

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (Enoksaparin) İle Proksimal Derin Ven Trombozu Tedavisi (erken sonuçlarımız)

TREATMENT OF PROXIMAL DEEP VENOUS THROMBOSIS WITH LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN (ENOXAPARIN)(early results)

Dr.Mehmet KURTOĞLU, Dr.Kemal DOLAY, Dr.Recep GÜLOĞLU,
Dr.Cemalettin ERTEKİN, Dr.Ahmet NECEFLİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD ve Travma ve Acil Cerrahi Birimi,
İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Derin ven trombozu tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek.

Durum Değerlendirmesi: Heparin ve oral antikoagülan ile tedaviye rağmen derin ven trombozlu hastalarda ölümlü sonuçlanabilen pulmoner emboli (PE) ve tekrarlayan derin ven trombozuna (DVT) bağlı kronik venöz yetmezlik gelişebilmektedir. Ayrıca yüksek doz heparin ve oral antikoagülan tedavi major kanamaya ve nadir olarak şiddetli trombositopeniye sebep olmaktadır. Son yıllarda DVT tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) önerilmektedir.

Yöntem: Ekim 1996 ve Nisan 1998 tarihleri arasında kliniğimizde, DVT tanısıyla tedavi gören 100 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların tamamında dupleks sonografi ile tanı konuldu. Enoksaparin 2mg/kg/gün (200 unite anti-factor Xa) iki doz halinde subkutan olarak başlandı ve 5 gün devam edildi. Tedavinin 2.günü warfarin 2x10 mg dozunda başlandı ve 3 ay boyunca, INR 2.5-3 olacak şekilde devam edildi. PE ve kanama komplikasyonu açısından hastalar takip edildi. Her hastada antitrombin-III (AT-III), protein C, protein S, aminokardiolipin antikorları (ACA) bakıldı. Hastalar diz altı varis çorabı ile taburcu edildi ve 10 günde bir INR bakıldı.

Çıkarımlar: Kırksekizi (%48) erkek, 52'si (%52) kadın olan hastaların yaş ortalaması 51 dir (değişim;16-82). Trombüs 89 hastada (%89) iliofemoropopliteal yerleşimli, 11 hastada (%11) popliteal yerleşimliydi. AT-III 11 vakada, Protein C 13 vakada düşük saptandı. Phlegmasia cerulæ dolens'li bir hastada venöz tromboemboliktomiye rağmen sınırlı amputasyon gerekti. Bir hafta sonraki kontrol duplekste hiçbir olguda trombüs uzaması görülmedi, 17 hastada trombüs küçülmesi gösterildi. Biri dışında, hastalar klinik iyileşme gösterdi. Enoksaparine bağlı kanama gözlenmedi ancak, 5 (%5) hastada warfarine bağlı kanama gözlemlendi. İki (%2) hastada pulmoner emboli gelişti. Dilate kardiyomiyopatili bir hasta kaybedildi.

Sonuçlar: DVT tedavisinde DMAH olan enoksaparinin günlük laboratuvar takibi gerektirmeden güvenle kullanılabileceğini, kolay uygulanabilen ve etkili bir yöntem olduğunu düşünmüyoruz.

Anahtar kelimeler: Derin ven trombozu, düşük molekül ağırlıklı heparinler, enoksaparin

SUMMARY

The aim of the study is to evaluate the efficacy and safety of low molecular weight heparin (LMWH) in the initial treatment of deep venous thrombosis. Despite heparin and oral anticoagulant therapy, pulmonary embolism (PE) which can result in death and chronic venous insufficiency as a result of

recurrent deep venous thrombosis (DVT) can develop in patients with DVT. Furthermore, high dose unfractionated heparin (UFH) and oral anticoagulant therapy causes major bleeding and rarely, severe thrombocytopenia. Recently, many studies suggested the use of LMWH in the treatment of DVT. One hundred patients with DVT were included in this study between October 1996 and April 1998. The diagnoses were established by means of duplex sonography. Enoxaparin was initiated with a dose of 2 mg/kg/day (200 anti-factor Xa units) subcutaneously divided equally into two injections and was continued 5 days. On the second day of the treatment, warfarin sodium was initiated with a dose of 10 mg, twice a day and was continued three months so that the INR would be 2.5-3. The patients were examined daily for symptoms and signs of PE and bleeding. Anti-thrombin III (AT-III), protein C, protein S, antitardiolipin antibodies (ACA) were assessed in every patient. Patients were released from the hospital using elastic socks covering below the knee and INR assays were performed every ten days. Forty-eight (48%) of the patients were male, 52 (52%) of them were female and the mean age was 51 (range;16-82). The thrombus was located in iliofemoral or iliofemoropopliteal veins in 89 (89%) patients and solely in the popliteal vein in 11 (11%) patients. AT-III was found to be low in 11 cases, Protein C in 13 cases. Despite venous thromboembolism, limited amputation was necessary in one patient with phlegmia cerulae dolens. No thrombus extension was detected in control duplex sonography performed at 7th day and thrombus regression was detected in 17 patients. All patients except 1 improved clinically. No bleeding due to enoxaparin was seen, however bleeding due to warfarin was observed in 5 (5%) patients. Non-fatal PE developed in 2 (2%) patients. One patient with dilated cardiomyopathy died. We believe that the use of LMWH (enoxaparin) in the treatment of DVT does not require daily laboratory monitoring and it is easy to administer, safe and efficient.

Keywords: Deep venous thrombosis, low molecular weight heparins, enoxaparin

Proksimal derin ven trombozu, popliteal venden vena kavaya kadar olan bölgeyi veya subklavian veni tutan venöz trombozlardır. Yalnızca krus venlerini veya pelvik venleri tutan trombozlar bu tanımın dışında kalır. Krus venlerini tutan trombozlar, popliteal vene uzamadıkça asemptomatiktir, emboli yapmazlar ve çoğu kendiliğinden kaybolurlar. Bu gerçek, aynı zamanda pelvik venler için de geçerlidir. Bu nedenle krusa ait trombozlar takip edilmeli, popliteal vene uzarsa klasik olarak tedavi edilmelidir (1).

Derin ven trombozunun genel kabul görmüş tedavisi klasik (unfraksiyone) heparinle başlamak (5-10 gün) ve uzun süreli (3 ay) oral antikoagülan ile devam etmektir (2,3). Bu tedaviye rağmen derin ven trombozlu hastalarda ölümle sonuçlanabilen pulmoner emboli ve tekrarlayan DVT'ye bağlı kronik venöz yetmezlik gibi major komplikasyonlar gelişebilmektedir. Ayrıca yüksek doz unfraksiyone heparin (UFH) ve oral antikoagülan tedavi major kanamaya (%5-10) ve nadir olarak şiddetli trombositopeniye (%0.3-1) sebep olmaktadır (4). İntravenöz kontinü veya aralıklı olarak uygulanan UFH dozunun ayarlanması için günlük aPTT gerekmektedir (5). Bu nedenlerle DVT tedavisinde yeni yaklaşımlar araştırılmıştır. Venöz tromboemboli açısından yüksek riskli hastalarda DMAH profilaksisi ile UFH'e oranla

daha iyi sonuçlar alınması, DMAH'lerin DVT tedavisinde de kullanımını gündeme getirmiştir. Son yıllarda yapılan randomize çalışmalarda, DMAH'in DVT tedavisinde, en az UFH kadar etkili olduğu, bunun yanında kullanımının kolay, kanama komplikasyonunun daha az olduğu ve günlük laboratuvar takibi gerektirmeden güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir (2,4,5,6,7).

Bu çalışmada, DVT başlangıç tedavisinde DMAH olan enoksaparin kullanımının etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ekim 1996 ve Nisan 1998 tarihleri arasında Acil Cerrahi Kliniğimizde DVT tanısıyla tedavi gören 100 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların tamamında dupleks sonografi ile DVT tanısı konuldu, iki taraflı uyluk ve krus çapları ölçüldü. Dupleks ile her iki iliak venden başlanarak popliteal vene kadar bakıldı, trifukasyon venleri kontrol edildi. Duplekste ven içinde trombüs görülmesi veya kompresyonla venin kollabe olmaması DVT tanısı koyduran kriterlerdi. Ayrıca başvuru anında olası PE'yi atlamamak için klinik muayene yapıldı ve akciğer grafisi çekildi. Başvuru anında PE mevcut olan, aktif kanaması olan veya aktif peptik ülser hastalığı olan, başvurudan 48 saat önce UFH başlanmış hastalar çalışma

dışında bırakıldı. Olgularda predispozan faktörler araştırıldı. Enoksaparin (Clexan; Eczacıbaşı, Rhone-Poulenc) toplam kilogram başına 200 ünite (International Factor Xa Inhibitory Units) iki eşit doza bölünerek subkutan olarak başlandı ve 5 gün devam edildi. Tedavinin 2.günü warfarin (Coumadin) 2x10 mg dozunda başlandı ve 3 ay boyunca, INR (International Normalised Ratio) 2.5-3 olacak şekilde devam edildi. Hastaların yapılan günlük muayenesinde: Klinik olarak DVT'nun değişimi, PE ve kanama (hematom, hematüri, gastrointestinal kanama vb.) komplikasyonları araştırıldı. Hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayımları yapılarak kanama ve trombositopeni araştırıldı. DMAH için laboratuvar monitorizasyonu yapılmadı. Rutin olarak her hastada AT-III, protein C, protein S, antikardiolipin antikorları (ACA-IgG ve ACA-IgM), fibrinojen, sedimentasyon bakıldı. Hastalar diz altı varis çorabı ile taburcu edildi ve 10 günde bir INR tekrarlandı. Tedavinin 7.gününde dupleks sonografi tekrarlanarak trombüs gerilemesi veya trombüs uzaması araştırıldı. Klinik olarak PE şüphelenilen hastalarda akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Hastalar ayda bir kontrole çağrılarak ödem, yara ve ağrı gibi şikayetler araştırıldı, kontrol duplekste trombüs rekanalizasyonu ve valvüler yetersizlik araştırıldı.

BULGULAR

Kırkssekiz (%48) erkek, 52 (%52) kadın olan hastaların yaş ortalaması 51 di (değişim:16-82). Şikayetlerin başlamasından tedaviye kadar geçen süre ortalama 4 gündü (1-9 gün). Trombüs 89 hastada (%89) iliofemoropopliteal yerleşimli, 11 hastada (%11) popliteal yerleşimliydi. DVT

TABLO 1: HASTALARIN DAĞILIMI

Hasta sayısı	100	%100
erkek	48	%48
kadın	52	%52
Yaş ortalaması	51	(16-82)
Tedaviye başlama süresi ort.	4 gün	(1-9)
Trombüs yeri		
ileofemoropopliteal	89	%89
Popliteal	11	%11
Ünilateral DVT	99	
Bilateral DVT	1	
Takip süresi ort.	6 ay	(2-12)

1 hastada bilateral, 99 hastada unilateraldi (Tablo 1). Predispozan faktör olarak hastalarda geçirilmiş ameliyat, obezite, kanser, DVT hikayesi, gebelik, kalp yetmezliği, varis, doğum ve travma saptandı (Tablo 2). AT-III 11(%11) vakada düşük, protein C 13 (%13) vakada düşük saptandı. Protein S vakaların tümünde normaldi. ACA-IgG ve ACA-IgM vakaların tümünde normaldi. Hastaların ilk başvurularında ekstremitte çap farkları ortalama 4.8 cm, 7.günde 3cm idi. Bir hastada antikoagülan tedaviye rağmen venöz tromboembektomi gerekti. Bu vaka phlegmasia cerula dolens tanısı konulan genç bir hasta idi ve şikayetinin dördüncü gününde kliniğimize başvurmuştu. Cerrahi tedaviye de cevap vermedi ve amputasyonla sonuçlandı. Bir hafta sonraki kontrol duplekste hiçbir olguda trombüs uzaması görülmedi, 17 (%17) hastada ise trombüs küçülmesi gösterildi. Enoksaparine bağlı kanama gözlenmedi, ancak 5 (%5) hastada warfarine bağlı kanama gözlendi. Bir (%1) hastada amputasyon gerekti, 2 (%2) hastada pulmoner emboli gelişti. Dilate kardiyomiyopati bir hasta kaybedildi. Altı aylık (2-12 ay) ortalama takip süresince DVT nüksü gözlenmedi, hastaların hepsinde hafif ödem kalıcı oldu. On vakada ekstremitte çap farkı 2cm üzerindeydi (ciddi ödem). Mortalite oranı %1 olarak saptandı (Tablo 3).

TARTIŞMA

1930'lara kadar DVT'li hastalar yatak istirahati, bacak elevasyonu ve elastik bandaj ile tedavi edilirken, 1940'larda heparin devreye girmiş ve ölümcül pulmoner emboli komplikasyonlarının azaldığı gösterildikten sonra, heparin DVT tedavisindeki yerini almıştır (1,8). DVT'nin klasik tedavisinde intravenöz kontinü heparinle başlanılır (5-10 gün) ve oral antikoagülana geçilerek 3 ay boyunca devam edilir (9,10,11,12). Hayvan deneylerinde ve çeşitli çalışmalarda başlangıç heparin tedavisinin, DVT hastalarında tek başına

TABLO 2: PREDISPOZAN FAKTÖRLER

Geçirilmiş ameliyat	23	%23
Şişmanlık	2	%12
Kanser	5	%5
Geçirilmiş DVT	5	%5
Gebelik	6	%6
Kalp yetmezliği	4	%4
Varis	2	%2
Doğum	1	%1
Travma	1	%1

oral antikoagülan tedaviden dana düşük oranda venöz tromboemboli nüksüne sebep olduğu gösterilmesinden sonra yukarıdaki tedavi genel kabul görmüştür (13,14). Önceleri heparin tedavisi uzun tutulurken, bu süresinin uzatılmasının fayda sağlamadığı ve bu sürenin 5 güne kadar indirilmesinin tedaviyi riske etmeyeceği ve maddi külfeti de azaltacağı son çalışmalarda bildirilmiştir (15,16,17). Bu tedaviye rağmen DVT'lu hastalarda %5-10 oranında nüks VTE gelişmekte, tedaviden aylar sonra pulmoner emboliye bağlı ölümler görülmekte ve tekrarlayan DVT'ye bağlı kronik venöz yetmezlik gelişebilmektedir. Ayrıca yüksek doz heparin ve oral antikoagülan tedavi %10'lara varan oranda major kanamaya ve nadir olarak şiddetli trombositopeniye sebep olmaktadır (4).

Son yıllarda ortalama moleküler ağırlığı 12 000-16 000 dalton olan klasik heparinin depolimerizasyonu ile ortalama moleküler ağırlığı 4 000-6 000 dalton olan DMAH elde edilmiştir. Farmakolojik çalışmalarda subkutan uygulanan DMAH'in biyoyaralanımının çok yüksek (%100'e yakın) ve yarılanma ömrünün heparinden daha uzun olduğu gösterilmiştir (18,19,20,21,22).

TABLO 3: KOMPLİKASYONLAR

Kanama (coumadine bağlı)	5	%5
Pulmoner emboli	2	%2
Amputasyon	1	%1
Hafif ödem	100	%100
Ciddi ödem	10	%10
Nüks DVT	0	
Mortalite	1	%1

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda DMAH'lerin antitrombotik etkisinin heparine eşdeğer veya daha fazla olduğu ve kanama riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (23,24,25,26). Çok sayıda randomize çalışmada, VTE profilaksisinde DMAH'lerin heparine oranla daha iyi sonuçlar sağladığı gösterilmiş (27) ve DMAH'lerin DVT tedavisinde de kullanımını gündeme getirmiştir. Son yıllarda yapılan randomize çalışmalarda, DMAH'in DVT tedavisinde, en az heparin kadar etkili olduğu, bunun yanında kullanımının kolay, kanama komplikasyonunun daha az olduğu ve günlük laboratuvar takibi gerektirmeden güvenle kullanılabilmesi bildirilmiştir (2,4,5,6,7). Bu nedenle çalışmamızda, DVT başlangıç tedavisi için DMAH olan enoksaparin tercih

edilmiş ve UFH ile randomize edilmemiştir.

DVT fizyopatolojisinden 3 faktör sorumludur (Virchow triadı): Staz; endotel hasarı; hiperkoagulabilite (1,28). Endotel hasarı ve buna bağlı trombüs gelişmesi günümüzde en geçerli DVT nedenidir (28). Hiperkoagulabilite ancak plasma koagülasyon aktivitesinin artması ile gösterilebilir. Normal şartlarda pıhtılaşmayı sağlayan her mekanizmanın tersine çalışan bir kontrol mekanizması vardır ve buna antikoagülan mekanizma denir. Antikoagülan mekanizmadan sorumlu proteinler; protein C, protein S, C1 inhibitör, α 1 proteaz inhibitör, TFPI, heparin kofaktör II ve antitrombin III'tür. Bunlardan AT-III, protein C ve protein S eksikliğinin tromboemboli riskini arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1,28). Çalışmamızda, AT-III 11 hastada ve protein C 13 hastada düşük saptanmıştır. Bu hastalara durumları açıklanmış, ileriki dönemlerde nüks DVT görülme riskinin yüksek olduğu ve bu açıdan dikkatli olmaları gerektiği, hatta ömür boyu DVT profilaksisi yapılabileceği bildirilmiştir. Hastalar daha ileri değerlendirme ve tetkik için Dahiliye Hematoloji Kliniğine gönderilmiştir.

DVT tespitinde çeşitli diagnostik metodlar kullanılmaktadır. Fibrinojen uptake test, pletismografi, dupleks sonografi, termografi, kontrast venografi ve manyetik rezonans venografi belli başlılarıdır. Bunlardan kontrast venografi, özellikle asemptomatik DVT teşhisinde "Altın Standarttır". Ancak, zaman alan, pahalı ve birkaç kez tekrarlanması önerilmeyen invaziv bir yöntemdir. Dupleks sonografi ise semptomatik proksimal DVT tanısında kontrast venografiye eşdeğerdir. Ayrıca, invaziv değil, poliklinik şartlarında yapılabilir ve günlük tekrarlanabilir (1,29). Bu nedenle çalışmamızda, DVT tanı ve takibinde tanı yöntemi olarak dupleks sonografi kullanılmıştır.

DVT tedavisinde kullanılan trombolitik tedavi ve cerrahi trombektomi gibi yöntemlerin sonuçları antikoagülan tedavi ile sistematik bir şekilde karşılaştırılmamıştır (1). Trombolitik tedavinin rutin kullanımı, yöntemin pahalılığı, komplikasyon oranının yüksekliği ve uzun süreli iyi sonuçlarının gösterilememesi nedeniyle önerilmemektedir (30). Bu sebeplerden dolayı, kliniğimizde trombolitik tedavi kullanılmamaktadır. Cerrahi trombektomi ise phlegmasia alba veya cerulae dolens vakalarında geçici arteriovenöz fistül kombinasyonu ile birlikte uygun bir tedavi yöntemi olarak bildirilmektedir (1). Çalışmamızda kliniğe geç başvuran phlegmasia cerulae dolensli 1 vakaya cerrahi trombektomi yapılmış, ancak

TABLO 4: DERİN VEN TROMBOZU TEDAVİSİNDE DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN ÇALIŞMALARI

Yazar	Hasta sayısı	Kullanılan DMHA	Uygulama yolu*	Tanı Yöntemleri	DMAH tedavi süresi	Oral antikoagülan başlangıcı
Bratt et al 1985 (31)	25	Dalteparin	İV	Venografi	5.gün	1-2 gün
Holmet al 1986 (32)	29	Dalteparin	SK (2)	Venografi	7.gün	1.gün
Faivre et al 1988 (33)	33	Minocloparine	SK (2)	Venografi	10.gün	-
Étude Multicentreque 1989 (34)	33	Dalteparin	SK (1)	Venografi	10.gün	Değişken
Bratt et al 1990 (35)	60	Dalteparin	SK (2)	Venografi	5.gün	1 gün
Collabrative European Multicentre 1991 (6)	70	Nadroparin	SK (2)	Venografi	10.gün	10.gün
Prandoni et al 1992 (2)	85	Nadroparin	SK (2)	Venografi	≥10.gün	7.gün
Hull et al 1992 (5)	213	Tinzoparin	SK (1)	Venografi	≥5.gün	2.gün
Simonneau et al 1993 (36)	67	Enoxoparin	SK (2)	Venografi	10.gün	10.gün
Lindmarker et al 1994 (37)	101	Dalteparin	SK (1)	Venografi	≥5.gün	1.gün
Levine et al 1996 (38)	247	Enoxoparin	SK (2)	Venografi veya	≥.gün	2.gün

SC: subkutan; IV: intravenöz; DMHA: düşük molekül ağırlıklı heparin

* Parentez içindeki sayılar günlük injeksiyon sayısını göstermektedir

tablo gerilememiş ve amputasyona gitmiştir.

DVT tedavisinde DMAH'in kullandığı çalışmalar ve bunların sonuçları Tablo 4 ve Tablo 5'de özetlenmiştir (31,32,33,34,35,36,37,38). Çalışmaların çoğunluğunda, DMAH 5-10 gün boyunca ve subkutan iki eşit doz halinde kullanılmıştır. Oral antikoagülanlara başlama tedavinin birinci ve onuncu günlerinde olmuştur. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, clexan 5 gün boyunca subkutan iki doz halinde kulla-

nılmış ve tedavinin ikinci günü oral antikoagülan başlanmıştır.

Çalışmalarda değişken sonuçlar bildirilmektedir (Tablo 5). Çok merkezli yürütülen çalışmalarda bildirilen rekürren tromboemboli, DMAH bağlı major kanama ve trombüs uzaması oranları sırasıyla %2.7, %0.9 ve %6'dır (39). Çalışmamızda, 2 hastada (%2) kliniği hafif seyreden pulmoner emboli görülmüş, nüks DVT ve clexan'a bağlı kanama gözlenmemiştir.

TABLO 5: DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİNLER İLE DERİN VEN TROMBOZU TEDAVİSİNİN SONUÇLARI

Yazar	Rekürren tromboemboli	DMAH bağlı major kanama	Trombüs uzaması	Mortalite
Bratt et al 1985 (31)	0 %0	3 %12	0 %0	0 %0
Holmet al 1986 (32)	1 %3.4	0 %0	1 %3.4	0 %0
Faivre et al 1988 (33)	1 %3.4	0 %0	0 %0	0 %0
Étude Multicentreque 1989 (34)	0 %0	0 %0	1 %3	0 %0
Bratt et al 1990 (35)	4 %6.6	0 %0	2 %3.3	11 %18.3
Collabrative European Multicentre 1991 (6)	3 %4.2	4 %5.1	2 %2.8	2 %2.8
Prandoni et al 1992 (2)	6 %7	1 %1.1	5 %5.8	6 %7
Hull et al 1992 (5)	6 %2.8	1 %0.4	-	10 %4.6
Simonneau et al 1993 (36)	0 %0	0 %0	1 %1.4	3 %4.4
Lindmarker et al 1994 (37)	6 %5.9	0 %0	5 %4.9	2 %1.9
Levine et al 1996 (38)	13 %5.3	5 %2	-	11 %4.4

Kontrol dupleks sonografide trombüs uzaması saptanmamış ve mortalitemiz %1 olmuştur.

SONUÇLAR

Antikoagülan etkisi heparine eşdeğer olan enoksaparin sodyumun, kullanımını kolaydır (günde 2 kez, subkutan), günlük laboratuvar takibi gerektirmez ve kanama komplikasyonu çok azdır. Bu nedenle, DVT tedavisinde güvenle kullanılabileceğini ve etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz

KAYNAKLAR

1. Bergentz SE: What is new in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism? *World J Surg* 1996;20:1141-48.
2. Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR et al: Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992;339:441-45.
3. Kurtoğlu M, Taviloğlu K, Ertekin C et al: Derin ven trombozuna yaklaşım. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1992;6:152-65.
4. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP: Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: A meta-analysis. *BMJ* 1994;309:299-304.
5. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF et al: Subcutaneous low-molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;326:975-82.
6. Collaborative European Multicentre Study: A randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1991;65:251-6.
7. Grosset AB, Spiro TE, Beynon J, Rodgers GM: Enoxaparin, a low-molecular weight heparin suppresses prothrombin activation more effectively than unfractionated heparin in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Res* 1997;86:349-54.
8. Homans J: Venous thrombosis in the lower limbs; its relation to pulmonary embolism. *Am J Surg* 1973; 38:316-26.
9. Salzman EW, Deykin D, Shapirp RM, Rosenberg R: Management of heparin therapy: Controlled prospective trial. *N Eng J Med* 1975;292:1046-50.
10. Coon WW, Willis PW, Symons MJ: Assessment of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *Ann Surg* 1969;170:559-68.
11. Hull R, Delmore T, Carcer C et al: Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in long-term treatment of venous thrombosis. *N Eng J Med* 1982;306:189-94.
12. Hull R, Hirsh J, Jay R et al: Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1982;307:1676-81.
13. Citel SN, Wessler S: The antithrombotic effects of warfarin and heparin following infusions of tissue thromboplastin in rabbits; clinical implications. *J Lab Clin Med* 1979;94:481-88.
14. Brandjes D, Heijboer H, Büller HR et al: Comparative trial of heparin and oral anticoagulants in the initial treatment of proximal deep-vein thrombosis. *Thromb Hemost* 1991;65:703 (abstr).
15. Gallus AS, Jackaman J, Tillett J et al: Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986;2:1293-6.
16. Hull RD, Raskob GE, Rossenbloom D et al: Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Eng J Med* 1990;322:1260-4.
17. Rooke TW, Osmundson PJ: Heparin and the in-hospital management of deep venous thrombosis: Cost considerations. *Mayo Clin Proc* 1986;61:198-204.
18. Bergqvist D, Hedner U, Sjorin E, Holmer E: Anticoagulant effects of two types of low molecular weight heparin administered subcutaneously. *Thromb Res* 1983;32:381-91.
19. Bara L, Billaud E, Gramond G et al: Comparative pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (PK 10 169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Thromb Res* 1985;39:631-6.
20. Bratt C, tornebohm E, Widlund L, Lockner D: Low molecular weight heparin (KABI 2165, Fragmin): Pharmacokinetics after intravenous and subcutaneous administration in human volunteers. *Thromb Res* 1986;42:613-20.
21. Harenberg J, Wurzner B, Zimmermann R et al: Bioavailability and antagonization of low molecular weight heparin CY 216 in man. *Thromb Res* 1986;44:549-54.
22. Frydman AM, Bara L, Le Roux Y et al: The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparin, a low molecular weight heparin, in humans given single subcutaneous doses of 20 to 80 mg. *J Clin Pharmacol* 1988;28:609-18.
23. Salzman EW: Low-molecular-weight heparin: Is small beautiful? *N Eng J Med* 1986;315:957-9.
24. Verstrate M: Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated low molecular weight heparin. *Drugs* 1990;40:498-530.
25. Holmer E, Mattsson C, Nilsson S: Anticoagulant and antithrombotic effects heparin and low molecular weight heparin fragments in rabbits. *Thromb Res* 1982; 25:475-85.
26. Carter CJ, Kelton JC, Hirsh J et al: The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic proper-

- ties of low molecular weight heparin in rabbits. *Blood* 1982;59:1239-45.
27. Levine MN, Hirsch J, Gent M et al: Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: A randomised trial comparing low molecular weight heparin and unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991;114:545-51.
28. Shattil SJ: Diagnosis and treatment of recurrent venous thromboembolism. *Med Clin North Am* 1984;68:577-601.
29. Durak AC, Kocakoç E, Öztürk M ve ark: Derin ven trombozu tespitinde manyetik rezonans venografinin renkli doppler ultrasonografi ile karşılaştırılması. *TRD* 1998;33(1):17-22.
30. Ten Cate JW, Koopman MW, Prins MH, Buller R: Treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995;74:197.
31. Bratt C, Tornebohm E, Granqvist S et al: A comparison between low molecular weight heparin (KABI 2165) and standard heparin in the intravenous treatment of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1985;54:813-7.
32. Holm HA, Ly B, Handeland GF et al: Subcutaneous heparin treatment of deep venous thrombosis: A comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Haemostasis* 1986;16:30-7.
33. Faivre R, Neuhart Y, Kieffer Y et al: Un nouveau traitement des thromboses veineuses profondes: Les fractions d'heparine de bas poids moleculaire. *Etude randomisee. Presse Med* 1988;17:197-200.
34. Etude multicentrique Française: Traitement des thromboses veineuses profondes constituees. *Etude comperative d'un fragment d'heparine de bas poids moleculaire (Fragmin) administree par voie sous-*

- cutanee te de l'heparine standard administree par voie intraveineuse continue. Rev Med Interne* 1989;10:375-81.
35. Bratt C, Aberg W, Johansson M et al: Two daily subcutaneous injections of Fragmin as compared with intravenous standard heparin in treatment of deep venous thrombosis (D.V.T.). *Thromb Haemost* 1990;64:506-10.
36. Simounneau C, Charbonnier B, Decousus H et al: Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous unfractionated heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. A multicenter randomised trial: DVTNOX study. *Arch Intern Med* 1993;153:1541-6.
37. Lindmarker P, Holmström M, Granqvist S et al: Comparison of once-daily subcutaneous Fragmin with continuous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *F.K.Schattauer Verlagsgesellschaft mbH* 1994;72(2):186-90.
38. Levine M, Gent M, Hirsch J et al: A comparison of low-molecular weight heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):677-81.
39. Hirsh J: Comparison of the relative efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated heparin for treatment of venous thrombosis. *Haemostasis* 1996;26:189-98.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Recep GÜLOĞLU
İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi
Travma ve Acil Cerrahi Birimi
34390 Çapa, İSTANBUL