorbidite durumlarına göre tromboembolizm gelişimi değerlendirildiğinde, TE gelişen 13 (% 76.5) hastada komorbidite saptanmıştır ($p=0,099$; Pearson ki-kare testi). En sık eşlik eden komorbidite ise hipertansiyon olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,384$; Pearson ki-kare testi).

Hastaların cerrahi öncesi üç ay içinde kt uygulanma durumlarının tromboembolizm gelişimine etkisi değerlendirildiğinde, TE gelişen 7 (%41,2) hastaya preoperatif dönemde kt uygulandığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlılığının olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,889$; Pearson ki-kare testi).

Hastalar daha öncesinde SRC/HİPEK öyküsü açısından değerlendirildiğinde bu uygulamanın tromboembolizm açısından etken olmadığı belirlenmiştir ($p=0,183$; continuity correction).

Hastalık boyutu hesaplanmasında kullanılan PKİ'nin tromboemboli gelişen 10 (% 58.8) hastada ≤ 15 olduğu tespit edilerek anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p=0,339$; Pearson ki-kare testi).

Sigara kullanım durumu değerlendirildiğinde TE açısından iki grup fark tespit edilememiştir ($p=0,263$; Pearson ki-kare testi).

Hastaların preoperatif demografik özelliklerinden sadece VKİ ve aptz değerinin TE gelişen hastalarda etkili risk faktörü olarak tespit edildiği ve her iki etkeninde tromboemboli gelişen hastalarda daha düşük değerler olduğu belirlenmiştir (Tablo 8, $p < 0,05$; t testi).

Preoperatif etkenlerden ASA, albümin, hb, wbc, rbc, PLT, pz, inr değerlerinin TE açısından anlamlı şekilde risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 8, $p > 0,05$, t testi).

Operasyona ait faktörlerden tromboemboli gelişen hastalarda ortalama anestezi süresi 495 (min.-maks., 290-645 dk) dk. ile ortalama SRC süresi 350 (min.-maks.,200-520 dk) dk. tespit edilmiş ve TE gelişmeyen hastalara göre daha uzun sürelerin TE gelişiminde etkili olduğu belirlenmiştir (Tablo 9, $p < 0,05$; t testi).

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulaması her iki grupta da ortalama 90 dk. olarak saptanmıştır ($p > 0,05$, t testi).

İntraoperatif ve postoperatif analjezi amaçlı uygulanan epidural uygulaması tromboemboli gelişen 14 hastada mevcuttur ve TE açısından anlamlılığı olmamıştır ($p=0,196$; Pearson ki-kare testi).

Kanamayı engelleme amaçlı intraoperatif adjuvan antifibrinolitik olarak traneksamik asit kullanımı TE gelişen sadece 4 hastada mevcuttur ve anlamlı bulunmamıştır ($p=0,051$; continuity correction).

Cerrahi faktörlerden karaciğer rezeksiyonu TE gelişen hastaların 3'üne (% 17.6), dalak rezeksiyonu ise 6'sına (% 35.3) uygulandığı saptanmış ancak, yapılan değerlendirmede TE açısından anlamlılığı belirlenememiştir ($p > 0,05$; continuity correction).

Sitoredüksiyonun tamlığını dolayısıyla da cerrahinin başarısını gösteren SS, TE gelişen 11 (% 65) hastada SS-0 olarak saptanmıştır (Tablo 9, $p > 0,05$; t testi).

İntraoperatif ES, TDP ve PLT kullanımı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bir hastada 6 ü kriyopresipitat kullanımı saptanmıştır (Tablo 9, $p < 0,001$;t testi).

İntraoperatif kt ajanlarının etkisi araştırıldığında, toplam 5 hastada karboplatin kullanımı olmuş ve bu hastalardan ikisinde AE gelişimi tespit edilerek istatistiksel olarak kt ajanlarından sadece karboplatin kullanımının TE için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$; t testi).

Tromboemboli gelişen hastalardan sadece 8 (% 47,1)'i postoperatif dönemde yoğun bakıma çıkarılmış ve mekanik ventilasyon uygulanmıştır ancak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,288$ ve $p=0,169$, Pearson ki-kare testi).

Postoperatif 0-3. günler arası bakılan laboratuvar değerlerinden, hb, rbc ve PLT değerlerinin iki grup arasında anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 9, $p < 0,05$; t testi).

Tablo.8.Tromboemboli açısından demografik ve preoperatif değişkenlerin etkisi.

TROMBOEMBOLİZM			
	Var	Yok	p
Yaş	62 (37-75)	57 (20-87)	0,071
Cinsiyet			
Kadın	14 (82,4)	251 (75,8)	0,538**
Erkek	3 (17,6)	80 (24,2)	
VKi (kg/m²)	23,5 (19,2-39,6)	27,8(16,4-45,8)	0,015
Komorbidite			
var	13(76,5)	186(56,2)	0,099*
yok	4(23,5)	145(43,8)	
ASA	2 (2,0-3,0)	2 (2,0-4,0)	0,991
Preoperatif kt			
var	7(41,2)	7(41,2)	0,889*
yok	10(58,8)	10(58,8)	

Sigara			
var	8(47,1)	112(34,5)	0,263*
yok	9(52,9)	219(66,2)	
PKİ			
≤ 15	10(58,8)	231(69,8)	0,339*
>15	7(41,2)	100(30,2)	
Önceki SRC			
var	0(0)	48(14,5)	0,183**
yok	17(100)	283(85,5)	
Komorbidite			
var	13(76,5)	186(56,2)	0,099*
yok	4(23,5)	145(43,8)	
Preop Albümin(g/dL)	3,75 (2,58-4,93)	3,83 (0,5-5,08)	0,793
hb (g/dL)	11,5 (9,3-14)	11,5(7,6-15,5)	0,899
wbc (*10 ³ / uL)	6,3 (2,9-12,6)	6,7(2,6-16,3)	0,721
rbc (*10 ⁶ /uL)	3,87 (2,83-4,64)	4,05(2,65-5,99)	0,147
PLT (*10 ³ / uL)	212 (130-391)	233(31-694)	0,105
pz (s)	11,49(10,1-12,6)	11,5(10,0-21,75)	0,778
aptz (s)	26,70 (24,60-34,90)	28,98(20,40-69,40)	0,029
inr	1,0 (0,9-1,1)	1,0(0,4-1,92)	0,738

n (%) veya ortalama (min-max)

t testi, * pearson ki kare ** continuity correction ***Fisher exact test

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, PKİ:Periton Kanser İndeksi, SRC: Sitoredüktif Cerrahi

hb: hemoglobin, wbc: lökosit, rbc: eritrosit, PLT: platelet, pz: Protrombin Zamanı

aptz: Parsiyel Tromboplastin Zamanı

inr: *International Normalised Ratio* (Uluslararası Normalizasyon Oranı)

Tablo.9.İntraoperatif ve postoperatif değişkenlerin tromboemboliye etkisi.

TROMBOEMBOLİZM			
	var	yok	p
Anestezi süresi (dk)	495 (290-645)	410 (180-805)	0,002
SRC süresi (dk)	350 (200-520)	300 (80-625)	0,003
Epidural kullanımı			
var	14(82,4)	223(67,4)	0,196*
yok	3(17,6)	108(32,6)	
Sitoredüksiyon skoru	0 (0,0-2,0)	0 (0,0-2,0)	0,333
Total sıvı miktarı (ml)	5600 (3500-12000)	5500 (2000-14500)	0,303
Kristaloid (ml)	4900 (3500-8500)	4500 (1500-11500)	0,282
Kolloid (ml)	500 (-,0-3500)	1000 (0-4500)	0,998
İntraoperatif ES (Ü)	0 (0,0-6,0)	0 (0,0-7,0)	0,122
İntraoperatif TDP (Ü)	0 (0,0-7,0)	0 (0,0-7,0)	0,063
İntraoperatif PLT (Ü)	0 (0,0-2,0)	0 (0,0-1,0)	0,109
İntraop kriyopresipitat	0 (0,0-6,0)	0 (0,0-0,0)	p<0,001
İntraoperatif albümin (ml)	0 (0,0-200,0)	0 (0,0-200,0)	0,474
Traneksamik asit kullanımı			
var	4(23,5)	24(7,3)	0,051**
yok	13(76,5)	307(92,7)	
Splenektomi			
var	6(35,3)	53(16)	0,083**
yok	11(64,7)	278(84)	
Kc rezeksiyonu			
var	3(17,6)	65(19,6)	1,000**
yok	14(82,4)	266(80,4)	
Mekanik ventilasyon			
var	8(47,1)	103(31,1)	0,169*
yok	9(52,9)	228(68,9)	
Postoperatif izlem yeri			
Derlenme	9(52,9)	217(65,6)	0,288*

Yoğun bakım	8(47,1)	114(34,4)	
ilk 3 günde kt			
var	7(41,2)	105(31,7)	1,000**
yok	10(58,8)	226(68,3)	
Reoperasyon			
var	6(35,3)	68(20,5)	0,252**
yok	11(64,7)	263(79,5)	
Postoperatif izlem süre (saat)	11 (1-96)	4 (1-480)	0,213
Antikoagülan başlangıç (gün)	1 (1-7)	1 (0-12)	0,194
Yatış süresi (gün)	17 (8-102)	15 (4-147)	0,332
Postoperatif 0. gün			
hb (g/dL)	10,2 (5,77-12,6)	10,97 (7,6-16,3)	0,338
wbc (*10 ³ / uL)	9,5 (4,9-20,2)	11,4 (2,8-35,4)	0,097
rbc (*10 ⁶ /uL)	3,63 (2,0-4,33)	3,81 (2,46-5,4)	0,065
PLT (*10³/ uL)	151 (75-270)	199 (56-641)	0,013
pz (s)	13,92 (11,7-17,06)	13,87 (10,9-26,84)	0,519
aptz (s)	35,45 (21,40-55,60)	31,60 (18,20-160)	0,509
inr	1,2 (1,0-1,5)	1,2 (0,9-2,3)	0,990
Albümin (g/dL)	2,35 (1,50-3,47)	2,65 (0,60-3,80)	0,115
ES (Ü)	0 (0,0-6,0)	0 (0,0-3,0)	0,348
TDP (Ü)	0 (0,0-13,0)	0 (0,0-5,0)	0,683
PLT (Ü)	0 (0,0-0,0)	0 (0,0-0,0)	1,000
Postoperait 1. gün			
hb (g/dL)	9,6 (7,2-12,3)	10,3 (6,9-15,5)	0,051
wbc (*10 ³ / uL)	9,6 (4,8-15,5)	10,8 (2,4-29,3)	0,242
rbc (*10⁶/uL)	3,15 (2,37-4,21)	3,59 (2,16-5,38)	0,005
PLT (*10³/ uL)	145 (102-255)	188 (48-633)	0,011
pz (s)	13,90 (11,7-23,9)	13,7 (9,7-23,02)	0,542
aptz (s)	41,8 (23,7-160)	34 (20,1-124,9)	0,267
inr	1,2 (1,0-2,1)	1,2 (0,9-2,14)	0,715
Albümin (g/dL)	2,6 (2,22-3,31)	2,7 (1,0-3,7)	0,890
ES (Ü)	0 (0-4)	0 (0-3)	0,321

TDP (Ü)	0 (0-8)	0 (0-3)	0,464
PLT (Ü)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,058
Postoperaif 2.gün			
Hb (g/dL)	9,0 (7,2-12,6)	9,8 (6,43-15,2)	0,034
Wbc (*10 ³ / uL)	9,2 (4,4-17,5)	10,3 (1,6-30)	0,443
Rbc (*10⁶ /uL)	3,05 (2,47-3,98)	3,44 (2,05-5,1)	0,001
PLT (*10³/ uL)	144 (95,0-215,0)	183 (41,0-675,0)	0,010
pz (s)	13,2 (12,27-15,9)	13,1 (9,9-28,56)	0,647
aptz (s)	35,35 (34,0-52,8)	37 (22,8-63,1)	0,961
ınr	1,16 (1,08-1,4)	1,11 (0,8-2,53)	0,528
Albümin (g/dL)	2,7 (2,27-3,16)	2,8 (1,27-3,8)	0,161
ES (Ü)	0 (0-2)	0 (0-4)	0,109
TDP (Ü)	0 (0-2)	0 (0-5)	0,752
PLT (Ü)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,000
Postoperatif 3.gün			
hb (g/dL)	9,4 (8,1-11,4)	10,1 (7,1-15,5)	0,038
wbc (*10 ³ / uL)	8,9 (4,1-21,5)	9,2 (1,8-30,6)	0,711
rbc (*10⁶ /uL)	3,19 (2,67-3,93)	3,46 (2,3-6,5)	0,003
PLT (*10³/ uL)	158 (88,0-240,0)	181 (41,0-734,0)	0,032
pz (s)	12,25 (11,6-15,1)	12,14 (9,9-24,4)	0,626
aptz (s)	35,97 (34,9-47,3)	34,25 (25,1-72,1)	0,384
ınr	1,09 (1,0-1,3)	1,04 (0,8-2,2)	0,551
Albümin (g/dL)	2,9 (2,54-3,22)	2,86 (1,34-3,8)	0,616
ES (Ü)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,769
TDP (Ü)	0 (0-0)	0 (0-2)	0,468
PLT (Ü)	0 (0-0)	0 (0-2)	0,748

n (%) veya ortalama (min-max)

t testi, * pearson ki kare ** continuity correction ***Fisher exact test

SRC: Sitoredüktif Cerrahi, ES: Eritrosit Süspansiyonu, TDP: Taze Donmuş Plazma

PLT: Platelet Ü:Ünite, s: Saniye, Kc:Karaciğer, kt: Kemoterapi, hb: hemoglobin, wbc: lökosit

rbc: eritrosit, PLT: platelet, pz: Protrombin Zamanı, aptz: Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ınr: *International Normalised Ratio* (Uluslararası Normalizasyon Oranı)

Postoperatif tromboprofilaksi, TE gelişen 12 hastaya birinci günde, 4 hastaya ikinci günde ve 1 hastaya ise yedinci günde uygulanmaya başlanmıştır. Bu 17 hastadan 7 (% 41)'sine iki haftadan kısa süreli tromboprofilaksi uygulanmıştır. Hastanede yatışı sürecinde 6 hastada TE gelişmiştir. Tromboemboli gelişen hastalardan 9 tanesinin tanısı over kanseri olarak saptanmıştır.

Mortalitede etkili risk faktörlerini tespit etmek için yapılan testlerin sonucunda, 6. ayda mortalite gelişen 41 hastadan 30'unu kadınlar oluşturmaktadır. Toplam olarak kadınların % 11.3'ünde, erkeklerin ise % 13.3'ünde mortalite geliştiği saptanmıştır ($p=0,634$; pearson ki-kare).

Yaş ortalaması olarak bakıldığında mortalite gerçekleştiren hastaların ortalama yaşı 58 (min.-maks., 29-78 yaş) yaş, mortal olmayan hastaların ise ortalama 57 (min.-maks., 20-87 yaş) yaş olduğu tespit edilmiştir (Tablo 10, $p=0,575$; t testi).

Mortalite gerçekleştiren 32 hastanın ASA skoru 2 olarak saptanmıştır ($p=0,393$; t testi). Hastalar VKİ'ne göre değerlendirildiğinde mortalite gerçekleştiren hastaların ortalama VKİ 26 (min.-maks., 19-41 kg/m^2) kg/m^2 , yaşayan hastaların ise ortalama 28 (16,5-45,8 kg/m^2) kg/m^2 olduğu tespit edilmiş ve mortalite gerçekleştiren kişilerdeki daha düşük VKİ anlamlı olarak saptanmıştır ($p=0,031$; t-testi).

Sigara kullanımının etkisi için yapılan testde mortalite gelişen 19 (% 46.3) hastanın aktif içici olduğu belirlenmiştir ($p=0,089$; pearson ki-kare).

Komorbidite varlığı mortalite gelişen 25 (% 61) hastada mevcut olmasına rağmen, komorbiditesi olan hastalarda % 12.6 oranında mortalite meydana gelmiş ve anlamlı olarak bulunmamıştır ($p=0,601$; pearson ki-kare). Komorbiditeler içinde de en sık hipertansiyon olmakla beraber mortalite gelişen 41 hastadan 15 (% 36.6)'inde mevcut olmasına rağmen etken olarak tespit edilmemiştir ($p=0,466$; pearson ki-kare).

Neoadjuvan kt, mortalite gelişen hastaların 20 (% 48.8)'sinde saptandı, ancak mortalitede neoadjuvan kt'nin anlamlı bir etkisi belirlenememiştir ($p=0,411$; pearson ki-kare).

Mortalite gerekleŖen 41 hastadan 19 (% 46.3)’unda primer tümör tipi kolorektal kanser olarak belirlenmiŖtir. İkinci sıklıkta ise 12 (% 29.3) hasta ile over kanser tanısının yer aldığı saptanmıştır.

Daha ce SRC/HİPEK tedavisi alma durumuna göre araŖtırıldıėında mortalite olan 41 hastadan 3 (%7.3)’nn ilk SRC operasyonu olmadığı belirlenmesine rağmen mortalite üzerinde anlamlılığı tespit edilmemiŖtir ($p=0,200$; pearson ki-kare).

Tümör boyutu açısından hesaplan PKİ puanı mortalite gerekleŖen 24 (% 58.5) hastada ≥ 15 puan olması ile etkili risk faktörü olarak belirlenmiŖtir (Tablo 10, $p<0,001$; pearson ki-kare).

Preoperatif laboratuvar değerlerinden mortalite gerekleŖen hastaların ortalama albümin değeri 3,4 (1,5-4,2) g/dl, yaŖayan hastaların ortalama albümin değeri olan 3,9 (0,5-5,1) g/dl olarak hesaplandı ve bu farkın anlamlı olduğu tespit edilmiŖtir (Tablo 10, $p<0,00$; t testi). Mortalite gerekleŖen hastaların ortalama hb değerleri 11,1 (7,6-14,0) g/dl olarak saptanmış ve iki grup arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiŖtir ($p=0,017$; t testi). Preoperatif kanama diyatez testlerinin de mortalite gerekleŖen hastalarda daha yüksek olması anlamlı olarak tespit edilmiŖtir (Tablo 10, $p<0,05$; t testi).

Analjezi amaçlı uygulanan epidural kullanımının mortalite gerekleŖen 27 (% 65.9) hastada uygulandığı ve mortalite üzerinde etkisinin olmadığı tespit edilmiŖtir ($p=0,742$; pearson ki-kare).

Mortalite gerekleŖen bireylerde ortalama anestezi süresi 445 dk ve ortalama SRC süresi 340 dk. ile daha uzun olması sebebiyle anlamlı risk etkenleri olarak tespit edilmiŖtir (Tablo 11; $p<0,05$;t testi). Sitoredüksiyon skoru mortal olan 41 hastanın sadece 22’sinde SS-0 değerinde saptanmış ve bu skorun yksekliliğinin mortalitede etken olduğu tespit edilmiŖtir (Tablo11, $p=0,001$;t testi).

İntraoperatif uygulanan sıvı miktarı ve türlerinden toplam sıvı ve kristaloid kullanım miktarları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemesine rağmen, kolloid kullanım miktarının ve albümin kullanımının artışı ile mortalitede artış olduğu belirlenmiŖtir. (Tablo11; $p<0,001$;t

testi). Kan ürünlerinden ES, TDP ve PLT kullanımlarının mortalitede etkili olduğu da tespit edilmiştir (Tablo 11). Kanamayı önlemek amaçlı traneksamik asit kullanımı olan hastaların 8 (% 28.6)'ının mortal seyrettiği ve traneksamik asit kullanımının mortalite için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (p=0,01;continuity correction).

Kemoterapi ajanlarından 5-fu kullanımı olan 7 hastanın 3'ünde mortalite gerçekleştiği ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p=0,010;t testi). Diğer kt ajanlarının etkisi saptanamamıştır.

Organ rezeksiyonları açısından Kc rezeksiyonu yapılan 68 hastanın 11'inde mortalite gerçekleştiği ancak bunun mortalite açısından anlamlı olmadığı, splenektomi yapılan hastalardan 12 (% 20.3) hastanın mortal seyrettiği ve splenektominin mortalite açısından bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (p=0,025; pearson ki-kare).

Tablo.10. Mortalitede demografik ve preoperatif değişkenlerin etkisi.

	MORTALİTE		p
	Var	Yok	
Yaş	58 (29-78)	57 (20-87)	0,575
Cinsiyet			
Kadın	30(11,3)	235(88,7)	0,634*
Erkek	11(13,3)	72(86,7)	
VKİ (kg/m²)	26 (19,0-41,3)	28 (16,5-45,8)	0,031
Komorbidite			
var	25 (12,6)	174(87,4)	0,601*
yok	16 (10,7)	133(89,3)	
ASA	2 (2,0-4,0)	2 (2,0-4,0)	0,393
Preop kt			
var	20 (13,4)	129 (86,6)	0,411*
yok	21 (10,6)	178 (89,4)	
Sigara			
var	19(15,8)	101(84,2)	0,089*
yok	22(9,6)	206(90,4)	
PKİ			
≤ 15	17(7,1)	224(92,9)	p<0,001*
>15	24(22,4)	83(77,6)	
Önceki SRC			

var	3(6,3)	45(93,8)	0,200 *
yok	38(12,7)	262(87,3)	
Komorbidite			
var	25(12,6)	174(87,4)	0,601*
yok	16 (10,7)	133(89,3)	
Preop albümin (g/dL)	3,4 (1,5-4,2)	3,9 (0,5-5,1)	p<0,001
Preop hb (g/dL)	11,1 (7,6-14,0)	11,6 (7,9-15,5)	0,017
Preop wbc (*10 ³ / uL)	6,7 (3,2-15,3)	6,6 (2,6-16,3)	0,461
Preop rbc (*10 ⁶ /uL)	3,9 (2,7-5,0)	4,1 (2,7-6,0)	0,159
Preop platelet (*10 ³ / uL)	275 (31-650)	229 (69-694)	0,129
pz (s)	11,8 (10,6-18,7)	11,4 (10,0-21,8)	0,010
aptz (s)	30,0 (22,3-48,4)	28,6 (20,4-69,4)	0,042
ınr	1,0 (0,9-1,7)	1,0 (0,4-1,9)	0,002
n (%) veya ortalama (min-max)			

t testi, * pearson ki kare ** continuity correction ***Fisher exact test

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, PKİ:Periton Kanseri İndeksi, SRC: Sitoredüktif Cerrahi

Preop: Preoperatif, kt: Kemoterapi, hb: hemoglobin, wbc: lökosit, rbc: eritrosit, PLT: platelet

pz: Protrombin Zamanı, aptz: Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ınr: *International Normalised Ratio* (Uluslararası Normalizasyon Oranı)

Mortalite gerçekleşen hastalardan 24 (% 58.5) kişinin postoperatif yoğun bakım kabulü olması nedeniyle mortalitede yoğun bakım yatışının etkisi gösterilmiştir (p=0,001; pearson ki kare). Postoperatif izlem süresi uzadıkça mortalitenin de arttığı tespit edilmiştir (Tablo 11). Mortalite gelişen hastaların ortalama hastane yatışları 24 (min.-maks., 6-102 gün) gün ile daha uzun sürelerin mortalitede etkili oldukları gösterilmiştir (Tablo 11, p<0,001;t testi).

Reoperasyon geçiren 74 hastadan 16 (% 21.6) hastada mortalite gerçekleşerek, reoperasyonun mortalitede etkili olduğu tespit edilmiştir (p=0,003; pearson ki kare). Tromboemboli gelişen hastalardan 3 (% 17.6) hastada mortalite gelişmiş fakat tromboembolinin mortaliteye katkısı anlamlı bulunmamıştır (p=0,701; continuity correction).

Postoperatif tromboprofilaksinin başlanması mortalite olan bireylerde ortalama 2 (min.-maks., 1-12 gün) gün ile yaşayan hastalardan daha uzun süre olması ile mortalitede etkisi tespit edilmiştir (Tablo 11, $p<0,001$; t testi).

Postoperatif 110 hastaya mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Bu hastalardan 23 (% 20.9)'ünde mortalite gerçekleşerek mekanik ventilasyon etkili risk faktörü olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$; pearson ki kare). Mekanik ventilasyon uygulanan ve mortalite gerçekleşen bu 23 hastadan 4 hastanın verisi elde edilememiş, kalan hastalarda en fazla oranda 10 hasta ile 12-24 saat arası mekanik ventilasyon uygulanmış olduğu saptanmıştır.

Postoperatif 0-3. günler arası bakılan laboratuvar değerlerinde, mortalite gerçekleşen hastalarda albümin düzeyinin daha düşük, kanama diyatez testlerinin daha yüksek, kan ve kan ürünleri transfüzyonunun da daha fazla olduğu ve mortalite gelişiminde bu faktörlerin anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 11).

Tablo.11.Mortalitede intaoperatif ve postoperatif değişkenlerin etkisi.

	MORTALİTE		
	var	yok	p
Anestezi süresi (dk)	445 (195,0-630,0)	415 (180,0-805,0)	0,046
SRC süresi (dk)	340 (135,0-505,0)	300 (80,0-625,0)	0,021
Epidural kullanımı			
var	27(11,4)	210(88,6)	0,742*
yok	14(12,6)	97(87,4)	
Sitoredüksiyon skoru	0 (0-2)	0 (0-2)	0,001
Total sıvı (ml)	6000 (2500-10900)	5500 (2000-14500)	0,069

Kristaloid (ml)	4800 (2000-8200)	4500 (1500-11500)	0,475
Kolloid (ml)	1000 (0-3000)	500 (0-4500)	p<0,001
İntraoperaif ES (Ü)	2 (0-7)	0 (0-6)	p<0,001
İntraoperatif TDP (Ü)	0 (0-7)	0 (0-6)	0,001
İntraoperatif PLT (Ü)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,001
İntraoperatif kriyopresipitat (ü)	0 (0-0)	0 (0-6)	0,715
İntraoperatif albümin (ml)	0 (0,0-200,0)	0 (0-200)	p<0,001
Traneksamik asit			
var	8 (28,6)	20 (71,4)	0,010*
yok	33 (10,3)	287 (89,7)	
Splenektomi			
var	12(20,3)	47(79,7)	0,025*
yok	29(10)	260(90)	
Kc rezeksiyonu			
var	11(16,2)	57(83,8)	0,210*
yok	30(10,7)	250(89,3)	
Mekanik ventilasyon			
var	23(20,9)	87(79,1)	p<0,001
yok	18(7,6)	219(92,4)	
Postop izlem yeri			
Derlenme	17(41,5)	209(68,1)	0,001*
Yoğun bakım	24(58,5)	98(31,9)	
ilk 3 günde kt			
var	4(33,3)	8(66,7)	0,057**
yok	37(11,0)	299(89)	
Reoperasyon			
var	16(21,6)	58(78,4)	0,003*
yok	25(9,1)	249(90,9)	
Tromboembolizm			
var	3(7,3)	14(4,6)	0,701**
yok	38(92,7)	293(95,7)	
Postop izlem süre (saat)	21 (2-240)	4 (1-480)	p<0,001
Antikoagülan başlangıç (gün)	2 (1-12)	1 (0-9)	p<0,001
Yatış süresi (gün)	24 (6-102)	14 (4-147)	p<0,001
Postoperatif 0. gün			
hb (g/dL)	10,4 (5,8-13,9)	11,0 (7,6-16,3)	0,234
wbc (*10 ³ / uL)	10,6 (4,6-32,9)	11,3 (2,8-35,4)	0,465
rbc (*10 ⁶ /uL)	3,7 (2,0-5,2)	3,8 (2,5-5,4)	0,616
PLT (*10 ³ / uL)	203 (75-632)	196 (56-641)	0,744
pz (s)	13,8 (11,0-24,2)	13,9 (10,9-26,8)	0,199
aptz (s)	36 (18,9-64,1)	31,2 (18,2-160)	0,027
inr	1,2 (0,9-2,3)	1,2 (0,9-2,4)	0,128
Albümin (g/dL)	2,2 (1,2-3,5)	2,7 (0,6-3,8)	p<0,001
ES (Ü)	0 (0-6)	0 (0-2)	p<0,001

TDP (Ü)	0 (0-13)	0 (0-4)	0,022
PLT (Ü)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,000
Postoperaif 1. gün			
hb (g/dL)	10,0 (7,2-14,6)	10,2 (6,9-15,5)	0,379
wbc (*10 ³ / uL)	12,4 (4,4-29,3)	10,5 (2,4-28,2)	0,269
rbc (*10 ⁶ /uL)	3,5 (2,4-5,4)	3,6 (2,2-5,3)	0,758
PLT (*10 ³ / uL)	200 (48,0-603,0)	186 (67,0-633,0)	0,194
pz (s)	15,3 (11,1-23,9)	13,3 (9,7-19,0)	0,001
aptz (s)	41,5 (20,1-160,0)	32,9 (20,6-124,9)	0,002
ınr	1,4 (1,0-2,1)	1,2 (0,9-1,7)	0,001
Albümin(g/dL)	2,2 (1,0-3,7)	2,7 (1,5-3,6)	p<0,001
ES (Ü)	0 (0-4)	0 (0-3)	0,006
TDP (Ü)	0 (0-8)	0 (0-3)	p<0,001
PLT (Ü)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,017
Postoperaif 2.gün			
hb (g/dL)	9,4 (6,7-12,3)	9,8 (6,4-15,2)	0,206
wbc (*10 ³ / uL)	12,7 (2,3-27,4)	10,1 (1,6-30,0)	0,059
rbc (*10 ⁶ /uL)	3,3 (2,5-4,8)	3,5 (2,1-5,1)	0,562
PLT (*10 ³ / uL)	179 (43-575)	174 (41-675)	0,625
pz (s)	13,7 (11,7-20,3)	12,9 (9,9-28,6)	0,115
aptz (s)	43,7 (26,9-60,9)	35,9 (22,8-63,1)	0,014
ınr	1,2 (1,0-1,8)	1,1 (0,8-2,5)	0,079
Albümin (g/dL)	2,6 (1,3-3,8)	2,8 (1,9-3,6)	0,011
ES (Ü)	0 (0-2)	0 (0-4)	0,070
TDP (Ü)	0 (0-2)	0 (0-5)	0,494
PLT (Ü)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,000
Postoperatif 3.gün			
hb (g/dL)	9,8 (7,9-13,2)	10,1 (7,1-15,5)	0,331
wbc (*10 ³ / uL)	10 (2,9-24,0)	9,1 (1,8-30,6)	0,060
rbc (*10 ⁶ /uL)	3,4 (2,9-4,8)	3,4 (2,3-6,5)	0,624
PLT (*10 ³ / uL)	182 (64-629)	178 (41-734)	0,698
pz (s)	12,8 (11,0-24,4)	12,1 (9,9-18,9)	0,025
aptz (s)	38,6 (31,8-72,1)	33,6 (25,1-63,4)	0,006

ınr	1,1 (1,0-2,2)	1,0 (0,8-1,7)	0,012
Albümin(g/dL)	2,7 (1,3-3,8)	2,9 (2,0-3,7)	0,001
ES (Ü)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,256
TDP (Ü)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,401
PLT (Ü)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,092

n (%) veya ortalama (min-max)

Student t- testi, * pearson ki kare ** continuity correction ***Fisher exact test

SRC: Sitoredüktif Cerrahi, postop: Postoperatif, ES:Eritrosit Süspansiyonu

TDP: Taze Donmuş Plazma, PLT: platelet, Ü:Ünite, hb: hemoglobin, wbc: lökosit

rbc: eritrosit, pz: Protrombin Zamanı aptz: Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ınr: *International Normalised Ratio* (Uluslararası Normalizasyon Oranı)

Tek değişkenli analizimizde tromboemboli ve mortalitede anlamlı çıkan sonuçların çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, tromboemboli için VKİ, mortalitede ise preoperatif albümin düşüklüğü, SS yüksekliği, intraoperatif ES kullanımı ve antikoagülan başlangıç zamanı yaklaşık % 90 doğruluk oranı ile etkili olarak tespit edilmiştir.

Tablo.12. Tromboembolide etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi

	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
			Lower	Upper
Anestezi süresi (dk)	0,983	1,000	0,984	1,016
SRC süresi (dk)	0,357	0,992	0,975	1,009
İntraoperatif kriyopresipitat (Ü)	1,000	0,016	0,000	
Karboplatin	0,103	0,996	0,991	1,001
VKİ	0,049	0,122	0,015	0,992
Sıfırıncı gün PLT(*10 ³ / uL)	0,134	2,458	0,757	7,973
Constant	0,000	1352,342		
Doğruluk= % 95				

SRC:Sitoredüktif Cerrahi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, PLT:Platelet

Tablo.13. Mortalitede etkili faktörlerde lojistik regresyon analizi

	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
			Lower	Upper
Preoperatif albümin (g/dL)	0,000	6,758	2,986	15,296
Sitoredüksiyon skoru	0,009	0,499	0,297	0,839
İntraoperatif ES (Ü)	0,016	0,627	0,430	0,915
Antikoagülan başlangıç zamanı (gün)	0,003	0,745	0,615	0,904
Doğruluk = %90				

ES: Eritrosit Süspansiyonu

5.TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre postoperatif ilk altı ay içindeki tromboemboli insidansı % 4.9 olarak bulunmuştur. Tromboemboli gelişen olguların % 2'sinde DVT, % 1,7 'sinde PE, % 1,4'ünde ise arteriyel emboli (AE) şeklinde bir dağılım saptanmıştır. Yapılan univariante analizlerde VKİ, preoperatif aptz değeri, anestezi ve SRC süreleri, intraoperatif dönemde kriyopresipitat ve karboplatin kullanımı, postoperatif dönemde de PLT, rbc, ve hb değerleri tromboemboli gelişimi açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, birinci aydaki mortalite oranı % 2,3, altıncı aydaki mortalite oranı ise % 11,8 olarak saptanmıştır. Altıncı aydaki mortaliteyi etkileyen risk faktörleri VKİ, PKİ değeri, preoperatif albumin, hb, pz, aptz, ve inr düzeyleri ile anestezi ve SRC süresi , SS, intraoperatif kolloid, ES, TDP ve PLT kullanımı, verilen intraoperatif albümin miktarı, traneksamik asit kullanımı, splenektomi varlığı, hastaların mekanik ventilasyonda ve yoğun bakımda izlenmiş olmaları, reoperasyon geçirmeleri, postop yoğun bakımda izlem süresi, antikoagülasyona başlangıç zamanı, hastanede kalış süresi, ve postoperatif albümin, ES, TDP kullanımı ve postoperatif koagülasyon testlerindeki uzama olarak belirlenmiştir. Univariante analizimizde tromboemboli ve mortalitede anlamlı çıkan sonuçların multivariante lojistik regresyon analizinde ise, tromboemboli için VKİ, mortalitede ise preoperatif albümin düşüklüğü, SS yüksekliği, intraoperatif ES kullanımı ve antikoagülan başlangıç zamanının uzun süre olması etkili olarak tespit edilmiştir.

Kanser cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif VTE riski oldukça yüksektir. Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK uygulanan hastalarda postoperatif VTE insidansı ve ilişkili risk faktörleri henüz yeterince iyi tanımlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda SRC+HİPEK sonrası altı ay içinde gelişen tromboemboli insidansı ve tromboemboliye etki eden pre-intra-postoperatif risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızdaki 348 hastadan postoperatif ilk altı ay içinde 17 hastada (% 4.9) tromboemboli saptanmış, tromboemboli gelişen olgularda da VTE oranı % 3,7 olarak tespit edilmiştir. Literatürde, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, SRC+HİPEK uygulaması sonrası postoperatif VTE insidansı % 2,6 ila 13,5 arasında tanımlanmıştır [141], [165]–[167]. Bu çalışmalarda portal-splenik-mezenterik ven trombozu (PSMVT) ve PE daha yaygın olarak saptanmışken, bizim çalışmamızda ise bunlardan farklı olarak DVT daha sık saptanmıştır [166]–[169].

Dranichnikov P. ve ark.[170], 380 hastayı içeren prospektif çalışmalarında tromboemboli oranını % 6 olarak bildirmişler ve bizim çalışmamızdan farklı olarak çalışmacılar sadece postoperatif DVT ve PE oranını hesaplamışlardır. Bizim çalışmamızda, postoperatif AE de araştırılmış ve AE dışında kalan DVT ve PE oranları ise Dranichnikov ve ark. [170]'nın serisine göre daha düşük oranda olmak üzere % 3,7 olarak saptanmıştır . Biz bu farkın, onların çalışmasının prospektif nitelikte olması yanı sıra iki seride de yer alan olgulardaki postoperatif tromboemboli gelişiminde önemli bir rol oynayan primer tm tipi ve natürünün farklı olmasından kaynaklanmış olabileceği kanısındayız. Abdominal kanser cerrahisi major bir cerrahi olup postoperatif dönemde VTE riski oldukça yüksek olan bir cerrahi tipidir. Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK uygulaması ise cerrahinin büyüklüğü yanı sıra tümörün orijini ve yayılımı , intraoperatif dönemde kullanılan HİPEK ajanları ve perioperatif sistemik kemoterapi uygulaması ile oldukça spesifik ve heterojen bir cerrahidir [171]. Dranichnikov P. ve ark.()'nın serisinde olguların % 52'sinde primer tümör apendiks kaynaklı olup over kökenli tümörler serilerinde yer almıyorken, bizim serimizde apendiks tümörleri oldukça az olup, olguların yaklaşık % 42'sini over kaynaklı tümörler oluşturmuştur. Lundbech M ve ark.[172]'nın kolorektal kanser (kolon, appendiks, rektum kaynaklı) sonrası PK gelişen ve SRC+HİPEK uygulanmış 3268 olguyu içeren meta analizlerinde postoperatif 90 günlük VTE oranlarının ortalama % 2.7 olduğu ancak kapalı teknikle HİPEK uygulanan olgularda bu oranın % 6,5'a çıktığı ve genel olarak % 0,2 ila 13,5 arasında seyrettiği bildirilmiştir. Bu meta analiz sonuçlarına göre altı ay sonrası VTE oranı ise % 13,6 oranlarına dek yüksek seviyelere ulaşabilmekte ve burda da sırasıyla en çok primer tümör apendiks, kolon veya rektum olduğunda VTE insidansının arttığı ve bu durumun apendiks tümörlerinin histopatolojisindeki heterojenite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Literatürde de bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak over kanserine bağlı SRC+HİPEK uygulanmış olgularda VTE insidansı % 3- 4 arasında saptanmıştır [173], [174]. Ayrıca, bizim çalışmamızda rezidü tm varlığını gösteren sitoredüksiyon skorumuz 0-2 arasında olup, SS-0 hasta oranımız % 74'lerde ve rezidü tümör kaldığını gösteren SS-3 düzeyinde hastamız bu seride yer almıyor iken Dranichnikov ve ark.()'nın serisinde % 30'lara varan oranda rezidü tümör kaldığı rapor edilmiştir. Bu nedenle biz, tromboemboli gelişiminde kalan tümör dokusunun varlığı önemli olduğu için, aradaki farkın bundan da kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Onlar çalışmalarında, postoperatif dönemde artış gösteren D-dimer seviyesinin VTE gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Ne yazık ki, bizim merkezimizde rutin olarak hastalarda D-dimer seviyesi bakılmadığı için çalışmamızda bu faktör değerlendirilememiş ancak bizim çalışmamızda preoperatif aptz düzeyi tromboemboli gelişen grupta anlamlı olarak gelişmeyen gruba göre daha düşük saptanmıştır.

Khan ve ark.[168]'nın SRC ve HİPEK sonrası VTE insidansı, risk faktörleri ve peroperatif farmakotromboprofilaksi ile VTE oranını belirlemek için 447 hastadan oluşan retrospektif çalışmada, postoperatif 30. gündeki VTE insidansı % 3,8, 60. günde ise % 5,6 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 30. gündeki VTE insidansı % 1,2, 6. aydaki ise % 3,7 olarak tespit edilmiştir. Khan ve ark ()'nın serine göre daha düşük oranda saptanan VTE insidansımızın Drahnichnikov ve ark () anın serisinde saptanan farktan yani primer tm farklılığından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Khan ve ark ()'nın çalışmasında da en sık primer tümör tipi apendiks tm olarak saptanmış ve yaptıkları analizlerde de en sık bu tümörde VTE geliştiği bildirilmiştir. Aynı zamanda, mevcut çalışmada, postoperatif dönemde VTE gelişen hastalarda öncesinde % 86 oranında clavian dindo ≥ 3 olan komplikasyonlar gelişmişken, kendi çalışmamızda bu oran % 29 olarak saptanmıştır. Buna bağlı olarak, postoperatif ciddi komplikasyon gelişmesindeki farklılığın bu insidans farklılığını da etkilemiş olabileceği kanısındayız. Bunun yanısıra, Khan ve ark ()'nın çalışmasında VTE gelişen 5 hastanın tanısı insidental olarak, bir hastanın tanısı ise otopsi esnasında konulmuştur. Bizim çalışmamızda ise sadece semptomu olan ve bu semptom nedeniyle araştırılan hastalarda tromboemboli tespit edilenler çalışmaya alınmıştır. Bu nedenle asemptomatik hastalara rutin tarama uygulanmadığı için ve postmortem olgularda da otopsi yapılmadığından dolayı gerçek tromboemboli oranları atlanarak daha düşük insidansa ulaşmış olabiliriz. Mevcut çalışmada 3 (%12) hastada tespit edilen PSMVT'nun düşük oranda saptanması intraabdominal komplikasyonlarının az olması ile açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda ise PSMVT olguların hiçbirinde saptanmamış olup benzer şekilde bizde de abdominal komplikasyonumuzun az olmasının yanısıra PSMVT'nin genellikle insidental olarak yakalanması nedeniyle serimizde atlanmış bir durum da olabileceği düşüncesindeyiz. Uzun operasyon süresinin tromboemboliye katkısı hem kendi çalışmamızda hem de mevcut çalışmada anlamlı olarak bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Çalışmacılar aynı zamanda $< 4,2$ g/dl olan preoperatif albümin değerlerinde VTE 'nin arttığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki hasta grubunun tümünde mevcut olan ortalama preoperatif albümin değerleri $< 4,2$ g/dl tespit edilmiştir. Aynı zamanda, tromboemboli gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında albümin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Khan ve ark. () yaptıkları çalışmalarında intraoperatif kan ve kan ürünleri ile kullanılan antifibrinolitik ajanların VTE 'de etkili olmadığını saptamışken biz bu çalışmamızda kan ve kan ürünlerinin yanısıra intraoperatif kan kullanımını azaltmak için kullandığımız ajanları ayrı ayrı olarak değerlendirdiğimizde onlardan farklı olarak sadece kriyopresipitat kullanımının postoperatif VTE gelişiminde etkili olduğunu saptadık.

Lanuke K. ve ark.[166]'nın SRC ve HİPEK operasyonu olan 60 hastada yaptıkları prospektif çalışmada tromboemboli insidansı % 10 gibi daha yüksek oranda tanımlanmıştır ve ilginç olarak da çalışmacıların da tanımladığı gibi superior mezenterik ven trombozu yaklaşık olarak hastaların yarısında saptanmıştır. Bu çalışmacılardan farklı olarak bizim çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde superior mezenterik ven trombozu saptanmamış ve sadece 1 olguda splenik enfarkt tespit edilmiştir. Bunun da splenik arter embolisi sonucu geliştiği düşünülmüştür. Lanuke ve ark.'nın serisindeki bu yüksek oranın bizim çalışmamızdan farklı olarak çalışmacıların VTE ile ilişkili bilgileri prospektif olarak toplaması, şüphelendikleri tüm hastalara görüntüleme uygulamaları ile ilişkili olduğu kanısındayız. Çoğunlukla insidental yakalanan ve bu çalışmada en sık tromboemboli nedeni olarak tespit edilen PSMVT da semptomlu hastalarda veya başka bir sebeple abdominal semptom içeren tüm hastalarda rutin görüntüleme yapmaları ile ilişkili olabilir. Mevcut tümör yükünü ve dolayısıyla cerrahi büyüklüğünü temsil eden PKİ değeri, Lanuke ve ark.'nın çalışmasındaki hasta popülasyonunun % 80'inde >13 iken, bizim çalışmamızda PKİ skorunun yüksek olduğu hasta oranı (PKİ > 15 olan hasta oranı % 41) daha azdır. Biz, tromboemboli insidanslarımızdaki bu farklılığın bu nedenle de olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bu çalışmada altı hastada VTE gelişmiş ve beş hastanın tanısı yatış esnasında konulmuştur ve bu hastaların sadece % 33'ünde klinik semptom tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 17 hastadan sadece altı tanesinin tanısı yatış esnasında konulmuştur. Bu nedenle klinik semptomları olmayan hastalar atlanmış olabilir. Bizim olgularımızda rutin görüntülememizin olmaması yanı sıra tromboemboliye ait semptomların enfeksiyon gibi nedenleri de düşündürüp tanının genellikle etkenleri dışlama yöntemiyle konuluyor olması da gerçek tromboemboli teşhisinin atlanmış olabileceğini ve buna bağlı olarak söz konusu insidansımızın az olabileceğini bize düşündürmektedir. Uzun cerrahi sürelerinin etkisi bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumlu olarak bu çalışmada da tromboemboli gelişiminde etkili bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu çalışmada VTE gelişen altı hastanın dördünde intraoperatif antifibrinolitik ajan olarak aprotininin kullanıldığından bahsedilmektedir. Bizim merkezimizde aprotinin kullanılmamaktadır. Biz intraoperatif dönemde kanamayı önlemek amacıyla traneksamik asit kullanmaktayız ve bizim çalışmamızda da traneksamik asitin bir etkisi tromboembolide gösterilememiş olsa da ilginç bir şekilde sadece bir olguda altı ünite şeklinde kullanılmış olan kriyopresipitatın tromboemboli gelişiminde etkisi anlamlı olarak tespit edilmiştir.

Rottenstreich A. ve ark.[167]'nin yaptığı 192 hastadan oluşan retrospektif çalışmalarında 26 hastada (% 13.5) trombotik komplikasyon gelişmiş ve en sık olarak da % 5.7 oranı ile PSMVT saptanmıştır. Her ne kadar, bu seride semptomlu olgu oranı % 63,6 olsa da, PSMVT çoğunlukla asemptomatik seyretmekte ve insidental olarak tespit edilmektedir [175]. Ayrıca, bu çalışmadaki primer tümör tipi bizden farklı bir şekilde tromboemboli insidansının yüksek olduğu gösterilmiş olan kolon tümörüdür. Rottenstreich A. ve ark. ()'nın çalışmasında VTE gelişen hastaların bizim serimizden farklı olarak daha yüksek PKİ değerlerine de sahip olması bu farkı yaratmış olabilir kanısındayız. Ayrıca, çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmacıların hasta grubunda daha yüksek oranda intraoperatif dönemde ES kullanılmış (% 69 'a karşın % 37), hastanede kalış ve yoğun bakım yatış süreleri de daha uzun olarak bildirilmiştir. Hipertermik intraperitoneal kemoterapötik ajanlarının da irdelendiği bu çalışmada kt ajanlarının tromboemboli gelişiminde etkisi gösterilememişken, bizim çalışmamızda literatürde de daha önce gösterilmiş olduğu gibi karboplatin kullanımının tromboemboli gelişiminde anlamlı olduğu saptanmıştır [176]. Uzun operasyon süresinin, cerrahinin kapsamının ve ciddi morbiditelerin postoperatif tromboemboli ile korelasyonu önceki çalışmalarda da belirtilmiştir [177], [178]. Bizim çalışmamızla benzer şekilde bu çalışmacılar da uzun operasyon süresinin tromboembolizmde risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir.

Faiz A. ve ark.[179]'nin yaptığı VTE tanısı konulan 3115 hastadan oluşan çalışmalarında popülasyonun % 6,1'inde kanser tanısı olduğu saptanmıştır. Bu kanserli hastalarda cerrahi sonrası VTE insidansı % 14,8 bildirilmiştir. Bu çalışmaya trombofili hastalığı olanların da dahil edilmesi nedeni ile bu yüksek insidans gerçekleşmiş olsa da çalışmacılar hipertansiyonun da VTE için bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda kalıtsal koagülasyon bozukluğu olan hastalar dahil edilmemekle birlikte, tromboemboli olan hastaların % 41 'inde hipertansiyon olmasına rağmen bu çalışmacılardan farklı olarak tromboemboli için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Kodama J. ve ark.[141] 'nin 267 kadın hastadan oluşan jinekolojik kanserli vakaların postoperatif VTE açısından risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptıkları prospektif çalışmada, postoperatif 28. gündeki VTE insidansı bizim çalışmamızdan çok daha yüksek oranda % 7,9 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın prospektif olması, klinik semptom olmasa dahi D-dimer test sonucu ile taramanın yapılması, hatta 11 PE vakasından yalnızca 3 kişide semptomların bulunmasıyla asemptomatik VTE'lerin bile saptanması nedeni ile bizim

çalışmamızdan farklı olarak daha yüksek insidansın bulunduğunu düşünmekteyiz. Yine bu çalışmadaki en fazla kanser türü olarak endometrial kanser tespit edilmişken, bizim çalışmamızda over kökenli tümör olgularının ağırlıkta olmasına bağlı olarak tümör orijinlerinin farklılığı insidanstaki bu farka neden olmuş olabilir. Ayrıca onların çalışmasında risk faktörü olarak belirlenen rekombinant insan eritropoetininin kendi hastalarımızda kullanımının olmaması da bizim sonuçlarımızdan daha fazla VTE görülmesine sebep olmuş olabilir kanısındayız.

Abu-rustum N.R. ve ark.[180] adneksiyal/peritoneal kanserli 168 hastadan oluşan retrospektif çalışmalarında, postoperatif birinci ayda VTE insidansını % 4.7 olarak tespit etmişler ve bu insidanda peroperatif transfüzyonunun etkisini incelemişlerdir. Bizden farklı olarak onlar peropertaif ES ve TDP kullanımını VTE de etkili risk faktörü olduğunu tespit etmişlerken, bizim çalışmamızda sadece kriyopresipitat kullanımı tromboembolide risk faktörü olarak saptanmıştır.

Königsbrügge O. ve ark.[181]'nın 1070 kanserli hastadan oluşan, VTE ve mortalitede albüminin etkisini inceledikleri prospektif çalışmalarında, altıncı aydaki VTE insidansı % 6,2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların çoğunluğunu (%71,4) yeni kanser tanısı almış kişiler oluşturmaktaydı ve bu kişilerde daha düşük albümin düzeyleri ile VTE'de riskin 2.2 kat arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada belirtilen albümin düzeyi (41,3 g/L) bizim çalışmamızdaki medyan albümin değerinden daha yüksektir. Ayrıca çalışmamızdaki hastalar arasında iki grup arasında anlamlı bir albümin düzey farkı bulunmamış ve bu nedenle de bir cutoff değerlendirilmesi yapılamamıştır.

Zhang W. ve ark.[182]'nın over kanserli hastalarda SRC'de preoperatif ve postoperatif VTE risklerini araştırmak için 388 hastadan oluşan retrospektif çalışmalarında 35 (% 9) hastada VTE tespit edilerek çalışmamızdan daha yüksek sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada VTE oluşmasında risk etkeni olarak tespit edilen yüksek PLT değerleri çalışmamızdaki değerden farklı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda karboplatinin bir risk faktörü olarak saptanması da bize karboplatin ile paklitakselin neoadjuvan olarak rutin uygulamasının yapıldığı Zhang W. ve ark.[182]'nın serisindeki yüksek insidansa karboplatinin bir katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Takeda M. ve ark.[183]'nın yaptığı olgu sunumunda akciğer kanserli bir hastada pemetrekset ve karboplatin tedavisi sonrası serebral arteriyel emboli geliştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda beş hastada AE gelişmiş ve bu hastalardan ikisinde intraoperatif karboplatin kullanılmış ve bu olgularda AE gelişiminde karboplatinin etkisi anlamlı olarak bulunmuştur. İlginç bir bulgu olarak bu olgu sunumunda sunulan hastada emboli geliştiğinde trombositopeni olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da tromboemboli gelişen hastalarda postoperatif 0,1,2 ve 3.günlerde tromboemboli olmayan hastalara göre daha düşük PLT değerleri saptanmıştır. Ancak bu konuda kesin bir yorum yapmak zordur. Biz bu konuda, ileride yapılacak daha detaylı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Başlangıçta hemofilik faktör eksikliği veya hemofili A olan hastalar için bir terapi olarak geliştirilen kriyopresipitat, yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır. Bununla birlikte, kriyopresipitat artık orijinal amacına göre uygulanmamakla birlikte şimdilerde en yaygın olarak, kardiyak cerrahi, travma, karaciğer transplantasyonu veya obstetrik cerrahiler dahil olmak üzere kanamalı klinik ortamlar gibi edinilmiş koagülopatisi olan hastalarda fibrinojen düzeylerini yükseltmek için kullanılmaktadır [180]. Roy A. ve ark.[184]'nın yaptığı çalışmalarında SRC uygulanan 43 hastada fibrinojen ve kriyopresipitat kullanımı karşılaştırılmış ve kriyopresipitat kullanımı olan grupta tromboembolik olaylar (7 hastada VTE ; 5 PE, 2 DVT) ve bu olgularda kullanılan kriyopresipitat miktarı 4.09 ± 2.18 ünite olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bir hastada kriyopresipitat altı ünite olarak kullanılmış ve bu hastada yedinci günde DVT gelişmiştir. İstatistiksel olarak yapılan analizimizde de kriyopresipitat kullanımının postoperatif tromboemboli gelişiminde etkin olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$).

Abdominopelvik kanser cerrahisi geçiren hastalar için DMAH ile profilaksi önerilmektedir. Fakat gelişebilecek komplikasyonlar açısından profilaksinin süresi konusunda çalışmalar kesin olmayıp bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir. Fagarasanu A. ve ark.[165] genişletilmiş profilaksinin DVT, PE, majör kanama ve abdominal veya pelvik kanser cerrahisi sonrası tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkisini belirlemek için sistematik bir inceleme yapmışlardır . Bu incelemede profilaksi süresi olarak ≤ 2 hafta ile 2-6 hafta arasındaki kullanımı karşılaştırılmıştır. Düşük molekül ağırlıklı heparinin kısa süreli kullanıldığı grupta VTE oranı % 5,6 iken uzun süreli kullanılan grupta bu oran % 2,6 olarak saptanmıştır. Ancak DMAH kullanım süresinin semptomatik PE, majör kanama ve 3 aylık mortalitede etkili olmadığı bildirilmiştir. Bizim merkezimizde, rutin bir profilaksi uygulaması olmakla birlikte bu hasta bazlı profilaksi uygulaması şeklinde yapılmaktadır. Bu çalışmamızdaki serimizde yapılan

analizlerde hastaların yatışı da dahil olmak koşuluyla hastaların yaklaşık % 60'ında < 2 hafta, % 40'ında 2 haftadan daha uzun süre DMAH kullanıldığı tespit edilmiştir. Kısa süreli kullanım olan hastaların % 3,3'ünde tromboembolizm gelişirken, uzun süreli kullanım olanların % 7,0'ünde tromboembolizm gelişmiştir. Mortalite ise kısa süreli kullanım olanların % 11.5 'inde ve uzun süreli kullanımı olanların ise % 12'sinde gerçekleşmiştir. Bu veriler tromboemboli ve profilaksi açısından kafa karıştırıcı gibi olsa da aslında uzun süreli profilaksi uygulanan hastaların daha uzun süre hastanede kalışlarının sözkonusu olduğu ve bu nedenle de VTE insidansının profilaksiyi daha uzun süre kullanan grupta daha yüksek saptandığı kanısındayız.

Bartlett E.K. ve ark.[185]'nın American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) veritabanı analizlerini kullanarak SRC ve HİPEK yapılan hastalarda 30 günlük morbidite ve mortaliteyi araştırmak için yaptıkları 795 hastadan oluşan çalışmalarında 19 hastada (% 2,3) mortalite geliştiği tespit edilmiştir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da 30 günlük mortalite insidansımız 8 hasta ile % 2.3 olarak saptandı. Bu çalışma ile benzer mortalite insidansına sahip olmakla birlikte iki çalışma arasında mortaliteyi etkileyen risk faktörleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Onların çalışmasında, mortal olan hastaların yaş ortalaması > 60 yaş iken bizim çalışmamızdaki mortal olan ve olmayan hastalar arasında yaş ortalamasının farklı olmadığı ve iki grupta da yaş ortalamasının (58 yaş) onların değerlerinin altında kaldığı saptanmıştır. Bartlett E.K. ve ark.() cerrahi öncesi son altı ay içinde > % 10 kilo kaybı olan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğunu ve mortal olan 19 hastadan 11'inde VKİ'nin < 18,5 kg/ m² olduğunu bildirmişlerdir. İlerlemiş hastalık nedenli genel durum bozukluğunun bir sonucu olarak gelişen düşük VKİ'nin buna bağlı olarak mortaliteyi etkilediği düşünülmektedir. Bu çalışmada ayrıca bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak mortal olan olgularda preoperatif albümin düzeyinin < 3 g/dl olduğu ve düşük albümin değerlerinin mortalite için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde VKİ mortalite üzerinde etkili bir faktör olarak saptanmıştır, ancak biz mortal olan hastalarda VKİ açısından bir cutoff değeri araştırmadığımız için mortaliteyi etkileyen VKİ eşik değeri hakkında bir yorum yapamamaktayız. Bu nedenle ileride yapılacak bir çalışma ile bu grup hastalarda hastaların preoperatif nutrisyon indeksleri, sarkopeni ve mortalite arasındaki ilişkinin daha detaylı bir şekilde irdelenmesi gerektiği kanısındayız. Bartlett E.K. ve ark.[185] mortal seyreden yine bizim sonuçlarımızdan farklı olarak onlar karaciğer rezeksiyonunun mortalite için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Her ne kadar, bizim serimizde hepatektomi yapılan olgu sayısı onların serisine göre bir miktar daha fazla olsa da (%15'e karşın % 19,5) bizim serimizdeki mortal olgularda hepatektomi yapılan hasta sayısı dah az (%16'ya karşın

% 42) olması ile bu farkın olduğu kanısındayız. Bu çalışmada mortalite gelişen bireylerin % 45'inde preoperatif hematokrit değeri ≤ 30 gr/dL olarak hesaplanmıştır, bizim çalışmamızda da düşük preoperatif hemoglobin değerleri mortalite için bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. İntraoperatif kanamanın fazla olduğu bu tip majör cerrahilerde preoperatif anemi varlığı daha fazla kan ve kan ürünleri kullanımına neden olmaktadır. Bartlett E.K. ve ark.[185]'nin çalışmasında sadece ES transfüzyonunun mortalitede etkisi değerlendirilmiş ve bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Biz ise çalışmamızda kullanılan ES yanı sıra TDP, PLT, albümin replasmanlarının etkisini de değerlendirdik. Kan ve kan ürünleri replasmanlarının mortalitede anlamlı bir risk faktörleri olduğunu saptadık. Ayrıca, her iki çalışmada da uzun operasyon süresi mortalitede etkili bir faktör olarak bulunmuştur. Mevcut çalışmada gastrektomi rezeksiyonunun varlığı anlamlı iken, kendi çalışmamızda böyle bir değerlendirme yapılmaması nedeni etkisi konusunda yorum yapamamaktayız.

Piso P. ve ark.[169]'nın Almanya ulusal kayıt defterinde SRC ve HİPEK uygulamasının morbidite ve mortalitesini analiz etmek için yaptıkları veritabanı analizi 2149 hastadan oluşmaktadır. Bu çalışmada da 30 günlük mortalite oranı kendi çalışma sonucumuzla aynı çıkmış ve % 2.3 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki etkili risk faktörleri arasında daha genç hastaların yer aldığı serimizden farklı olarak hastaların > 70 yaş olması yer almaktadır. Bizim bulgularımızla benzer şekilde mevcut çalışmada da reoperasyon mortalite için anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Kemoterapötik ajan kullanımının mortalite üzerindeki etkilerini de inceleyen Piso P. ve ark. [169] en sık olarak kullandıkları mitomisin c ve platin derivelerini karşılaştırmış ve ikisi arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu grup kemoterapötik ajanlar mortaliteye etki etmez iken 5-fu kullanımı mortalite üzerinde etkili bir faktör olarak saptanmıştır.

Glehen O. ve ark.[186], SRC ve HİPEK uygulanan 216 hastada yaptıkları prospektif çalışmalarında, postoperatif 30 gün içinde gelişen mortalite oranlarını çalışmamızdaki saptadığımız mortalite insidansından biraz daha yüksek (% 3,2) olarak saptamışlardır. Bu çalışmadaki hastalardan 108'inin cerrahisi farklı merkezde yapılmış ve HİPEK de cerrahiden 8 ile 30 gün sonrasında yine farklı bir merkezde uygulanmıştır. Operasyonun yanı sıra HİPEK uygulamasının farklı zamanlarda ve farklı ekipler tarafından yapılması, cerrahinin başarısını gösteren SS-0 skorlarındaki bizim serimizle farklılıkları (SS-0 skoru oranı % 17 ' e karşılık bizim çalışmamızda % 74) ve mortalitede etkili olarak belirlenen grade 3-4 komplikasyon

oranının (% 24,5 ‘a karşın % 19,3) daha yüksek olması insidanstaki bu farklılığa sebep olmuş olabilir kanısındayız.

Elias D. ve ark.[187]’nin yaptığı kolorektal kanser nedenli PK ’lı hastalardan oluşan , 64 hastanın retrospektif incelemesinde altı hastanın eksitus olması ile mortalite oranı % 9,3 gibi oldukça yüksek olarak saptanmıştır. Ancak, bu çalışmada tüm hastalara HİPEK uygulanmamış ve HİPEK uygulanan 27 hastanın 3’ü eksitus olmuştur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmadaki hastalarda daha uzun (medyan 541 dk) operasyon süresi, daha fazla oranda reoperasyon (% 29) varlığı, hastanede yatış sürelerinin daha uzun (medyan 30 gün) olması ve pıhtılaşma faktör eksikliği olan hastaların da çalışmaya dahil edilmesi mortalitedeki bu yüksekliğe neden olmuş olabilir kanaatindeyiz.

Gusani N.J. ve ark.[188], 122 pk’lı hastadan oluşan çalışmalarında 30 günlük mortalite oranını % 1,6 ile kendi insidansımızdan daha az olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, biz de mortalitesi en fazla olan kanser tipi olarak saptanan kolorektal kanser onların çalışmasında daha az sıklıkta PK nedeni olarak yer almaktadır. Yine, bu çalışmacıların hastalarının daha genç olması, hastanede kalış sürelerinin bizim çalışmamıza kıyasla daha az olması yanı sıra HİPEK döneminde kullanılan kt ajan tipinin de farklı (onlar tarafından sadece mitomisin c kullanılmıştır) olması insidanstaki bu farklılığa neden olmuş olabilir.

Smeen R.M. ve ark.[34]’nin PMP tanısı ile SRC ve HİPEK yapılan 103 hastadan oluşan çalışmalarında, 30 günlük mortalite % 3 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada tedaviye bağımlı gelişen toksisite ve mortalitede yaş, tümör patolojisi, tümör yükü, operasyon süresi ve SS’nun etkili olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da her ne kadar patoloji sonuçları çalışmaya dahil edilmediği için değerlendirilmemiş, yaşın da etkisi gösterilememiş olsa da benzer şekilde yüksek PKİ değerleri, operasyon süresinin uzun olması ve yüksek sitoredüksiyon skorları mortalite için risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Stephens A.D. ve ark.[189]’nin morbidite ve mortalitenin analizi için SRC ve HİPEK yapılan 200 hastadan oluşan çalışmalarında altı ay içinde 13 hastada mortalite gelişerek % 6,5 insidans ile kendi çalışmamızdan (%11.8) oldukça düşük tespit edilmiş. Çalışmamızda mortalite gerçekleşen hastaları en sık kolorektal kanser, ikinci olarak da over kanserli hastalar oluşturmaktadır. Bu çalışmada ise en sık apendiks tümörü mevcutken, over kanserli hastaları

Çalışma grubunda hiç yer almamıştır. İnsidansımızdaki yüksekliğın birinci nedeni olarak iki çalışmadaki primer tümör orijinlerinin farklı olmasının buna neden olduğu kanısındayız. Ayrıca, bizim serimizdeki olgularda HİPEK esnasında çeşitli kt ajanları, çeşitli kullanım süreleri (30-120 dk) ve sadece kapalı teknik kullanımı mevcutken, onların serilerinde kt ajan olarak sadece mitomisin c kullanılmış ve tüm olgulara hipek 90 dk. süre ile uygulanmış ve kemoterapötik ajan cerrah tarafından manuel dağılım sağlanarak farklı bir şekilde uygulanmıştır.

Farklı bir cerrahi prosedür olmasına rağmen, majör cerrahi kategorisinde olan hepatektomi operasyonu sonrası mortalite çalışmasında, Aloia T.A. ve ark.[190], intraoperatif ES transfüzyonunun mortaliteyi etkilediğini saptamışlardır. Yine majör cerrahi olan pankreatikoduonektomi operasyonu sonrasında Greenblatt D.Y. ve ark.[191] da, 30 günlük mortalitede preoperatif yüksek inr düzeylerinin, intraoperatif kan transfüzyonu ve uzun operasyon süresinin bizim çalışmamızda da olduğu gibi mortalitede etkili risk faktörleri olduğunu tespit etmişlerdir.

İntraoperatif dönemde kullanılan sıvıların fazlalığı proinflatuar bir süreç olan postoperatif dönemde doku ödemine neden olarak organ disfonksiyonuna dolayısıyla da komplikasyonlara ve genel durum bozulmasına neden olabilmektedir. Peng J.S. ve ark.[192] 'nın SRC ve HİPEK cerrahisinde intraoperatif sıvı infüzyonunun sonuçlarına dair yaptığı çalışmada, hem kristaloid hem kolloidin daha az verildiğı grupta kan kaybı, vazopresör ihtiyacı, kardiyak komplikasyon, pnömoni ve clavian-dindo 3-5 komplikasyonlarının daha az görüldüğü, lojistik regresyon analizinde ise artmış intraoperatif sıvının uzun süre hastanede yatış, yeniden hastaneye kabul ve majör komplikasyonlar ile ilişkili olduğı gösterilmiştir. Bizim alışmamızda da, mortalite gelişen hastalarda bu bulgularla uyumlu olarak daha uzun süreli hastanede yatış ve daha fazla intraoperatif kolloid kullanımı sözkonusudur.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları çalışmanın retrospektif dizaynda olması, bu nedenle verilerdeki eksiklikler, çalışmaya alınan hastalardaki primer tümör tiplerinin farklılıkları, rutin bir postoperatif tromboemboli profilaksisinin ve görüntüleme tekniklerinin olmayışı, tromboemboli tanısının sadece semptomatik hastalara dayalı olup hastaneye başvuranlar ile sınırlı kalmış olmasıdır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak merkezimizde 2011-2021 yılları arasında gerçekleştirilen SRC ve HİPEK uygulamasının retrospektif araştırmasında 1. ay ve 6. ay tromboemboli insidansımız sırasıyla % 2 ila % 4,9 olarak, 1. ay ve 6.ay mortalite insidansımız ise % 2,3 ve % 11,8 olarak tespit edilmiştir.

Tromboemboli gelişimi açısından VKİ, preoperatif uzamış aptz varlığı, uzun anestezi ve cerrahi süreleri, intraoperatif dönemde kt ajan olarak karboplatin kullanımı ve postoperatif dönemde düşük hb, rbc ve PLT değerleri risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

Mortaliteye etki eden preoperatif risk faktörleri yüksek PKİ değerleri, düşük albümin ve hemoglobin düzeyleri ile uzun kanama diyatez testlerinin varlığı tespit edilmiştir.

Mortalitede intraoperatif etkenler olarak ise, cerrahinin boyutuyla da korele olan uzun anestezi ve cerrahi süreleri, cerrahinin başarısını gösteren SS, intraoperatif ES, TDP, PLT ve traneksamik asit kullanımı, kt ajan olarak 5-fu uygulanması, kolloid miktarı ve splenektomi yapılması belirlenmiştir.

Mortaliteyi etkileyen postoperatif faktörler ise yoğun bakımda ve uzun süreli izlenimin olması, mekanik ventilasyon uygulaması, reoperasyon, kanama diyatez testlerindeki bozukluklar ile kan ürünleri transfüzyonu, düşük albümin düzeyi, tromboprofilaksi başlangıcının gecikmesi ve uzun süreli hastane yatış olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak hastalara preoperatif dönemde nütrisyon desteği sağlanarak albümin değerlerinde iyileştirme yapılması, anemi tedavisi uygulanması ve kan kurtarma yöntemleri ile kan ve kan ürünleri replasmanının azaltılması, operasyon sürelerinin kısa tutularak mümkün olduğunca komplet sitoredüksiyon sağlanacak şekilde cerrahinin tamamlanması ve postoperatif en kısa zamanda tromboprofilaksi tedavisinin başlatılması bu tip zorlu cerrahilerden sonra gelişebilecek VTE ve mortalitenin azaltılmasında önemli ve anlamlı yaklaşımlar olacaktır kanaatindeyiz .

7.KAYNAKLAR

- [1] Durnford S, Boss L, Bell J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *BJA Educ.* 2021 May;21(5):187-193.
- [2] Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer.* 2014 Feb 1;134(3):622-8.
- [3] Dunn D. Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, Part I: Introduction and Indications. *AORN J.* 2019 Nov;110(5):479-499.
- [4] Gupta N, Kumar V, Garg R, Bharti SJ, Mishra S, Bhatnagar S. Anesthetic implications in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019 Jan-Mar;35(1):3-11.
- [5] Miao N, Pingpank JF, Alexander HR, Royal R, Steinberg SM, Quezado MM, Beresnev T, Quezado ZM. Cytoreductive surgery and continuous hyperthermic peritoneal perfusion in patients with mesothelioma and peritoneal carcinomatosis: hemodynamic, metabolic, and anesthetic considerations. *Ann Surg Oncol.* 2009 Feb;16(2):334-44.
- [6] Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2009 Jun;249(6):900-7.
- [7] Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, Naidu S, Oklu R. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec;7(Suppl 3):S276-S284.
- [8] Kodama J, Seki N, Masahiro S, Kusumoto T, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. D-dimer level as a risk factor for postoperative venous thromboembolism in Japanese women with gynecologic cancer. *Ann Oncol.* 2010 Aug;21(8):1651-1656.
- [9] Lin A, Ryu J, Harvey D, Sieracki B, Scudder S, Wun T. Low-dose warfarin does not decrease the rate of thrombosis in patients with cervix and vulvo-vaginal cancer treated with chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Gynecol Oncol.* 2006 Jul;102(1):98-102.
- [10] Bellini G, Teng A, Kotecha N, Sutton E, Yang CK, Passeri M, Lee DY, Rose K. The identification of risk factors for venous thromboembolism in gastrointestinal oncologic

- surgery. *J Surg Res.* 2016 Oct;205(2):279-285.
- [11] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S-e277S.
- [12] Baumgartner JM, McKenzie S, Block S, Costantini TW, Lowy AM. Prophylactic enoxaparin doses may be inadequate in patients undergoing abdominal cancer surgery. *J Surg Res.* 2018 Jan;221:183-189.
- [13] Becattini C, Rondelli F, Vedovati MC, Camporese G, Giustozzi M, Boncompagni M, Pucciarelli S, Balzarotti R, Mariani E, Filippucci E, Donini A, Agnelli G. Incidence and risk factors for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Haematologica.* 2015 Jan;100(1):e35-8.
- [14] Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008 Sep;15(9):2426-32.
- [15] Yan TD, Links M, Xu ZY, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg.* 2006 Oct;93(10):1270-6.
- [16] Pivalizza EG, Koch SM, Mehlhorn U, Berry JM, Bull. The effects of intentional hyperthermia on the Thrombelastograph and the Sonoclot analyser. *Int J Hyperthermia.* 1999 May-Jun;15(3):217-23.
- [17] Van Baal JO, Van de Vijver KK, Nieuwland R, van Noorden CJ, van Driel WJ, Sturk A, Kenter GG, Rikkert LG, Lok CA. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell.* 2017 Feb;49(1):95-105.
- [18] Gokal R., Khanna R., Krediet R.T., Nolph K.D. Textbook of peritoneal dialysis, Chapter 4: The peritoneal microcirculation in peritoneal dialysis, 2000;107-133.
- [19] Aguirre A. R. and Abensur H., “Fisiologia do transporte de fluidos e solutos através da membrana peritoneal,” *Brazilian J. Nephrol.*, 2014 Jan;36(1):74–79.
- [20] Snell R. S. The abdomen: part 2—the abdominal cavity. *Clinical Anatomy by Regions. 9th ed. Lippincott Williams & Willkins, Philadelphia*, 2011.
- [21] Reynolds J. C., Ward P.J., Rose S. and Solomon M. Netter Collection of Medical Illustrations: Digestive System: Part II - Lower Digestive Tract, Section 1, 1-29.
- [22] Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

- in the management of gastrointestinal cancers with peritoneal metastases: Progress toward a new standard of care. *Cancer Treat Rev.* 2016 Jul;48:42-9.
- [23] Sugarbaker PH. Epithelial appendiceal neoplasms. *Cancer J.* 2009 May-Jun;15(3):225-35.
- [24] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82:359-74.
- [25] Beeharry MK, Liu WT, Yao XX, Yan M, Zhu ZG. A critical analysis of the cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combo in the clinical management of advanced gastric cancer: an effective multimodality approach with scope for improvement. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2016 Oct 20;1:77.
- [26] Goéré D, Passot G, Gelli M, Levine EA, Bartlett DL, Sugarbaker PH, Glehen O. Complete cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from unusual cancer sites of origin: results from a worldwide analysis issue of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Int J Hyperthermia.* 2017 Aug;33(5):520-527.
- [27] Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, Abboud K, Meeus P, Ferron G, Quenet F, Marchal F, Gouy S, Morice P, Pomel C, Pocard M, Guyon F, Porcheron J, Glehen O; FROGHI (FRench Oncologic and Gynecologic HIPEC) Group. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Dec;39(12):1435-43.
- [28] Goéré D, Souadka A, Faron M, Cloutier AS, Viana B, Honoré C, Dumont F, Elias D. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol.* 2015 Sep;22(9):2958-64.
- [29] Cocolini F, Catena F, Glehen O, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Piso P, Montori G, Ansaloni L. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Jul;41(7):911-9.
- [30] Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, Baratti D, Deraco M, Elias D, Sardi A, Liauw W, Yan TD, Barrios P, Gómez Portilla A, de Hingh IH, Ceelen WP, Pelz JO, Piso P, González-Moreno S, Van Der Speeten K, Morris DL. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal

- chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2449-56.
- [31] Mehta SS, Bhatt A, Glehen O. Cytoreductive Surgery and Peritonectomy Procedures. *Indian J Surg Oncol*. 2016 Jun;7(2):139-51.
 - [32] Rotruck S, Wilson JT, McGuire J. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a case report. *AANA J*. 2014 Apr;82(2):140-3.
 - [33] Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR, Deraco M. Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol*. 2010 Jan 15;2(1):36-43.
 - [34] Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei--a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Mar;32(2):186-90.
 - [35] Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer*. 2006 Mar 1;106(5):1144-53.
 - [36] Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohnen-Shahri N, Raynard B. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jun;14(6):1818-24.
 - [37] Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995 Jan;221(1):29-42.
 - [38] Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2001 Dec;27(6):365-74.
 - [39] Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res*. 1980 Feb;40(2):256-60.
 - [40] Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995 Jan;221(1):29-42.
 - [41] Lotti M. HIPEC and the necessary hyperthermia: do we still need the open abdomen? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Oct;21(20):4473-4475.
 - [42] Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of gastrointestinal cancers with peritoneal metastases: Progress toward a new standard of care. *Cancer Treat Rev*. 2016 Jul;48:42-9.
 - [43] Jacquet P. P. H. S. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J. Exp. Clin. Canc. Res.*, 1996;15: 49.
 - [44] Goodman MD, McPartland S, Detelich D, Saif MW. Chemotherapy for intraperitoneal

- use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Feb;7(1):45-57.
- [45] Dedrick RL. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol*. 1985 Sep;12(3 Suppl 4):1-6.
- [46] Flessner MF, Fenstermacher JD, Dedrick RL, Blasberg RG. A distributed model of peritoneal-plasma transport: tissue concentration gradients. *Am J Physiol*. 1985 Mar;248(3 Pt 2):F425-35.
- [47] Speyer JL, Sugarbaker PH, Collins JM, Dedrick RL, Klecker RW Jr, Myers CE. Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res*. 1981 May;41(5):1916-22.
- [48] Tanida O, Kaneshima S, Iitsuka Y, Kuda H, Kiyasu Y, Koga S. Viability of intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Acta Cytol*. 1982 Sep-Oct;26(5):681-7.
- [49] Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol*. 2003;21(4):233-48.
- [50] Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, de Bruijn EA, Graves T, Mullins RE, Schlag P. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol*. 1989 Aug;16(4 Suppl 6):83-97.
- [51] González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol*. 2010 Feb 15;2(2):68-75.
- [52] Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jul;12(3):689-701.
- [53] Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol*. 2004 Apr;5(4):219-28.
- [54] Kalaycı D., Şen Ö. and Arslan M. G. Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Sitoredüktif Cerrahi ve HIPEK'te Anestezi ve Perioperatif Bakım, Anesthesia and Perioperative Care in the Cytoreductive Surgery and HIPEC, 2017.
- [55] Kyriazanos I, Kalles V, Stefanopoulos A, Spiliotis J, Mohamed F. Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

- (HIPEC). *Surg Oncol*. 2016 Sep;25(3):308-14.
- [56] Kearsley R., Egan S. and McCaul C. Anaesthesia for Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC), *Chemotherapy (HIPEC)*,2018;2:3.
- [57] Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Feb;7(1):18-28.
- [58] Arjona-Sánchez A, Medina-Fernández FJ, Muñoz-Casares FC, Casado-Adam A, Sánchez-Hidalgo JM, Rufián-Peña S. Peritoneal metastases of colorectal origin treated by cytoreduction and HIPEC: An overview. *World J Gastrointest Oncol*. 2014 Oct 15;6(10):407-12.
- [59] Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia*. 2019 Jan;74 Suppl 1:20-26.
- [60] Moran J, Wilson F, Guinan E, McCormick P, Hussey J, Moriarty J. Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk-assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2016 Feb;116(2):177-91.
- [61] Snowden CP, Prentis J, Jacques B, Anderson H, Manas D, Jones D, Trenell M. Cardiorespiratory fitness predicts mortality and hospital length of stay after major elective surgery in older people. *Ann Surg*. 2013 Jun;257(6):999-1004.
- [62] Kanakoudis F, Petrou A, Michaloudis D, Chortaria G, Konstantinidou A. Anaesthesia for intra-peritoneal perfusion of hyperthermic chemotherapy. Haemodynamic changes, oxygen consumption and delivery. *Anaesthesia*. 1996 Nov;51(11):1033-6.
- [63] Rothfield KP, Crowley K. Anesthesia considerations during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012 Oct;21(4):533-41.
- [64] Dunne DF, Jack S, Jones RP, Jones L, Lythgoe DT, Malik HZ, Poston GJ, Palmer DH, Fenwick SW. Randomized clinical trial of prehabilitation before planned liver resection. *Br J Surg*. 2016 Apr;103(5):504-12.
- [65] Pin F, Couch ME, Bonetto A. Preservation of muscle mass as a strategy to reduce the toxic effects of cancer chemotherapy on body composition. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018 Dec;12(4):420-426.
- [66] Munting KE, Klein AA. Optimisation of pre-operative anaemia in patients before elective major surgery - why, who, when and how? *Anaesthesia*. 2019 Jan;74 Suppl 1:49-57.

- [67] Raspé C, Flöther L, Schneider R, Bucher M, Piso P. Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jun;43(6):1013-1027.
- [68] Ali Abdelhamid Y, Chapman MJ, Deane AM. Peri-operative nutrition. *Anaesthesia*. 2016 Jan;71 Suppl 1:9-18.
- [69] Sheshadri DB, Chakravarthy MR. Anaesthetic Considerations in the Perioperative Management of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Indian J Surg Oncol*. 2016 Jun;7(2):236-43.
- [70] Raspe C, Piso P, Wiesenack C, Bucher M. Anesthetic management in patients undergoing hyperthermic chemotherapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Jun;25(3):348-55.
- [71] Colantonio L, Claroni C, Fabrizi L, Marcelli ME, Sofra M, Giannarelli D, Garofalo A, Forastiere E. A randomized trial of goal directed vs. standard fluid therapy in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2015 Apr;19(4):722-9.
- [72] Shime N, Lee M, Hatanaka T. Cardiovascular changes during continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *Anesth Analg*. 1994 May;78(5):938-42.
- [73] Mavroudis C, Alevizos L, Stamou KM, Vogiatzaki T, Eleftheriadis S, Korakianitis O, Tentes AA, Iatrou C. Hemodynamic Monitoring During Heated Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy Using the FloTrac/Vigileo System. *Int Surg*. 2015 Jun;100(6):1033-9.
- [74] Sherwin A., Shields C., and Buggy D. J. Anesthesia and Surgery for Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC), *Perioperative Care of the Cancer Patient*, 2023; 334-342.
- [75] Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbhahn J, Bucher M. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia*. 2008 Apr;63(4):389-95.
- [76] Owusu-Agyemang P, Arunkumar R, Green H, Hurst D, Landoski K, Hayes-Jordan A. Anesthetic management and renal function in pediatric patients undergoing cytoreductive surgery with continuous hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with cisplatin. *Ann Surg Oncol*. 2012 Aug;19(8):2652-6.
- [77] Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, Cuschieri J, Maier RV, Billiar TR, Peitzman AB; Inflammation and Host Response to Injury Investigators. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of

- multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*. 2009 Aug;67(2):221-7; discussion 228-30.
- [78] Solanki SL, Mukherjee S, Agarwal V, Thota RS, Balakrishnan K, Shah SB, Desai N, Garg R, Ambulkar RP, Bhorkar NM, Patro V, Sinukumar S, Venketeswaran MV, Joshi MP, Chikkalingegowda RH, Gottumukkala V, Owusu-Agyemang P, Saklani AP, Mehta SS, Seshadri RA, Bell JC, Bhatnagar S, Divatia JV. Society of Onco-Anaesthesia and Perioperative Care consensus guidelines for perioperative management of patients for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS-HIPEC). *Indian J Anaesth*. 2019 Dec;63(12):972-987.
- [79] Raft J, Parisot M, Marchal F, Tala S, Desandes E, Lalot JM, Guillemin F, Longrois D, Meistelman C. Retentissements hydroélectrolytiques et acidobasiques de la chimiohyperthermie intrapéritonéale [Impact of the hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on the fluid-electrolytes changes and on the acid-base balance]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010 Oct;29(10):676-81. French.
- [80] Thix CA, Königsrainer I, Kind R, Wied P, Schroeder TH. Ventricular tachycardia during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia*. 2009 Oct;64(10):1134-6.
- [81] Esquivel J, Angulo F, Bland RK, Stephens AD, Sugarbaker PH. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open "coliseum technique". *Ann Surg Oncol*. 2000 May;7(4):296-300.
- [82] Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, Bell J, Bristow R, Guiral DC, Fagotti A, Falcão LFR, Glehen O, Lambert L, Mack L, Muenster T, Piso P, Pocard M, Rau B, Sgarbura O, Somashekhar SP, Wadhwa A, Altman A, Fawcett W, Veerapong J, Nelson G. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPEritoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society Recommendations - Part I: Preoperative and intraoperative management. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Dec;46(12):2292-2310.
- [83] Webb CA, Weyker PD, Moitra VK, Raker RK. An overview of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for the anesthesiologist. *Anesth Analg*. 2013 Apr;116(4):924-31.
- [84] Korakianitis O, Daskalou T, Alevizos L, Stamou K, Mavroudis C, Iatrou C, Vogiatzaki T, Eleftheriadis S, Tentes AA. Lack of significant intraoperative coagulopathy in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) indicates that epidural anaesthesia is a safe option. *Int J Hyperthermia*.

2015;31(8):857-62.

- [85] Malfroy S, Wallet F, Maucourt-Boulch D, Chardonnal L, Sens N, Friggeri A, Passot G, Glehen O, Piriou V. Complications after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis: Risk factors for ICU admission and morbidity prognostic score. *Surg Oncol.* 2016 Mar;25(1):6-15.
- [86] Balakrishnan KP, Survesan S. Anaesthetic management and perioperative outcomes of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A retrospective analysis. *Indian J Anaesth.* 2018 Mar;62(3):188-196.
- [87] Newton AD, Bartlett EK, Karakousis GC. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a review of factors contributing to morbidity and mortality. *J Gastrointest Oncol.* 2016 Feb;7(1):99-111.
- [88] Padmakumar AV. Intensive Care Management of Patient After Cytoreductive Surgery and HIPEC - A Concise Review. *Indian J Surg Oncol.* 2016 Jun;7(2):244-8.
- [89] Cooksley TJ, Haji-Michael P. Post-operative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol.* 2011 Dec 19;9:169.
- [90] Bell JC, Rylah BG, Chambers RW, Peet H, Mohamed F, Moran BJ. Perioperative management of patients undergoing cytoreductive surgery combined with heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: a multi-institutional experience. *Ann Surg Oncol.* 2012 Dec;19(13):4244-51.
- [91] Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014 Sep;58(5):515-23.
- [92] Repetto O, De Re V. Coagulation and fibrinolysis in gastric cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Sep;1404(1):27-48.
- [93] Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 2015 May;29(3):153-62.
- [94] Xu XR., Carrim N., Neves MA., McKeown T, Stratton TW., Coelho RM., Lei X, Chen P, Xu J, Dai X, Li BX, Ni H. Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. *Thromb J.* 2016 Oct 4;14(Suppl 1):29.
- [95] Repetto O, De Re V. Coagulation and fibrinolysis in gastric cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Sep;1404(1):27-48.
- [96] Atamer T. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ-TEMEL HEMOSTAZ TROMBOZ KURSU HEMOSTAZ MEKANİZMASI, vol. 2, pp. 7–12.

- [97] Clemetson KJ. Platelets and primary haemostasis. *Thromb Res.* 2012 Mar;129(3):220-4.
- [98] Ruf W. Tissue factor and cancer. *Thromb Res.* 2012 Oct;130 Suppl 1(0 1):S84-7.
- [99] Owens AP 3rd, Mackman N. Role of tissue factor in atherothrombosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Oct;14(5):394-401.
- [100] ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost.* 2014 Oct;12(10):1580-90.
- [101] Lyman GH., Culakova E, Poniewierski MS., Kuderer NM. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res.* 2018 Apr;164 Suppl 1:S112-S118.
- [102] Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol.* 2018 Aug;72(2):89-93.
- [103] Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016 Apr 29;118(9):1340-7.
- [104] Streiff MB. Thrombosis in the setting of cancer. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):196-205.
- [105] Tirandi A, Preda A, Carbone F, Montecucco F, Liberale L. Pulmonary embolism in patients with cancer: An updated and operative guide for diagnosis and management. *Int J Cardiol.* 2022 Jul 1;358:95-102.
- [106] Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J Thromb Haemost.* 2003 Dec;1(12):2463-5.
- [107] Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 2007 Sep 15;110(6):1723-9.
- [108] Stockmann C, Schadendorf D, Klose R, Helfrich I. The impact of the immune system on tumor: angiogenesis and vascular remodeling. *Front Oncol.* 2014 Apr 8;4:69.
- [109] Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, Li Y. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Jul 12;6(1):263.
- [110] Unruh D, Horbinski C. Beyond thrombosis: the impact of tissue factor signaling in cancer. *J Hematol Oncol.* 2020 Jul 14;13(1):93.
- [111] Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Aug;17(8):503-522.
- [112] Hua X, Han SH, Wei SZ, Wu Y, Sha J, Zhu XL. Clinical features of pulmonary embolism in patients with lung cancer: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Sep 30;14(9):e0223230.

- [113] Joshi A, Kate S, Noronha V, Patil V, Trivedi V, Goud S, More S, Bhairva S, Prabhash K. Thromboembolic events in patients with advanced stage non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy: a prospective observational study. *Ecancermedicallscience*. 2018 Oct 9;12:876.
- [114] Behraves S, Hoang P, Nanda A, Wallace A, Sheth RA, Deipolyi AR, Memic A, Naidu S, Oklu R. Pathogenesis of Thromboembolism and Endovascular Management. *Thrombosis*. 2017;2017:3039713.
- [115] Mammen EF. Pathogenesis of venous thrombosis. *Chest*. 1992 Dec;102(6 Suppl):640S-644S.
- [116] Olaf M, Cooney R. Deep Venous Thrombosis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 Nov;35(4):743-770.
- [117] Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MPA, Büller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4208-4218.
- [118] Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I22-30.
- [119] Modi S, Deisler R, Gozel K, Reicks P, Irwin E, Brunsvold M, Banton K, Beilman GJ. Wells criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma patients. *World J Emerg Surg*. 2016 Jun 8;11:24.
- [120] Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *Med J Aust*. 2005 May 2;182(9):476-81.
- [121] Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, McBane RD, Moll S, Ansell J. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):32-67.
- [122] Jahanian F, Khatir IG, Bani-Mostafavi ES, Moradi S, Aghamalaki FH. Diagnostic Accuracy of a Three-point Compression Ultrasonography Performed by Emergency Medicine Resident for the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis: a Prospective Diagnostic Study. *Acta Inform Med*. 2019 Jun;27(2):119-122.
- [123] Wenger N, Sebastian T, Engelberger RP, Kucher N, Spirk D. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Similar but different. *Thromb Res*. 2021 Oct;206:88-98.
- [124] Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH,

- Rodger M, Vonk Noordegraaf A, Klok FA. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 May 17;4:18028.
- [125] Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011 Jul-Sep;1(3):365-76.
- [126] Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000 Oct;48(1):23-33.
- [127] Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998 May 19;97(19):1946-51.
- [128] Doherty S. Pulmonary embolism: An update. *Australian Family Physician*, 2017;46(11), 816–820.
- [129] Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(15):1836-44.
- [130] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007 Mar;5(3):632-4.
- [131] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 5;122(10):1712-23.
- [132] Kuderer NM, Lyman GH. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thromb Res*. 2014 May;133 Suppl 2(02):S122-7.
- [133] Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:626-30.
- [134] Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *Hematol J*. 2004;5 Suppl 3:S20-3.
- [135] Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thromb Haemost*. 1997 Jul;78(1):117-20.
- [136] Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 10;27(29):4839-47.
- [137] Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017 Sep 28;130(13):1499-1506.
- [138] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk

- factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2339-46.
- [139] Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009 Mar;22(1):9-23.
- [140] Brugarolas A, Elias EG. Incidence of hyperfibrinogenemia in 1961 patients with cancer. *J Surg Oncol*. 1973;5(4):359-64.
- [141] Kodama J, Seki N, Masahiro S, Kusumoto T, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. D-dimer level as a risk factor for postoperative venous thromboembolism in Japanese women with gynecologic cancer. *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1651-1656.
- [142] Blix K, Jensvoll H, Brækkan SK, Hansen JB. White blood cell count measured prior to cancer development is associated with future risk of venous thromboembolism--the Tromsø study. *PLoS One*. 2013 Sep 4;8(9):e73447.
- [143] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4902-7.
- [144] Gregory SA, Morrissey JH, Edgington TS. Regulation of tissue factor gene expression in the monocyte procoagulant response to endotoxin. *Mol Cell Biol*. 1989 Jun;9(6):2752-5.
- [145] Connolly GC, Phipps RP, Francis CW. Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol*. 2014 Jun;41(3):302-10.
- [146] Riedl J, Pabinger I, Ay C. Platelets in cancer and thrombosis. *Hamostaseologie*. 2014;34(1):54-62.
- [147] LEVIN J, CONLEY CL. THROMBOCYTOSIS ASSOCIATED WITH MALIGNANT DISEASE. *Arch Intern Med*. 1964 Oct;114:497-500.
- [148] Jensvoll H, Blix K, Brækkan SK, Hansen JB. Platelet count measured prior to cancer development is a risk factor for future symptomatic venous thromboembolism: the Tromsø Study. *PLoS One*. 2014 Mar 18;9(3):e92011.
- [149] Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, Smit K, Büller HR, van Es N; CAT-prediction collaborators. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019 Jun;104(6):1277-1287.
- [150] Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012 Jun;7(3):291-2.

- [151] Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, Quehenberger P, Zielinski C, Pabinger I. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5377-82.
- [152] Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496-520.
- [153] Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Somerfield MR, Falanga A; American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):654-6.
- [154] Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi85-92.
- [155] Bradley CT, Brasel KJ, Miller JJ, Pappas SG. Cost-effectiveness of prolonged thromboprophylaxis after cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jan;17(1):31-9.
- [156] Bell JC, Rylah BG, Chambers RW, Peet H, Mohamed F, Moran BJ. Perioperative management of patients undergoing cytoreductive surgery combined with heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: a multi-institutional experience. *Ann Surg Oncol*. 2012 Dec;19(13):4244-51.
- [157] Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbhahn J, Bucher M. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia*. 2008 Apr;63(4):389-95.
- [158] Corbella D., Piraccini E., Finazzi P., Brambillasca P., Prussiani V., Corso M. R., Germandi C., Agnoletti V. Anesthetic management of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy procedures. *World Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013;2(4):129-136.
- [159] Saxena A, Yan TD, Chua TC, Fransi S, Almohaimeed K, Ahmed S, Morris DL. Risk factors for massive blood transfusion in cytoreductive surgery: a multivariate analysis of 243 procedures. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug;16(8):2195-203.
- [160] Schols SE, Lancé MD, Feijge MA, Damoiseaux J, Marcus MA, Hamulyák K, Ten Cate

- H, Heemskerk JW, van Pampus EC. Impaired thrombin generation and fibrin clot formation in patients with dilutional coagulopathy during major surgery. *Thromb Haemost.* 2010 Feb;103(2):318-28.
- [161] Arakelian E, Gunningberg L, Larsson J, Norlén K, Mahteme H. Factors influencing early postoperative recovery after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Oct;37(10):897-903.
- [162] Samama CM, Boubli L, Coloby P, Debourdeau P, Gruel Y, Mariette C, Mottier D, Rischmann P, Toubiana L, Steib A. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer--a real-world, prospective, observational French study: PRéOBS. *Thromb Res.* 2014 Jun;133(6):985-92.
- [163] McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ, Hirsh AL, Bennett-Guerrero E. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg.* 2005 Jun;100(6):1576-1583.
- [164] Vukadinovic V, Chiou JD, Morris DL. Clinical features of pulmonary emboli in patients following cytoreductive surgery (peritonectomy) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (hipec), a single centre experience. *Eur J Surg Oncol.* 2015 May;41(5):702-6.
- [165] Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, Lee AY, Wu C. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016 May;23(5):1422-30.
- [166] Lanuke K, Mack LA, Temple WJ. A prospective evaluation of venous thromboembolism in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Can J Surg.* 2009 Feb;52(1):18-22.
- [167] Rottenstreich A, Kalish Y, Kleinstern G, Yaacov AB, Dux J, Nissan A. Factors associated with thromboembolic events following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2017 Dec;116(7):914-920.
- [168] Khan S, Kelly KJ, Veerapong J, Lowy AM, Baumgartner JM. Incidence, Risk Factors, and Prevention Strategies for Venous Thromboembolism after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2019 Jul;26(7):2276-2284.
- [169] Piso P, Nedelcut SD, Rau B, Königsrainer A, Glockzin G, Ströhlein MA, Hörbelt R, Pelz J. Morbidity and Mortality Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Data from the DGAV StuDoQ Registry with 2149

- Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jan;26(1):148-154.
- [170] Dranichnikov P, Mahteme H, Cashin PH, Graf W. Coagulopathy and Venous Thromboembolic Events Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2021 Nov;28(12):7772-7782.
- [171] Yurttas C, Hoffmann G, Tolios A, Haen SP, Schwab M, Königsrainer I, Königsrainer A, Beckert S, Löffler MW. Systematic Review of Variations in Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer. *J Clin Med*. 2018 Dec 19;7(12):567.
- [172] Lundbech M, Krag AE, Iversen LH, Hvas AM. Postoperative bleeding and venous thromboembolism in colorectal cancer patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2022 Jan;37(1):17-33.
- [173] Chichura A, Chambers LM, Costales AB, Yao M, Gruner M, Morton M, Rose PG, Vargas R, Michener CM, Debernardo R. Impact of intra-operative factors upon peri-operative outcomes in women undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gynecologic cancer. *Gynecol Oncol*. 2021 Apr;161(1):194-201.
- [174] Xu Y, Jia Y, Zhang Q, Du Y, He Y, Zheng A. Incidence and risk factors for postoperative venous thromboembolism in patients with ovarian cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2021 Feb;160(2):610-618.
- [175] Petit P, Bret PM, Atri M, Hreno A, Casola G, Gianfelice D. Splenic vein thrombosis after splenectomy: frequency and role of imaging. *Radiology*. 1994 Jan;190(1):65-8.
- [176] Kim ES, Baran AM, Mondo EL, Rodgers TD, Nielsen GC, Dougherty DW, Pandya KJ, Rich DQ, van Wijngaarden E. Risk of thromboembolism in cisplatin versus carboplatin-treated patients with lung cancer. *PLoS One*. 2017 Dec 11;12(12):e0189410.
- [177] Saxena A, Yan TD, Chua TC, Morris DL. Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol*. 2010 May;17(5):1291-301.
- [178] Yan TD, Edwards G, Alderman R, Marquardt CE, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma--a prospective study of 70 consecutive cases. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):515-25.
- [179] Faiz AS, Khan I, Beckman MG, Bockenstedt P, Heit JA, Kulkarni R, Manco-Johnson M, Moll S, Ortel TL, Philipp CS. Characteristics and Risk Factors of Cancer Associated

Venous Thromboembolism. *Thromb Res*. 2015 Sep;136(3):535-41.

- [180] Abu-Rustum NR, Richard S, Wilton A, Lev G, Sonoda Y, Hensley ML, Gemignani M, Barakat RR, Chi DS. Transfusion utilization during adnexal or peritoneal cancer surgery: effects on symptomatic venous thromboembolism and survival. *Gynecol Oncol*. 2005 Nov;99(2):320-6.
- [181] Königsbrügge O, Posch F, Riedl J, Reitter EM, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Association Between Decreased Serum Albumin With Risk of Venous Thromboembolism and Mortality in Cancer Patients. *Oncologist*. 2016 Feb;21(2):252-7.
- [182] Zhang W, Liu X, Cheng H, Yang Z, Zhang G. Risk factors and treatment of venous thromboembolism in perioperative patients with ovarian cancer in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(31):e11754.
- [183] Takeda M, Kobayashi T, Marumo S, Koshimo Y, Teranishi T, Higami Y, Kato M. Acute cerebral arterial embolism following pemetrexed and carboplatin treatment in non-small-cell lung cancer: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2013 Sep;1(5):851-852.
- [184] Roy A, Stanford S, Nunn S, Alves S, Sargant N, Rangarajan S, Smith EA, Bell J, Dayal S, Cecil T, Tzivanakis A, Kruzhkova I, Solomon C, Knaub S, Moran B, Mohamed F. Efficacy of fibrinogen concentrate in major abdominal surgery - A prospective, randomized, controlled study in cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. *J Thromb Haemost*. 2020 Feb;18(2):352-363.
- [185] Bartlett EK, Meise C, Roses RE, Fraker DL, Kelz RR, Karakousis GC. Morbidity and mortality of cytoreduction with intraperitoneal chemotherapy: outcomes from the ACS NSQIP database. *Ann Surg Oncol*. 2014 May;21(5):1494-500.
- [186] Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, François Y, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol*. 2003 Oct;10(8):863-9.
- [187] Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, Rougier P, Ducreux M. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2001 Jul 1;92(1):71-6.
- [188] Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, Seo S, Franko J, Richard SD, Edwards RP, Brown CK, Holtzman MP, Zeh HJ, Bartlett DL. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol*. 2008 Mar;15(3):754-63.

- [189] Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, Steves MA, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol*. 1999 Dec;6(8):790-6.
- [190] Aloia TA, Fahy BN, Fischer CP, Jones SL, Duchini A, Galati J, Gaber AO, Ghobrial RM, Bass BL. Predicting poor outcome following hepatectomy: analysis of 2313 hepatectomies in the NSQIP database. *HPB (Oxford)*. 2009 Sep;11(6):510-5.
- [191] Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, Wan Y, Hanson T, Rettammel R, Winslow ER, Cho CS, Weber SM. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2011 Aug;18(8):2126-35.
- [192] Peng JS, LaPiano J, Wang K, Attwood K, Skitzki JJ, Kane JM 3rd, Francescutti VA. Restrictive Intraoperative Fluid Rate is Associated with Improved Outcomes in Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2022 Jan;29(1):163-173.

8.EKLER

8.1.ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

Sayın Prof. Dr. Sevda Özkardeşler Özgül

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	
E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7113-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Sonrası Erken Döneme Ait Koagülasyon ve Olası Koagülopatiyle İlişkili Komplikasyonlar: Merkezimize Ait Retrospektif Bir Analiz Çalışması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof. Dr. Sevda Özkardeşler Özgül Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Karar No:2022/29-08

Tarih:14.09.2022

KARAR BİLGİLERİ

Prof. Dr. Sevda Özkardeşler Özgül'ün sorumlusu olduğu "Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Sonrası Erken Döneme Ait Koagülasyon ve Olası Koagülopatiyle İlişkili Komplikasyonlar: Merkezimize Ait Retrospektif Bir Analiz Çalışması" isimli klinik araştırmaya ait araştırmacı dilekçesine ilişkin;
-Çalışma başlığının "Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi sonrası Pulmoner Emboli, Derin Ven Trombozu, Mortalite, Morbidite İnsidansı, Anestezi ve Cerrahi ilişkili Risk Faktörlerinin İncelenmesi: Merkezimize Ait Retrospektif Bir Analiz Çalışması" olarak değiştirilmesi,
-Yöntemde yapılan değişiklikler,
-Veri aralığının Ocak 2007- Mayıs 2021 yerine Ocak 2011- Mayıs 2021 aralığı olarak değiştirilmesi, İle ilgili belgeler incelenerek bilgi edinilmiş ve uygun bulunmuştur.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi
İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalıkoglu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	

8.2.ÇALIŞMA İZLEM FORMU

PREOPERATİF

HASTA SIRA NO			YAŞ	CİNSİYET	KİLO	BOY	BMI	ASA	KOMORBİDİTE	
PREOP ISI	SON 3 AY KT		KT İSİM		KT DOZ		SİGARA	TM ORJİN		
HB	WBC	RBC	PLT	PT	PTT	INR	ALBUMİN	CA	MG	
TROMBOEMBOLİYE YATKINLIK			HEMOSTAZ ETKİLEYEN İLAÇ			ABDOMİNAL CERRAHİ ÖYKÜSÜ			SRC öyküsü HİPEK öyküsü	
SRC,HİPEK ZAMANI			PKİ							

İNTRAOPERATİF

ANESTEZİ SÜRESİ		CERRAHİ SÜRE		SRC SÜRE		HİPEK SÜRE		EPİDURAL	SİTOREDÜKSİYON SKORU
		Cerrahi ısı		Src ısı		Hipek ısı			
Toplam sıvı		kristaloid		Kolloid miktar		Kolloid tipi		Toplam idrar	Kanama miktarı
ES	Tdp	Plt	kriyopresipitat	fibrinojen	Adjuvan antifibrinolitik tipi →				miktarı
Albümin düzey		Magnezyum Düzey		Ca Düzey	Verilen Albumin		Verilen mg		Verilen ca
Kt ajan			Kt doz		Kt yeri		Kc rezeksiyon		Dalak rezeksiyon

POSTOPERATİF

Postop izlem yeri	Mekanik ventilasyon izlem süresi		İlk 3 gün kt aldı mı		Kanamayı etkileyen ilaç/tipi
Antikoagulan başlangıç zamanı	Süre	Doz	6 ayda emboli/dvt	süre	Mortalite 1.ay= 6.ay=
Hastanede yatış süresi	Reoperasyon durumu		Clavian dindo		
postop	0	1	2	3	
hb					
wbc					
rbc					
plt					
pt					
ptt					
inr					
albumin					
magnezyum					
kalsiyum					
d-dimer/fibrinojen düzey					
es					
tdp					
plt					
kriyopresipitat					
fibrinojen					