

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin'in, Derin Ven Tromboz Profilaksisindeki Etkinliğinin, Dupleks Sonografi İle Belirlenmesi

PREDICTION OF THE EFFICIENCY OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN BY DUPLEX SONOGRAPHY IN THE PREVENTION OF DEEP VEIN THROMBOSIS

Dr.İshak ÖZAÇMAK*, Dr.Gürsel R. SOYBİR*, Dr.Ferda N. KÖKSOY*, Dr.Coşkun POLAT*,
Dr.Orhan YALÇIN*, Dr.Yalçın AKER**

* İstanbul Taksim Hastanesi, 1.Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, MANİSA

ÖZET

Amaç : Yüksek riskli hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparinin, derin ven tromboz profilaksisindeki etkinliği araştırıldı.

Durum Değerlendirmesi : Yüksek riskli hastalarda, düşük moleküler ağırlıklı heparinin etkinliği konusunda, çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur.

Yöntem : Yüksek riskli ve cerrahi uygulanan 80 hasta 40'ar hastalık 2 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna tedavi uygulanmamıştır. Profilaksi grubuna, operasyondan 12 saat önce başlamak üzere, 7 gün 0.3-0.6 ml/gün dozda Nadroparin Kalsiyum (Fraxiparin) subkütan uygulanmıştır. Postoperatif 7.gün, dupleks ultrasonografi ve klinik muayene ile derin ven tromboz varlığı araştırılmıştır. Grupların hemoglobin, hematokrit, lökosit, kanamazanı, pıhtılaşmazamanı ve trombosit sayıları belirlenmiştir.

Çıkarımlar : 2 grup arasında hematolojik değerler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Alt ekstremite venöz sistem renkli doppler ultrasonografik tetkikinde, her 2 grupta da derin ven trombozu görülmemiştir.

Sonuçlar : Profilaksi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında, derin ven tromboz gelişimi açısından fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Derin ven trombozu, düşük molekül ağırlıklı heparin, dupleks sonografi

SUMMARY

Results of studies about the preventive effect of low molecular weight heparin (LMWH) in deep vein thrombosis (DVT) in surgical patients are in conflict. The efficiency of LMWH in DVT prophylaxis has been investigated in 80 high risk surgical patients. Patients were divided into two equal groups. No prophylaxis treatment was given to the control group. Nadroparin Calcium was injected subcutaneously at a dose of 0.3-0.6 mg/day for seven days, beginning 12 hours before the operation to the second group. Patients were evaluated clinically and radiologically by duplex ultrasonography on 7th day. Haemoglobin, heamatocrit, leukocyte, and platelet counts, bleeding and clotting time were also evaluated during the study. There were no significant differences in haematological and

radiological results between the groups. In addition, deep venous thrombosis was not seen in both groups.

Keywords : Deep vein thrombosis, low molecular weight heparin, duplex ultrasonography

Derin ven sisteminde trombozis oluşması; günümüzde gerek tıbbi gerekse cerrahi tedavi olanaklarının gelişmesine rağmen, pulmoner emboli, venöz gangren ve kronik venöz yetmezliğe yol açmasıyla ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyanın belirli bölgelerinde genel cerrahi hastalarında yapılan insidans çalışmalarında Derin Ven Tromboz (DVT) insidansı %4.8-42 gibi geniş aralıkta, ortopedik cerrahide ise %40-80 gibi yüksek değerlerde verilmektedir (1). Pulmoner emboli insidansı genel cerrahi hastalarında %0.2-1 arasında (2) değişmektedir.

Derin ven trombozlarında, yüksek pulmoner emboli olasılığı ve buna bağlı yüksek mortalite ve morbidite nedenleriyle, erken tanı büyük değer taşır. DVT için geliştirilen diagnostik yöntemler içinde en çok bilinen ve bugüne kadar en çok kullanılan assenden flebografidir. Yöntemin invaziv olması, kontrast madde yan etkileri nedeni ile geliştirilen, noninvaziv yöntemler içinde yüksek sensitivite ve doğruluğa sahip tanı yöntemi Renkli Doppler Ultrasonografidir (3).

Hastalığın en başta pulmoner emboli ile ölüme yol açabilen mortal bir yönü bulunması gerçeği, koruyucu tedbirlerin ön plana çıkmasını sağlamıştır. DVT profilaksisi için çok değişik metodlar kullanılmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH) ile unfraksiyone heparinin (UFH) karşılaştırıldığı pek çok çalışmada LMWH'in DVT sıklığını azaltmada UFH'e üstün olduğu gösterilmiş (4,5,6,7,8,9, 10,11,12) olmasına karşın etki açısından iki tedavi grubu arasında fark gözlenemeyen çalışmalar (13,14,15,16) da mevcuttur.

Özellikle ülkemizde DVT profilaksisi için çok geniş bir endikasyon sınırı içinde LMWH kullanılması ve DVT insidans çalışmalarının eksikliği nedenleriyle bu çalışma düzenlenmiştir. Amaç; renkli doppler USG'nin DVT tanısındaki etkinliğinin ve LMWH'in profilaktik gerekliliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde Nisan 1994 - Ağustos 1995 tarihleri arasında, 40 yaş üzerinde olan ve

Tablo 1'deki risk faktörlerinden en az birini taşıyan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır. Preoperatif dönemde; hastaların, "hemoglobin, hematokrit, trombosit, lökosit sayıları, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, üre, kreatinin" değerleri belirlenmiştir.

TABLO 1: HASTALARDAKİ DVT RİSKLERİ

Operasyon süresi > 30 dak.
Obesite
Kalp yetmezliği
Oral kontraseptif/östrojen kullanımı
Malignite
Sigara alışkanlığı
Varis varlığı
Geçirilmiş tromboembolizm
Geçirilmiş miyokard infarktüsü
Uzamış postoperatif hospitalizasyon
Geçirilmiş serebrovasküler aksedan
Hipertiroidi
Diabet

Karşılaştırma amacıyla; yüksek riskli hastalardan oluşan kontrol (Grup 1) ve LMWH (Nadroparin Kalsiyum-Fraxiparine®) kullanım (Grup 2) grupları oluşturulmuştur. Hastaların hangi gruba gireceklerinin belirlenmesinde, ardışık randomizasyon sistemi kullanılmıştır. Preoperatif, postoperatif 4. gün ve postoperatif 7. günlerdeki; "hemoglobin, hematokrit, trombosit, lökosit sayıları, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı değerleri", gruplar arasında, istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır (Tablo 2).

Hastaların operasyon endikasyonları Tablo 3'de, grupların risk sayıları ise Tablo 4'de gösterilmiştir.

Profilaksi grubundaki hastaları, Tablo 5'de görüldüğü şekliyle Nadroparin Kalsiyum (Fraksiparine®) uygulanmış, kontrol grubuna herhangi bir profilaktik ajan kullanılmamıştır. Hastalar lokal ve genel uyumsuzluk (Nadroparin Kalsiyum için) ile perpostoperatif kanama açılarından takip edilmişlerdir. DVT için klinik olarak; günlük ödem, ısı, kızarıklık, Homans testine bakılmış ve radyolojik olarak; hastalar,

TABLO 2: PREOPERATİF, POSTOPERATİF 4. VE POSTOPERATİF 7.GÜNLERDEKİ HEMOGLOBİN, HEMATOKRİT, TROMBOSİT, LÖKOSİT SAYILARI, KANAMA ZAMANI, PIHTILAŞMA ZAMANI DEĞERLERİ VE GRUPLAR ARASI İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

G	Hb#	Htc#	Lökosit (x1000)#	Kn.Z. (sn)#	Pıht.Z. (sn)#	Tromb. (x 1000)&	Üre#	Kr.#	
Preop	1	11.9±2.1	36.7±6.1	8.2±2.9	56±11	338±60	226±91	45.3±20.3	1.1±0.3
	2	12.3±1.8	37.9±5.2	6.4±1.8	50±11	340±68	256±58	34.1±11.3	0.9±0.3
	t	-0.93	-0.93	3.43	2.15	-0.16		3.02	2.47
	p	0.35	0.35	0.001*	0.035*	0.87	0.016*	0.004*	0.016*
Postop 4.gün	1	11.2±1.2	34.3±4.4	8.2±2.9	65±9	337±52	211±71		
	2	11.4±1.5	34.8±4.2	7.7±3	61±18	357±70	268±60		
	t	-0.59	-0.53	0.67	1.03	-1.47			
	p	0.55	0.59	0.50	0.31	0.18	0.001*		
Postop 7.gün	1	11.5±1.5	34.9±4.6	7.7±2.2	62±11	333±66	244±84		
	2	11.2±1.3	35.0±4.5	7.2±2.3	65±29	371±110	250±80		
	t	0.83	0.15	0.95	-0.46	-1.84			
	p	0.40	0.88	0.34	0.64	0.07	0.02*		

G:Grup, 1:Kontrol grubu, 2:Profilaksi grubu, Preop:Preoperatif, Postop:Postoperatif, Hb:Hemoglobin, Htc:Hematokrit, Kn.Z.:Kanama zamanı, Pıht.Z.:Pihtılaşıma zamanı, Tromb:Trombosit, Kr:Kreatinin

*: Anlamli farklılık, &:Mann-Whitney U test, #:t testi ile karşılaştırılmıştır.

postoperatif 7. günde renkli doppler USG ile kontrol edilmiştir. Duplex USG cihazı olarak Toshiba-Sonolayer SSA 270A, prob olarak ise 7,5 mhz ve 5 mhz'lik lineer prob kullanılmıştır. Renkli doppler USG ile alt ekstremitte venöz incelemeleri; tüm hastalara, aynı cihazla ve aynı radyolog tarafından yapılmıştır. Renkli doppler USG ile trombusun varlığını ispatlayan kriterler Tablo 6'da özetlenmiştir. Çalışma-

mızda istatistikler SPSSWIN-5.0 programı ile yapılmış, t-testi ve Mann Whitney U-testleri kullanılmıştır.

TABLO 4: GRUPLARDAKİ RİSK SAYILARI

Grup	Risk Sayısı						
	2	3	4	5	6	7	8
Profilaksi	6	10	16	4	4	0	0
Kontrol	0	6	10	14	6	2	2

TABLO 3: GRUPLARDAKİ OPERASYON ENDİKASYONLARI

Tanı	Kontrol	Profilaksi
Kolelitiazis	11	19
Kolon CA	5	2
İnsizyonel herni	2	4
Peptik Ulkus	4	2
İnternal Herni	2	-
Rektum CA	2	3
Kist Hidatik	3	1
Sigmoid CA	-	1
Koledokolitiazis	-	4
Akalazya	1	-
Mide CA	1	1
Mezenter Kisti	1	-
Karaciğer Yaralanması	2	-
Kolon Divertikülü	1	-
Peptik Ulkus Kanaması	2	-
Peptik Ulkus Perforasyonu	2	-
Marjinal Ülser	1	-
Pilor Stenozu	-	2
Pseudomyxoma Peritonei	-	1

BULGULAR

Gruplar arasında yaş ve ağırlık açısından yapılan istatistiki karşılaştırmada anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 7). İstatistiksel karşılaştırmalardan çıkan kaydadeğer sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

Preoperatif dönemde: Her iki grup hemoglobin, hematokrit, pihtılaşıma zamanı değerleri arasında anlamlı fark yoktur. Kontrol grubunun lökosit, kanama zamanı, üre, kreatinin değerleri, profilaksi grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Profilaksi grubunun trombosit sayıları, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (Tablo 2).

Postoperatif 4. günde: Her iki grubun hemoglobin, hematokrit, lökosit, kanama zamanı, pihtılaşıma zamanı değerleri arasında anlamlı fark yoktur. Profilaksi grubunun trombosit

TABLO 5: NADROPARİN KALSİYUM (FRAKSİPARİNE®)'UN DOZ ŞEMASI

Tedavi Şeması	DOZ		
	51-70 kg	71-95 kg	
1. Operasyondan 12 saat önce	0.3ml	0.6ml	Subkutan
2. Operasyondan 12 saat sonra	0.3ml	0.6ml	Subkutan
3. Postoperatif 1-7.gün	0.3ml	0.6ml	Subkutan

0.3ml = 7500 Axa ICU (3075 IU Axa)
0.6ml = 15000 Axa ICU (6150 IU Axa)

sayıları, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir (Tablo 2).

Postoperatif 7. günde: Her iki grubun hemoglobün, hematokrit, lökosit, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı değerleri arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 2). Profilaksi grubunun trombosit sayıları, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir. Postoperatif 7. günde her iki gruptaki hastalara yapılan alt ekstremite venöz sistem renkli doppler USG incelemesinde, hiçbir hastada DVT tespit edilmemiştir (0.95 güvenilirlik aralığı:%0.0-%8.8).

Risk sayıları açısından iki grubun karşılaştırılmasında, kontrol grubunun risk sayısı anlamlı derecede fazla bulunmuştur (Tablo 8).

TARTIŞMA

Postoperatif hastalarda tromboembolizm insidensi coğrafik bölgeye göre oldukça farklılık gösterir. DVT ve postoperatif DVT insidensi konusunda ülkemizde yapılan tartışmalar, genellikle dış ülkelerin yayınları ve istatistiklerine göre yapılmakta, toplumumuzun post-

operatif DVT riskinin ne kadar olduğu net olarak bilinmemektedir. Demirer ve ark. nın yaptığı çalışmada (n=100) postoperatif DVT insidensi %16 olarak bildirilmiştir (17).

Baldırın derin venleri, küçük trombüslerin oluşmasına, sıklıkla ve öncelikle eğilimlidirler. Hastaların %40'ında trombüsler alt ekstremite lerde iki taraflı yer alırlar. Uylukta derin femoral vende trombüs oluşma oranı, yüzeysel femoral sistemden daha siktir (18).

Klasik tabloda DVT tanısı oldukça kolaydır (ağrı, ısı artışı, şişlik, Homans testi pozitifliği, v.s.). Asemptomatik DVT vakalarında ise radyolojik tanı metodları ön plana çıkmaktadır. DVT için geliştirilen diagnostik yöntemler içinde en çok bilinen ve kullanılan assenden flebografi'dir. 1980'li yılların başlarında yüksek rezolüsyonlu B-mod USG kullanılmaya başlanmış; yöntemin noninvaziv olması, kolay uygulanması ve trombüsü direkt görüntüleyebilmesi nedenleriyle büyük ilgi görmüştür. Renkli doppler USG; kan akımını kontrast madde vermeksizin real-time olarak gösterebilmesi sayesinde, bacak venlerinde düşük sensitivitesi olan B-mod USG

TABLO 6: DUPLEX DOPPLER US'NİN ALT EKSTREMİTE VENÖZ İNCELEMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLERİ VE TROMBÜS VARLIĞININ KRİTERLERİ

A. Gri skala bulguları:	1.	Venin komprese olması
	2.	Subakut-kronik dönemlerde damar lümeninden daha ekojenik trombüsün görülmesi
B. Renkli doppler bulguları:	1.	Lümente akımın görülmemesi
	2.	Parsiyel veya rekanalize trombüslerde kompresyon sırasında kalınlaşmış duvar görünümü
	3.	Damar lümeninin renkle tamamen kodlanamaması
C. Spektral analiz bulguları:	1.	Akımın saptanmaması (fazik, spontan akım)
	2.	Valsalva manevrasında akımın durmaması
	3.	Augmentasyon testine yanıt alınamaması

TABLO 7: GRUPLARIN YAŞ, AĞIRLIK VE CİNSİYET DAĞILIMI İLE YAŞ VE AĞIRLIĞIN İSTATİSTİKİ KARŞILAŞTIRMA SONUÇLARI

	Grup 1 (mean ± SD)	Grup 2 (mean ± SD)	t	p	
Yaş	62.05 ± 15.91	59.60 ± 12.41	0.77	0.44	NS
Ağırlık	76.55 ± 9.56	74.00 ± 12.94	1.00	0.32	NS
Cins	E = 20, K = 20	E = 14, K = 26			

üstünlük sağlamıştır. Henüz kullanımı yeni yaygınlaşan bu yöntemle yapılmış çalışma, literatürde sınırlı sayıda. Ülkemizde kullanıma 1990'lı yıllarda giren bu yöntem; bacak bölgesi dahil, tüm alt ekstremitte venlerinde yüksek sensitivite ve doğruluğu nedeniyle, çalışmamızda tercih edilmiştir.

Venöz tromboembolizmin önlenmesinde geçerli efektif profilaktik metodlar çok geniş çeşitlilik gösterir. Her hastanın kendine özgü klinik risk faktörleri ve risk düzeyi vardır. 1970 öncesi dönemlerde aterosklerozdan koruyucu tedavide yer alan Heparin; 1972 yılından itibaren Kakkar ve ark. nın yaptığı çalışmalar ile genel cerrahide DVT'ünü önlemek için kullanılmaya başlanmıştır (19). 1976 da Johnson ve ark. tarafından ilk kez "Low Molecular Weight Heparin (LMWH)" deyimi kullanılmış ve sonra Heparin ve LMWH'in karşılaştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunluğunda, LMWH'in DVT sıklığını azaltma yönünden, Unfraksiyone Heparin'e göre üstün olduğu gösterilmiştir (4,5,6,7,8,9,10,11,12) olmasına karşın, az miktardaki çalışmada etki açısından iki tedavi grubu arasında fark gözlenmemiştir (13,14,15,16).

En son yapılan çalışmalarda; düşük risk grubu hastalarda spesifik profilaksiye gerek duyulmayıp, erken mobilizasyon önerilirken, orta ve yüksek risk grubu hastalarda düşük doz heparin, LMWH, veya bunlardan birisinin intermittan pnömatik kompresyon ile kombinasyon

yonu önerilmektedir. LMWH; DVT profilaksisinde, Avrupa ve Kanada'da iyi sonuçlarla bildirilmişse de, ABD'de pek iyi olmayan sonuçlarla yayınlanmıştır (20).

Yaptığımız çalışmada; tamamı yüksek risk taşıyan kontrol (n=40) ve LMWH kullanan (n=40) hastalarda, karşılaştırmalı olarak DVT araştırılmıştır. Profilakside LMWH'i tercih etmemizdeki nedenler: Kullanım kolaylığı (günde tek doz subkutan), laboratuvar takibi gerektirmemesi ve bu çalışma öncesi kullanımda herhangi bir kanama komplikasyonu görmememiz olarak sıralanabilir. DVT tanısında renkli doppler USG kullanım nedenlerimiz ise: Noninvaziv, kolay uygulanabilir, bacak bölgesi dahil tüm alt ekstremitte venlerinde yüksek sensitivite-doğruluğa sahip olması ve venografiye iyi bir alternatif olarak (yeni altın standart adıyla) gösterilmesidir (3).

LMWH kullanılan profilaksi grubumuzdaki 40 hastanın hiçbirinde; renkli doppler USG ile DVT tespit edilmemiştir. Birkaç yönden daha yüksek risk taşımaya rağmen, hiç profilaksi uygulanmayan kontrol grubumuzdaki 40 hastada da DVT saptanmaması çok çarpıcı bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Çok daha geniş bir hasta grubu ile belirlenmesi gereken Türkiye'ye ait genel cerrahi DVT insidansı, bizim çalışmamızın sonucuyla birlikte daha da önem kazanmıştır. Batı standartları gözetilerek yapılan profilaksi yaklaşımları, artık şüpheli olarak yorumlanabilir. Amacımız hiç

TABLO 8: GRUPLARIN RİSK SAYILARININ KARŞILAŞTIRILMASI (MANN-WHITNEY U TEST)

	Risk sayısı (mean ± SD)	Z	p
Kontrol	4.85 ± 1.29	3.66	< 0.00012
Profilaksi	3.75 ± 1.15		

profilaksi uygulanmamasını önermek değil, çok daha selektif davranıp, hasta ve ülke ekonomisine katkı sağlanabileceğine dikkat çekmektedir. Önerimizi güçlendirebilmek için; çalışmamızı devam ettirdiğimizi ve yüksek rakamlara ulaştığımızda daha kesin yorumlarda bulunabileceğimizi belirtmek isteriz.

KAYNAKLAR

1. Turpie AGG: *Venous thromboembolic disease: Consensus statements and management strategies. International symposium, programme and abstracts, p:8, 1993, Paris.*
2. Sandler DA et al: *Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: Are we detecting enough deep vein thrombosis? JR Soc Med. 1989, 82:203.*
3. Nicolaides AN: *Pathophysiology and assessment of chronic venous insufficiency in the lower limb. Drugs of Today. 1995, 31(suppl.E):7-19.*
4. Kakkar VV et al: *Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery. Lancet, July 1972, 15:101-106.*
5. *A multi unit controlled trial. Heparin versus dextran in the prevention of deep vein thrombosis. Lancet, July 1974, 20:118-120.*
6. Rosenberg IL et al: *Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low dose subcutaneous heparin or peroperative calf muscle stimulation. BMJ. 1975, 1:649-651.*
7. Kakkar VV et al: *Low molecular weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis. BMJ. 1982, 284:375-379.*
8. *The European Fraxiparin study group. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. Br J Surg, 1988, 75:1058-1063.*
9. Biegholdt M: *Descriptive analysis of the European Study. Seminars in thrombosis and haemostasis. 1989, 15(4):409-413.*
10. Lowe GDO: *Venous thromboembolism-Prohylaxis versus treatment. Oxford symposium series, 1991, 1-4.*
11. Prandoni P, Lensing AVW et al: *Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standart heparin in proximal deep vein thrombosis. The Lancet, 1992, 339:441-45.*
12. Leizorovicz A: *Meta-analysis of clinical trials of low molecular weight heparin in surgical patients. International symposium, Programme and abstracts, 1993;p:14 Paris.*
13. Baumgartner A, Jacot N, Moser G: *Prevention of postoperative deep vein thrombosis by one daily injection of low molecular weight heparin and dihydroergotamine. Vasa 1989;18(2):152-156.*
14. Caen JP: *A randomised double-blind study between a low molecular weight heparin Kabi 2165 and standart heparin in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery. A French multicenter trial. Throm and Haemos, 1988;59(2):216-220.*
15. Kakkar VV, Stringer MD, Hedges AR et al: *Fixed combinations of low molecular weight or unfractionated heparin plus dihydroergotamine in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. Am J Surg 1989;157(4):413-418.*
16. Verardi S, Cascion CU et al: *A multicentre study on LMW-heparin effectiveness in preventing postsurgical thrombosis. International Angiology 1988;7(3):19-24.*
17. Demirer S, Kutlay J ve ark.: *Karın cerrahisinde postoperatif DVT insidensi. Tromboz Bülteni 1994;2(3):39-40.*
18. Yayıoğlu A, Arıbal D, Tatlıoğlu E: *Venlerin anatomisi. Cerrahi damar hastalıkları, 1978;s:304-355.*
19. Kakkar VV: *Low-dose heparin in prevention of venous thromboembolism. Ratio nabe and results. Throm Diath Haemorrh. 1974;33:87-96.*
20. Epps CH: *Complications of the treatment of fractures and dislocations: General considerations. Complications in orthopaedic surgery. Vol. 1, chapter 1, 1995;p:21-27.*

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Gürsel R.SOYBİR
Kaptanpaşa Mah. Ziya Türkkan cad. Özümit B
Blok No:56
Okmeydanı 80250, İSTANBUL