

Alt Ekstremitte Derin Ven Trombozunda Medikal Tedavi: Retrospektif Çalışma

Ayhan UYSAL¹, Kadir Kaan ÖZSİN^{a2}, Rafet TOK², Suna AYDIN², Oktay BURMA³, Ali RAHMAN²

¹ Özel İstanbul Çamlıca Ömür Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İSTANBUL

² Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, ELAZIĞ

³ Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, GAZİANTEP

ÖZET

Amaç: Derin ven trombozu (DVT) zamanında teşhis edilip tedavi edilmediğinde ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanan bir hastalıktır. Deneyimlerimizi sunmak amacıyla kliniğimizde alt ekstremitte DVT nedeniyle tedavi edilen hastaları retrospektif olarak inceledik.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize 2002- 2006 tarihleri arasında alt ekstremitelerinde ağrı ve şişlik şikayeti ile başvuran 212 hastaya Wells skorlaması uygulandı. Wells skoru 2' nin üzerinde olan hastalara doppler ultrasonografi çekildi. Tromboz saptadıklarımız hospitalize edildi.

Bulgular: Tüm hastaların Wells skoru 2' nin üzerindeydi ve çekilen doppler ultrasonografi sonucunda 173 (%81.6) hastada DVT tespit edildi. Tromboz saptanan olguların 88'i kadın (%50.9), 85'i erkek (%49.1) olup ortalama yaş 48 idi. DVT oluşumunda 36 (%20.8) hastada belirli bir risk faktörü bulunamazken belirlenen risk faktörlerinden en sık olarak 28'inde (%16.2) obstetrik nedenler ve 28'inde (%16.2) immobilizasyon tespit edilmiştir. Olguların 88'ine (%50.9) standart heparin infüzyonu, 79'una (%45.7) ise günde 2 kez düşük molekül ağırlıklı heparin uygulandı. Massiv iliyak trombozlu 6 (%3.4) hastaya ise trombolitik tedavi verildi. Hastaların 4'ünde (%2.3) pulmoner emboli gelişti. Bu hastalardan 2'si massif pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi (%1.1).

Sonuç: Komplikasyonlarının önlenmesi açısından klinik olarak DVT düşünülen hastalarda doppler ultrasonografi ile tanı kesinleştirilmeli ve erken dönemde uygun tedavi başlanmalıdır. ©2008, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Derin ven trombozu, dopler ultrasonografi, heparin

ABSTRACT

Medical Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: Retrospective Study

Objective: Deep vein thrombosis (DVT) is an important cause of morbidity and mortality worldwide unless treated on time. This retrospective study aimed to share our experience with our colleagues regarding lower extremity DVT treatments in our hospital.

Materials and Methods: Between the years 2002-2006, 212 patients applied at our hospital as suffering from pain and swallow. Clinical signs and symptoms of DVT were classified according to the Wells scoring. If well score higher than 2, then patients got on doppler ultrasonography and thrombosis diagnosed patients were hospitalized.

Results: It was found that Wells score of all patients was above 2 and DVT was observed in 173 patients (81.6 %). 88 patients (50.9%) were females and of the 85 patients (49.1%) were males, and average age 48. It was also found that there was no risk factors for DVT in the 36 (20.8%) patients while diagnosed the most common risk factors for DVT were cause of obstetric (28 patients; 16.2%) and immobilization (28 patients; 16.2%). Standart heparin infusion was administered to 88 subjects (50.9%) while the remaining subjects (79) (45.7%) had a low molecular weight heparin twice a day. Six patients (3.4%) with massive iliac thrombosis got a thrombolytic therapy. Pulmonary embolus was developed in the 4 patients (2.3%) and two of them died due to massive pulmonary emboli (1.1%).

Conclusion: These data indicate that it is necessary early suitable treatment of DVT to prevent its complications after a definitive detection of DVT with a doppler ultrasonography. ©2008, Fırat University, Medical Faculty

Key words: Deep vein thrombosis, doppler ultrasonography, heparin

Derin ven trombozu (DVT), alt ekstremitte venlerinde gelişen trombüslerle onun dallarında yarattığı tıkanıklık ve kan akımındaki kesintileri ifade etmektedir (1). DVT zamanında teşhis edilip tedavi edilmediğinde ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır (2).

Kadın ve erkek popülasyonda hemen hemen aynı sıklıkta görülen DVT'nin en ciddi komplikasyonu pulmoner tromboemboli (PTE) olup her yaşta görülmekle birlikte genellikle 40 yaşın üzerinde daha siktir. Kadın ve erkek popü-

lasyonda ise hemen hemen aynı sıklıkta görülmektedir (3). Ciddi klinik sekellere neden olan DVT insidansı 1/1000 olmakla birlikte yaşla artış gösterdiği de tespit edilmiştir (4,5). DVT tanısı büyük önem arz etmektedir. DVT' nin belirti ve bulguları nonspesifik olup tanı için spesifik ve objektif testleri gerektirmektedir (6).

DVT'nin tanısı konulduktan sonra hızla tedavisine geçilmelidir. DVT'nin standart tedavisi trombüs gelişimi ve embolizasyonunun önlenmesine yöneliktir (7). Akut DVT' de

^a Yazışma Adresi: Dr. Kadir Kaan Özsin, Fırat üniversitesi Tıp fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ

Tel: +90 424 237 00 00

e-mail: kaanozsins@yahoo.com

* Makale Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği' nin 01-05 Kasım 2006 tarihleri arasında Antalya/Belek' de düzenlemiş olduğu 9. Ulusal Kongresi' nde sunulmuştur.

ilk etapta yapılacak olan tedavi istirahat ile birlikte intravenöz ya da düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), analjezikler ve sonrasında warfarindir (8). DVT' nin başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için venöz akımın düzelmesi ile beraber akut semptomlarda rahatlama sağlanması, yeni oluşacak pıhtıların ve aynı zamanda PTE' nin önlenmesinin yanında, venöz valvüler fonksiyonlarında sürdürülmesi gerekmektedir. Çünkü başarılı ve yeterli tedavi edilmediği takdirde valvüler yetmezlik hatta daha da ilerleyerek post trombotik sendroma neden olabilir (9).

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2002- Ocak 2006 tarihleri arasında Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği' nde tedavi edilen 173 alt ekstremitte derin ven trombozlu olgu retrospektif olarak değerlendirildi. DVT tanısıyla yatırılan hastaların kayıtları incelenerek Wells skorları belirlendi (10) (Tablo 1). Doppler ultrasonografi (DUS) ile DVT tanıları kesinleştirilmiş olan bu hastaların

Tablo 1. Wells Skorlaması

Klinik Parametre	Skor
Aktif kanser	1
Paralizi, parezi veya alt ekstremitte immobilizasyonu	1
Yakın zamanda 3 günden fazla yatak istirahati veya 12 hafta içinde genel veya lokal anestezi eşliğinde major cerrahi	1
Derin venöz sistem dağılımı boyunca lokalize hassasiyet	1
Tümden bacak şişmesi	1
Asemptomatik bacağına göre 3 cm'den fazla bacak şişmesi (tibia tuberositesinden 10 cm aşağıda)	1
Semptomatik bacakta gode bırakan ödem	1
Kollateral non-variköz yüzeysel venler	1
Önceden geçirilmiş DVT	1
Alternatif teşhis	-2
Skor < 2	DVT olası değil
Skor 2 ≤	DVT olası

Tablo 2. Derin Ven Trombozunda Etiyolojik Risk Faktörleri

Risk faktörü	Sayı	%
İmmobilizasyon	28	16,2
Obstetrik Nedenler	28	16,2
Cerrahi Girişimler	17	9,8
Geçirilmiş DVT	16	9,2
Malignite	14	8,2
Behçet Hastalığı	12	6,9
Kardiyak Nedenler	9	5,2
Trombofili	8	4,6
Oral Kontraseptif	5	2,9
Tespit Edilemeyen	36	20,8

Tablo 3. DVT Lokalizasyonları

Lokalizasyon	Sayı	%
İliyak ven	55	31,8
Femoral ven	72	41,6
Popliteal ven ve distali	46	26,6

Olguların 88'ine (%50.9) 5000 Ü bolus ve saatte 1000-1250 Ü intravenöz standart heparin infüzyonu uygulandığı görüldü. Hastaların 79'una (%45.7) ise kiloya göre günde 2 kez DMAH subkutan olarak uygulanmış. Massiv iliyak trombozlu 6 (%3.4) hastada ise streptokinaz IV yolla 250.000 IU serum fizyolojik içinde 30 dakikada verilir, saatte 1.000.00 IU olarak 24 saat süreyle devam edilmiş. Trombolitik tedavinin bitiminden sonra da standart heparin infüzyonu ile tedavi

demografik özellikleri, tanı yöntemleri, tedavi seçenekleri, süreleri ve tedavi sonrası takipleri retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR

DVT saptanan hastaların 88'i kadın (%50.9), 85'i erkek (%49.1) olup ortalama yaş 48 (18-95) idi. Geliş şikayeti olarak 141 (%81.5) hastada ağrı, şişlik ve kızarıklık beraber bulunurken, Homans testi 125 (%72.5) olguda pozitif. DVT oluşumunda 36 (%20.8) hastada belirli bir risk faktörü tespit edilemezken belirlenen risk faktörlerinden en sık olarak 28 (%16.2) hastada obstetrik nedenler, 28'inde (%16.2) immobilizasyon, 17'sinde (%9.8) geçirilmiş büyük cerrahi girişimler, 16'sında (%9.2) geçirilmiş DVT bulunmuştur (Tablo 2). Yapılan DUS sonucunda olguların 108'inde (%62.4) sol alt ekstremitte, 65'inde (%37.6) sağ alt ekstremitte tromboz mevcuttu. Hastaların 72'inde (%41.6) femoral vende, 55'inde (%31.8) iliyak vende, 46'sında (%26.6) popliteal ven ve distalinde DVT tespit edildi (Tablo 3).

sürdürülmüş (Tablo 4). DMAH ve standart heparin teda-visi en az 7 gün süreyle uygulanmış.

Tablo 4. Tedavi Yöntemleri

Tedavi	Sayı	%
Standart Heparin infüzyonu	88	50,9
Standart Heparin infüzyonu +Trombolitik	6	3,4
Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	79	45,7

Yedi gün süreyle immobilizasyon uygulanan tüm hastaların sadece 4'ünde (%2.3) pulmoner emboli geliştiği görüldü. Pulmoner emboli gelişen hastaların 2'si trombolitik tedavi alan gruptayken diğerleri standart heparin ve DMAH uygulanan hastalardı. Bu hastaların tümünde iliyak vende tromboz vardı. Bu hastalardan 2'si massif pulmoner emboli nedeniyle kaybedilirken (%1.15), diğer 2'sine vena kava filtresi konuldu. Sadece standart heparin tedavisi alan 2 (%2.3) hastada ekimoz, epistaksis ve hematüri gibi minör kanama tespit edildi.

Ekstremitedeki şişliklerin takibi için uylukta patellanın 20 cm yukarısından, bacakta tuberositas tibianın 10 cm altından günlük çap ölçümleri yapılmış. Tüm hastalar semptom ve klinik bulgularında belirgin düzelme olduğunda elastik kompresyon çorabı uygulanarak mobilize edilmiş. Hastalar International Normalized Ratio (INR) değeri 2-3 arasında olacak şekilde warfarin sodyum ile taburcu edilmiş, oral antikoagulan kullanılmayan olgularda ise tedaviyuzun etkili DMAH ile sürdürülmüş. İdame tedavileri en az 3 ay süreyle

uygulanırken, risk faktörleri devam eden hastaların tedavisi en az 1 yıla uzatılmış.

TARTIŞMA

Tedavi edilmeyen alt ekstremitte DVT lerin yaklaşık %20 sinde PTE gelişir ve bu PTE'lerin %10-20'si fatal seyredir. DVT'de esas olay şüphelenmektir. Tanı amacıyla Wells ve ark tarafından geliştirilen Wells skorlaması olarak adlandırılan DVT pretest olasılık skorlaması kullanılmaktadır (10). Wells ve arkadaşlarının 1997 yılında DVT olma olasılığını düşük, orta derece ve yüksek derece olarak ayırdıkları bir çalışmada düşük olasılık grubunun sadece %3'ünde pozitif bulgulara rastlarken orta derece grupta %17, yüksek derece grupta %75 hastada DVT için pozitif bulgu saptamışlardır (11). Yaptıkları başka bir çalışmada ise DVT ön tanısı alan hastaları uygulanan bu pretest ile DVT olasılığı olanlarla olasılığı olmayanlar olarak ayırmışlar ve olasılığı bulunmayanların sadece %5.5'inde DVT tespit edilirken DVT olasılığı saptananlarda bu oran %27.9 olarak bulunmuştur (10). Literatürlerde Wells skorlamasının ardından hastalara uygulanan D-dimer ve DUS ile DVT tanısı konmuştur. Venöz USG nin proksimal DVT için sensitivitesi %97 iken baldır venleri için %73' dür ve asemptomatik hastalarda baldır venleri için yetersiz kalabilir (12-14). Belirli aralıklarla yapılan kompresyon DUS, tüm bacak ve baldır venlerinin görüntülenmesine izin verir (15). Bizim serimizde DVT tespit edilen hastaların %73.4'ünde proksimal venlerde (iliyak ve femoral) tromboz görülmüştür. Wells skorumuzdaki yüksek DVT tespit oranımızın bir sebebi de çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğunda proksimal ven trombozu bulunması olabilir. D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir. Normal değerler venöz tromboembolizmi ekarte ettirir (16).

Standart heparin ve DMAH ve heparini takiben warfarin ile antikoagülasyon akut DVT' de standart tedavi yöntemidir. Standart heparin mevcut trombüsün progresyonunu ve rekürren trombozu engelleyerek pulmoner tromboemboli insidansını düşürür (17). Ancak intrinsek trombolitik aktivitesi bulunmadığından oluşmuş trombüse etki etmez. Ayrıca yapılan çalışmalarda kapak fonksiyonlarının korunması ve posttrombotik sendromun önlenmesi standart heparin ile sağlamadığı gösterilmiştir (18,19).

Standart heparinizasyon sıkı takip gerektirmektedir İlk 24 saatte her 6 saatte aPTT bakılması ve bunun normalin 1.5-2.5 düzeyinde tutulması önerilmektedir (20). Heparin bağımlı trombositopeni gelişimini görebilmek amacıyla 3. ve 5. günlerde trombosit sayısı bakılmalıdır (7). Hull metodunda 5.000 Ü bolus standart heparin verildikten sonra 24 saatte total doz 30.000 Ü olacak şekilde 5-7 gün süreyle heparin infüzyonu uygulanmaktadır (21). Rasche metodunda ise 80 Ü/kg bolus yapıldıktan sonra saatte 18 Ü/kg olarak 24 saat infüzyon uygulanır (22). Heparin tedavisiyle birlikte warfarin tedavisinin başlanması hastanede kalma süresini azaltır. Warfarinin teröpotik düzeyi INR 2-3 arasında tutularak sağlanabilir (20).

DMAH'lar uzun yarılanma ömürleri, yüksek biyoyararlanımları, sıkı takip gerektirmemeleri, kanama ve osteoporozis gibi yan etkilerinin daha az olması ve subkutan uygulanabilmeleri nedeniyle venöz tromboembolizm olaylarında tercih edilir olmuşlardır (20,23,24). Dozaj vücut ağırlığına göre ayarlanır ve monitörizasyona ihtiyaç duyulmaksızın subkutan uygulanım kolaylığı ile özellikle evde izlenebilecek olgularda büyük kolaylık sağlar. Ayrıca uzun

etkili olmaları nedeniyle günde 1-2 kez uygulanım ile istenen etki sağlanabilir (25,26). DMAH'ların antikoagülan etkileri antifaktör Xa / anti IIa aktivite oranlarına göre farklılıklar gösterir (27). Monitörizasyona ihtiyaç olduğunda antifaktör Xa seviyeleriyle takip edilir ve terapötik düzey subkutan uygulamadan 4 saat sonra günde tek doz uygulananlar için 0.6-1.0 U/ml, iki kez uygulananlar içinse 1.0-2.0 U/ml olmalıdır (28). Biz de kliniğimizde yaklaşık 2 yıldır DMAH preparatlarını öncelikli olarak tercih etmekteyiz. Yayınlanan metaanalizlerde monitörize edilmemiş sabit dozda subkutan uygulanan DMAH'ların, doz ayarlamalı standart heparinler kadar güvenli ve etkili olduğu vurgulanmaktadır (24). Aynı şekilde DMAH uyguladığımız hastalarda kanama tespit edilmediği, semptom ve klinik bulgularda yeterli gerileme sağlandığı görüldü.

Trombolitik tedavi ancak phlegmasia cerulea dolens gibi yaşamı tehdit eden ciddi ekstremitte iskemisi varlığında tercih edilebilir (24). Bizim serimizde tedavi seçeneği olarak sadece massiv iliyak ven trombozu 6 (%3.4) hastamızda sistemik trombolitik tedavi uygulandı. Sistemik trombolizis ile ancak %45 oranlarında bir lizis sağlanmakta iken, son zamanlarda yaygınlaşmaya başlayan kataterle direkt tromboze ven içerisine trombolitik ajanın verilmesiyle %80'e varan başarı oranları elde edilmektedir (29). Böyle durumlarda trombolitik kontrendike ise cerrahi trombektomi uygulanabilir (24). Bu makale medikal seçenekleri içerdiği için cerrahi trombektomiye alınan hastalar değerlendirilmeye alınmamıştır. Ancak günümüzde intraoperatif floroskopi, geliştirilmiş venöz trombektomi kateterleri ile infrainguinal trombektomi tekniklerin kombine uygulanmasıyla cerrahi trombektomi %88 gibi yüksek başarı oranlarına ulaşabilmiştir (30).

Antikoagülan tedavi altındaki hastalarda PE gelişimi 12 günde %4.8 olarak bildirilmiştir (31). Bizim çalışmamızda bu oran %2.3 olarak bulunmuştur. Bu hastalardan 2'i pulmoner emboli sonucu gelişen ani arrest sonucu kaybedilmiştir. Daha hafif seyreden 2 hastada ise PE rekürrensini önlemek için VCI filtresi yerleştirilmiştir.

Antikoagülan tedavi süresi en az 3 ay olmalıdır (7,32). Geçici risk faktörlerine sahip olan hastalarda 3 aylık tedavi yeterlidir. Kearon ve ark. idiopatik venöz tromboembolisi olanlarda tedavinin en az 6-12 ay sürdürülmesini önermektedir (33). Literatüre paralel olarak bizim uygulamamızda idame tedavileri en az 3 ay süreyle uygulanırken, risk faktörleri devam eden hastalarda tedaviye en az 1 yıl devam edilmektedir.

Sonuç olarak DVT etkin bir şekilde tedavi edildiği taktirde erken dönemde PTE, venöz tromboz ve sekonder arteriyel tıkanmayı önlediği, geç dönemde ise posttromboflebitik sendrom, kronik venöz yetmezlik gibi komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.

Klinik olarak DVT ön tanısı alan hastalarda Wells skorlaması uygulanabilir ve erken dönemde uygun tedavinin başlanması için DUS ile tanı kesinleştirilmelidir. Ancak klinik bulgular kesinlikle akut DVT'yi düşündürüyorsa tedaviye en kısa zamanda başlanmalıdır. Ciddi komplikasyonlarının ve özellikle PTE'nin önlenmesi açısından DVT'nin erken tanı ve etkin tedavisi önemlidir. Bu nedenle etyolojik olarak geniş bir spektruma sahip olan DVT'nin tüm kliniklerce tanınması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *J Thromb Haemost* 2000; 83: 657-660.
2. Brill-Edwards P, Lee A. D-Dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 1999; 82: 688-694.
3. Bilkay Ö, Çağırıcı U, Engin Ç. Derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli. Duran E (editör). *Kalp ve Damar Cerrahisi*. 1. Baskı, İstanbul: Çapa Tıp Kitapevi, 2004: 863-878.
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *J Thromb Haemost* 2001; 86: 452-463.
5. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN ve ark. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
6. Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem* 2004; 50: 1136-1147.
7. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119:176-193.
8. LaPorte D, Farber S, Sorin S, et al. When deep venous thrombosis fails to respond to therapy. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16:246-250.
9. Blum A, Roche EA. Endovascular management of acute deep vein thrombosis. *J Med*. 2005; 118: 31-36.
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M ve ark. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-1235.
11. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-1798.
12. Kassai B, Boissel JP, Cucherat M, et al. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. *J Thromb Haemost* 2004; 91: 655-666.
13. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044-1049.
14. Kearon C, Julian JA, Newman TE, et al. Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:663-677.
15. Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, et al. Practical diagnostic management of the patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med* 2002; 113: 630-635.
16. Beyer J, Schellong S. Deep vein thrombosis: Current diagnostic strategy. *Eur J Inter Med*. 2005: 238-246.
17. Ziegler S, Schillinger M, Maca TH, Minar E. Postthrombotic syndrome after primary event of deep venous thrombosis 10 to 20 years ago. *Thromb Res*. 2001; 101: 23-33.
18. Elliot MS, Immelman EJ, Jeffery P, et al. A comparative randomized trial of heparin versus streptokinase in the treatment of acute proximal venous thrombosis: an interim report of a prospective trial. *Br J Surg*.1979; 66: 838-843.
19. Arnesen H, Hiseth A, Ly B. Streptokinase or heparin in the treatment of deep vein thrombosis: follow-up results of a prospective study. *Acta Med Scand*. 1982; 211: 65-68.
20. Merli G. Anticoagulants in the treatment of deep vein thrombosis. *Am J Med*. 2005; 118: 13-20.
21. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1589-1595.
22. Rasche RA, Reilly BM, Gudry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "Standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-881.
23. Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis: an updated meta-analysis. *Drugs* 1996; 52: 30-37.
24. McRae SJ, Ginsberg JS. Initial treatment of venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 110: 3-9.
25. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins: a meta analysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 601-607.
26. Hull RD, Raskob GE, Pineo, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-982.
27. Weitz JI. Low molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.
28. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: 64-94.
29. Comerota AJ, Chahwan S. Thrombolytic therapy for Acute Venous Thrombosis. In: Bergan JJ (Editor). *The Vein Book*. USA, Elsevier academic Pres, 2007: 455-464.
30. Comerota AJ, Gale SS. Operative venous thrombectomy. In: Bergan JJ (Editor). *The Vein Book*. USA, Elsevier academic Pres, 2007: 405-416.
31. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group*. *N Engl J Med*. 1998; 338: 409-415.
32. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulation therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 1995; 74: 606-611.
33. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy for long term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2003; 349: 631-639.

Kabul Tarihi: 28.06.2007