

DERİN VE TROMBOZU TEDAVİSİNDE DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİNİN ETKİNLİĞİ

EFFICIENCY OF THE LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN IN TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS

Uğursay KIZILTEPE, Levent OKTAR, Göksel ERGÜL, İlkar GELİŞEN

Dr. Muhittin Ülker Acil Yardım ve Travma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmada ile akut derin ven trombozunun tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı'nın standart heparin kullanımı ile güvenilirlik ve etkinlik açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Semptomatik derin ven trombozu olan 68 hasta doppler USG ile tanı konulması'nı takiben akut dönemde, hastaların ağırlıklarına göre, subkutan sabit doz düşük molekül ağırlıklı heparin (Grup 1, n=40) veya aPTT değerlerine göre doz ayarlaması yapılarak intravenöz standart heparin kullanımları (Grup 2, n=28) iki gruba ayrılarak, geriye dönük olarak incelendi. Hastalara eş zamanlı olarak coumadin ile oral antikoagülasyon tedavisi başlandı ve 12 hafta boyunca devam edildi. Hastalar bir yıl boyunca, klinik bulgularında ve doppler USG lerindeki değişiklikler açısından takip edildiler.

Bulgular: Standart heparin uygulanan hastalarda hastanede yatışı sırasında daha sık kanama komplikasyonu gelişti ($p=0.03$). Her iki gruptan 2'er hastada tekrarlayan derin ven trombozu saptandı ($p>0.05$). Uzun dönemde Grup 1 de 2, Grup 2 de 1 hastada kullanılan oral antikoagülana bağlı major kanama izlendi ($p>0.05$). Hastanede mortalite gelişmezken, 1 yıllık takip döneminde Grup 1 den 3, Grup 2 den 2 hasta kaybedildi. Uzun dönemdeki doppler USG bulgularında ulaşılan INR düzeyinin etkili olduğu izlenirken, gruplar arasında farklılık izlenmedi.

Sonuç: Fiks doz, subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı derin ven trombozunun başlangıç tedavisinde intravenöz standart heparin infüzyonu ile eşdeğer etkinliktedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin ile akut dönemde major kanama riski daha düşüktür. Uzun dönemde derin ven trombozuna bağlı komplikasyonların önlenmesi amacıyla yeterli oral antikoagülasyona ulaşılmaması büyük önem taşıır. (Damar Cerrahi Dergisi 2003;12(3): 15-20)

Anahtar Kelimeler: Derin ven trombozu, heparin, doppler ultrasonografi

Summary

Purpose: In this study our goal was comparison of low molecular weight heparin and standart heparin usage with regard to safety and efficiency in the treatment of acute deep vein thrombosis.

Methods: Sixty-eight patients with symptoms of deep vein thrombosis and diagnosed with doppler USG who underwent anticoagulation with either subcutaneous fixed dose low molecular weight heparin (Group 1, n=40) or standart unfractionated heparin infusion (Group 2, n=28) were investigated retrospectively. Oral anticoagulation with coumadin was started following admitting to hospital and continued for 12 weeks. Patients were followed for one year with regard to physical and doppler ultrasonographic findings.

Results: Patients who received standart heparin experienced major bleeding complications more frequently during hospital stay ($p=0.03$). Two patients in both groups had recurrent deep vein thrombosis during follow up period ($p>0.05$). In long term, 2 patients in group 1 and 1 patient in group 2 had oral anticoagulant related bleeding ($p>0.05$). Although there was no hospital mortality, during 1 year follow up period, 3 patients in group 1 and 2 patients in group 2 died. Although no differences between groups was observed, long term doppler ultrasonographic findings revealed effects of INR levels over recanalization rate.

Conclusion: For the initial treatment of deep vein thrombosis, fixed dose, subcutaneous low molecular weight heparin usage is equally effective with intravenous standart heparin infusion. Incidence of major bleeding with low molecular heparin usage is lower than standart heparin infusion. In long term, adequacy of anticoagulation is crucial for the prevention of deep vein thrombosis related complications. (Turkish J Vasc Surg 2003;12(3): 15-20)

Key Words: Deep vein thrombosis, heparin, doppler ultrasonography

Yazışma Adresi:

Op. Dr. Uğursay Kızıltepe

Nakış Sok. 8/14 Dikmen Ankara 06460

e-posta: ukiziltepe@ttnet.net.tr

Alt ekstremite derin venlerinin trombozu, gerek oluşturdusu kalıcı morbidite gerekse sebep olabildiği komplikasyonlar nedeniyle tıbbi yüksek mortalite riski nedeniyle önem taşıyan bir patolojidir. Her yıl her 1000 kişiden 2-4 ünde semptomatik derin ven trombozu veya pulmoner emboli nedeniyle antikoagülan tedavi uygulanması gerektiği bildirilmiştir⁽¹⁾. Derin ven trombozuna klasik yaklaşım, pulmoner emboliye bağlı ölümlerin önlenmesi, akut gelişen olaylara bağlı morbiditenin azaltılması ve tekrarlamaların en aza indirilmesidir.

Yakın zamana kadar, derin ven trombozunun standart tedavisi hastaların hastaneye yatırılması takiben, 5-10 gün süre ile intravenöz standart heparin (fraksiyone olmayan) infüzyonu ve sonrasında en az 3 ay boyunca oral antikoagülan tedavi uygulanması fleklindeydi⁽²⁾. Yapılan çeşitli randomize çalışmalar, derin ven trombozunun tekrarlaması ve bahsedilen komplikasyonların önlenmesinde, başlangıçta uygulanan heparin tedavisinin yeterliliği ve tedavi edici antikoagülasyon düzeyine en kısa zamanda ulaştırılmasının önemini açığa çıkarmıştır^(3, 4). Proksimal derin bacak venlerinin tutulduğu ve yetersiz antikoagülan tedavi uygulanan hastalarda tekrarlayan venöz tromboembolizm sıklığı %50'ye ulaşmaktadır. Bu çalışmada alt ekstremite derin ven trombozu olan hastaların tedavilerinde standart heparin ile alternatif olarak kullanıma önerilen düşük molekül ağırlıklı heparinin güvenilirliği ve etkinliği karşılaştırıldı. Ayrıca aynı hastalarda uzun dönemde uygulanan oral antikoagülan tedavinin etkinliği ve sonuçları incelendi.

HASTALAR VE YÖNTEM:

Çalışma Hastaları:

Nisan 1997 ile Nisan 2003 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, akut dönemde, semptomatik alt ekstremite derin ven trombozu olan ve antitrombotik tedaviye ihtiyaç duyan 68 hasta retrospektif olarak incelendi. Bacakta ağrı, sertleşme ve şişlik gibi semptomları nedeni ile derin ven trombozu olduğundan flüphelenilen hastalara alt ekstremite

venöz renkli doppler ultrasonografi uygulanarak tanı konuldu. Bu kriterleri taşımakla birlikte, antikoagülasyonun kontrendike olduğu, trombolitik tedavi planlananlar, son 14 gün içinde gastrointestinal kanama geçirenler, son 3 günde anestezi gerektiren bir cerrahi müdahale geçirenler, son 10 gün içinde inme geçirenler, trombosit sayısı 100.000 in altında olanlar, 35 kg. dan daha az kilolu olanlar, 18 yaş altındakiler, hamile olanlar ve yaşıtlı yer itibarıyla taburculuk sonrası takip edilmesinin zor olduğu hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

Tedavi Protokolü:

Kliniğimize bahsedilen semptomlarla başvuran hastalarda yapılan renkli doppler USG ile alt ekstremite venöz sisteminin incelenmesini ve tromboze venlerin saptanması sonrasında hastalar hastaneye yatırılarak, başlangıç tedavisi amacıyla düşük molekül ağırlıklı heparin (Grup 1) ya da standart heparin (Grup 2) kullanılan 2 gruba ayrıldılar. Grup 1 hastalarında, düşük molekül ağırlıklı heparin olarak Nadroparin, subkutan, vücut ağırlığı 50 kg a kadar olan hastalarda 2X0.4 mL (3800 IU AXa), 50 - 60 kg arasındaki hastalarda 2X0.5 mL (4750 IU AXa), 60 - 70 kg arasında hastalara 2X0.6 mL (5700 IU AXa), 70 - 80 kg arasındakilere 2X0.7 mL (6650 IU AXa), 80 - 90 kg arasındakilere 2X0.8 mL (7600 IU AXa), 90 - 100 kg arasındakilere 2X0.9 mL (8550 IU AXa) fleklinde fiks dozda kullanıldı. Grup 2 deki hastalar, standart heparin 5000 U intravenöz bolus, 1250 U/saat intravenöz infüzyon ile devam edildi. Bu infüzyon, aPTT 60-85 sn ya da başlangıç değerinin 1.5-2.5 katına ulaşacak flekilde titre edildi. Bu testler her gün tekrarlandı. Grup 1 deki hastalarda bu testler sadece haftada 1 kez uygulandı. Oral antikoagülasyon amacıyla Coumadin, tedavinin 1. veya 2. gününde başlandı ve toplam 12 hafta boyunca devam edildi. Bu tedavi boyunca INR düzeyi 1.8-2.5 arasında tutulacak flekilde ilaç dozu ayarlandı. Hastalar taburcu edildikten sonra da yakın takip altında tutuldular. Bu takip sırasında venöz tromboemboli ve gelişebilecek major komplikasyonlar (kanama, tekrarlayan derin

ven trombozu, pulmoner embolizm vb.) açışından hastalar değerlendirildiler. Bu komplikasyonların gelişimi olabileceğine dair semptomu olan hastalar tekrar gerekli testler uygulanarak incelendiler. Hastalarda INR ölçümleri yanında belli aralıklarla tam kan ve aPTT ölçümleri de yapıldı.

Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi:

Bu çalışmada, kanama, klinik olarak belirgin ve Hb düzeyinde en az 2 gr lık bir azalmaya yol açan ya da 2 yada daha fazla eritrosit süspansiyonu transfüzyonunu gerektiren, intrakranial ya da retroperitoneal, veya tedavinin tamamen durdurulması gerektiirecek kadar ciddi ise major kanama olarak kabul edildi. Renkli doppler USG de popliteal, yüzeyel femoral, ana femoral, veya iliyak venlerdeki derin ven trombozlar proximal, baldırda yerleflik trombüsler (posteriyor tibial, gastroknemius, soleil, peroneal ve anterior tibial venler) ise distal derin ven trombozu olarak kabul edildiler. Bu incelemelerde, spontan ve augmented akım, intraluminal ekojenik materyal, parsiyel veya

total kompresibilite kaybı, tromboze vendeki dilatasyon varlığı araştırıldı. Hastaların uygulanan antikoagulan tedavi sonrası kontrol amacıyla yapılan venöz doppler ultrasonografilerinde var olan lezyonların seyri, rekanalizasyon varlığı yada progresyon gelişimi araştırıldı. Semptomları itibarıyla pulmoner emboli düşünülen hastalarda ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile tanı konuldu.

İstatistikî Analiz:

Gruplar arasında tedaviye gelişen yanıtlar arasındaki farklılıkların analizi için Fisher Exact ve ki-kare (2 taraflı) testleri kullanıldı. 0.05 den küçük p değerleri istatistikî olarak anlamlı kabul edildi. Devamlılık gösteren değişkenlerin analizinde Student's t testi kullanıldı.

BULGULAR:

Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk başvuru sırasında karakteristik özellikleri benzerlik gösteriyordu (Tablo 1). Hastalara uygulanan baflangıç

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk başvuru sırasında karakteristikleri.

	Grup 1 (n:40)	Grup 2 (n:28)	p değeri
Ortalama Yaşı (yıl)	59.4±17.2	61.6±16.6	p>0.05
Erkek Cinsiyet	19 (%47)	15 (%53)	p>0.05
Geçirilmiş derin ven trombozu	8 (%20)	5 (%18)	p>0.05
Son 3 ayda cerrahi	26 (%65)	18 (%64)	p>0.05
Bilinen Kanseri	2 (%5)	1 (%3)	p>0.05
Son 3 ayda yatak istirahati	19 (%47)	11 (%39)	p>0.05
Hastaneye başvuru zamanı (gün)	4±6	3.5±5.8	p>0.05
Eflık eden Pulmoner Emboli	3 (%7.5)	2 (%7.1)	p>0.05
Lokalizasyon			
Distal	23 (%57.5)	13 (%46)	p>0.05
Proksimal	11 (%27.5)	10 (%36)	p>0.05
Total	6 (%15)	5 (%18)	p>0.05
Oklüzyonun derecesi			
İnkomplet	14 (%35)	10 (%36)	p>0.05
Komplet	26 (%65)	18 (%64)	p>0.05

Grup 1: Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanan grup

Grup 2: Standart heparin uygulanan grup

Tablo 2: Baflangıç heparin tedavisi, hastanede yatılı ve oral antikoagülan tedavisi ile ilgili veriler.

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=28)	p değeri
Baflangıç tedavi süresi	6.3±2.4	5.8±2.1	p>0.05
Baflangıç Heparin Tedavisi Sırasında Major Kanama	0	3	0.03
Hastanede Mortalite	0	0	-
Hastanede kalış (gün)	6.4±7.1	9.4±7.8	0.06
Taburculuk öncesi			
INR < 1.8	6	4	p>0.05
INR :1.8-2.5	32	14	0.01
INR > 2.5	2	-	-

Grup 1: Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanan grup

Grup 2: Standart heparin uygulanan grup

tedavisi, hastanede yatılı ve daha sonraki oral antikoagülasyon ile ilgili veriler Tablo 2 de özetlenmiştir. Hastaların kliniğimize ilk başvuru sırasında yapılan renkli venöz doppler USG bulguları karşılaştırıldığında gruplar arasında belirgin fark yoktu (Tablo 1). Her iki gruptaki hastalarda, baflangıçtaki heparin tedavisi yaklaşık 6 gün sürdürüldü. Her iki grupta oral antikoagülasyon ile INR düzeyleri birbirlerine benzer sürelerde terapötik düzeye ulaftı. Taburculuk sırasında, grup 1 de daha fazla hastada terapötik INR düzeylerine^(1.8-2.5) ulaflılmıftı (p:0.01). Ortalama hastanede yatılı süreleri, Grup 2 deki hastaların terapötik aPTT düzeylerine ulaflımlarında yaflanılan güçlükler nedeniyle, istatistiki fark oluşturmamakla birlikte daha uzundu (9.4±7.8 e karşı 6.4±7.1, p=0.06). Hastaların tamamında tedavinin 3. - 4. gününden itibaren semptomlarda gerileme baflladı. Hiç bir hastada hastanede yatılı sürecinde mortalite görülmedi. Uygulanan tedavi ve takip protokolüne uyum oranı yüksekti ve tüm hastalar taburcu olmaları sonrası takip edilebildiler. Bu takip sırasında Grup 1 deki 3 hasta (2 hasta malignite, 1 hasta akut MI) ve Grup 2 de 2 hasta (1 malignite, 1 hasta inme) kaybedildiler (Tablo 3).

Hastalara uygulanan antikoagülan tedavi sürecinde gelişen komplikasyonlar açısından her iki grup benzerlik gösteriyordu (Tablo 3). Benzer şekilde uzun dönemde kronik venöz yetmezlik gelişimi açısından gruplar arasında belirgin farklılık yoktu (Tablo 3).

Hastaların tedaviye baflanmasından sonra 1. yılında yapılan renkli doppler USG lerinde, grup 1 deki hastalarda tam rekanalizasyon oranı %61 iken grup 2 deki hastalarda aynı oran %55 idi (p>0.05). Rekanalizasyon sırasıyla, trombozun geliştiği venöz segment ile ilişkili olmadı izlendi. Her iki grupta da hastalar uzun dönemde terapötik INR düzeylerine ulaflıp ulaflmamaları açısından alt gruplara ayrıldııklarında, Grup 1 de INR düzeyi 1.8-.2.5 arasında olan hastalarda rekanalizasyon oranı %75 (15/20) iken INR düzeyi 1.8 in altında olan hastalarda %50 (3/6) idi (p>0.05). Grup 2 de ise aynı oranlar % 57 (8/14) ve % 33.3 (2/6) idi (p>0.05). Rekanalizasyon oranları gruplar arasında karşılaştırıldığında da istatistiki fark yoktu.

TARTIŞMA

Standart heparinin ortalama molekül ağırlığı 12000-16000 dalton arasında iken son zamanlarda giderek yaygınlaşan düşük molekül ağırlıklı, fraksiyone heparin preparatlarının molekül ağırlıkları 4000-5000 dalton arasındadır (5). Frydman ve ark. yaptıkları farmakokinetik çalışmalarda subkutan uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparinin biyoyararlanımının çok yüksek olduğu ve yararlı ömrünün de standart heparinden daha uzun olduğu göstermişlerdir (6). Holmer ve ark. tavşanlarda yaptıkları çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı heparin fraksiyonlarının antitrombotik etkinliğinin standart heparine eşdeğer ya

Tablo 3: Tedaviye başlanmas› sonrasında 1. y›ldaki tekrarlayan venöz tromboemboli, major kanama ve ölüm oranları ve renkli venöz doppler USG sonuçları

	Grup 1 (40)	Grup 2 (28)	p değeri
Tekrarlayan Derin Ven Trombozu	2 (%5)	2 (%7.1)	p>0.05
INR < 1.8	-	-	p>0.05
INR :1.8-2.5	2	2	p>0.05
Major Kanama	2 (%5)	1 (%3.5)	p>0.05
INR < 1.8	1	1	p>0.05
INR :1.8-2.5	1	-	-
Doppler Bulgusu			
K›smi Rekanalizasyon	6/26 (%23)	5/18 (%27)	p>0.05
Tam Rekanalizasyon	16/26 (%61)	10/18 (%55)	p>0.05
Deñifliklik yok	3/40 (%7.5)	6/28 (%21)	p>0.05
Progresyon	-	2/16 (%7)	-
Posttrombotik Sendrom	6/40 (%15)	5/28 (%17)	p>0.05
1 y›ll›k mortalite	3 (%7.5)	2 (%7.1)	p>0.05

Grup 1: Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanan grup

Grup 2: Standart heparin uygulanan grup

da daha fazla olduğu ve buna ek olarak daha az hemorajik komplikasyonlara neden olduğunu izlemiflerdir⁽⁷⁾. Çeşitli klinik çalışmalarda, derin ven trombozu nedeniyle hastaneye yatır›lm›ş hastalarda düşük molekül ağırlıkl› heparinin, hastaların sadece ağırl›klar›na göre doz ayarlaması yapılarak kullan›lması›nın en az standart heparin kadar etkili ve güvenilir olabileceği bildirilmifdir⁽⁸⁾. Hatta, yapılan çeşitli meta-analizlerde standart heparine kıyasla düşük molekül ağırlıkl› heparin kullan›m› ile tekrarlayan venöz tromboemboli riskinde %50 ye varan bir azalma olabileceği gösterilmifdir⁽⁹⁾.

Düşük molekül ağırlıkl› heparin kullan›m›nın çeşitli pratik avantajları vardır. Laboratuvar monitörizasyonu ve infüzyon gerektirmemesi nedeniyle hastalar erken taburcu edilebilir, hatta teorik olarak tedavinin tamam› evde yapılabilir⁽⁵⁾. Hastanede yatır›lan hastalarda ise intravenöz katetere ihtiyaç duyulmamas› açısından avantajlıdır.

Bizim çalışmam›zda da monitörizasyon yapılması›nın subkutan düşük molekül ağırlıkl› heparin kullan›m›nın venöz tromboz ile başlıvuran hastalarda etkili ve güvenli olduğu gösterilmifdir. Düşük molekül ağırlıkl›

heparin kullan›lan hastalarda klinik düzelmenin standart heparin kullan›lan hastalarla benzer seyretmesi, rekürren derin ven trombozu sıkl›ğ›nın daha fazla olmamas›, bu hastalarda hiç bir major kanama episodunun görülmemesi, erken ve geç dönemde yapılan renkli doppler ultrasonografik incelemelerde benzer rekanalizasyon oranları izlenmesi bu tedavi seçeneğinin daha düşük riskle en az standart heparin kadar etkin olduğunu göstermektedir. Takibe ald›ğ›m›z ancak bu çalışmaya dahil edilmeyen 4 hasta hastaneye yatır›lmadan, baf›r›lı bir şekilde takip ve tedavi edilmiflerdir.

Derin ven trombozu özellikle gebelik ve oral kontraseptif kullan›m› sırasında, çeşitli major cerrahi uygulamalar sonrasında ve kanserli hastalarda sıkl›kla görülmektedir⁽¹⁰⁻¹²⁾. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışma grubumuzda da kanserli hastalarda rekürrens oldukça sık izlenmifdir. Bu hasta grubunda erken ve geç dönemde uygulanacak olan antikoagülan tedavi düzeyinin daha yüksek tutulması› faydal› olabilir^(8, 9, 13).

Derin ven trombozunun uzun dönem klinik sonuçları› etkileyen faktörler tam olarak anlaşılamam›ftır. Akut derin ven trombozu gelişen

hastaların tanıdan 3-13 yıl sonrasında hastaların %30-80 inde posttrombotik sendrom gelişmektedir⁽¹⁴⁾. Posttrombotik sendrom sonrası kronik venöz yetmezlik gelişimi rezidüel venöz obstrüksiyon ve kapak yetmezliğine bağlı reflü ile ilişkilidir. Derin ven trombozlarının %50-80 i tanıdan sonraki 6-12 ay içinde pıhtı lizisi ve retraksiyonu ile rekanalize olmaktadır^(4, 15). Halen akut derin ven trombozu sonrası hangi hastaların tam olarak rekanalize olacağını, hangi hastalarda posttrombotik sendrom gelişeceğini tam olarak tahmin etmek mümkün değildir. Önemli miktarda hastada, trombüsde değişiklik olmamakta veya sadece parsiyel rezolüsyon gelişmektedir. Caprini ve ark. renkli venöz doppler ultrasonografi incelemelerinin özetlendiği çalışmalarında 1 yılda vakaların %68 inde komplet rekanalizasyon geliştiği, major değişikliklerin ilk 3 ayda yapılan incelemelerde izlendiği bildirilmiştir⁽⁴⁾. Lümeni tam tıkanan trombüsü olan hastaların %62 sinde ve tam olarak tıkanmayanların %11 inde (p:0.003) venöz trombozun kronikleştiği bildirilmiştir. INR düzeyleri istenen seviye ulaşılan hastaların %6 sında kronik venöz tromboz gelişirken, düzeyleri subterapötik olanların 2/3 ünde kronik venöz tromboz izlenmiştir. Aynı çalışmada derin ven trombozunun lokalizasyonu ile gelecekte gelişecek olan kronik venöz yetmezlik arasında bir korelasyon bulunamamıştır⁽⁴⁾. Bizim çalışmamızda da tam rekanalizasyonun görüldüğü hastalardaki ortalama INR düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, fiks doz, subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı derin ven trombozunun başlangıç tedavisinde intravenöz standart heparin infüzyonu ile eşdeğer etkinliktedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin ile akut dönemde major kanama riski daha düşüktür. Başlangıçta uygulanan tedavi fleklinin uzun dönemdeki doppler USG bulgularına belirgin bir etkisi yoktur. Uzun dönemde derin ven trombozuna bağlı komplikasyonların önlenmesi amacıyla yeterli oral antikoagülasyona ulaşılmaya büyük önem taşır.

KAYNAKLAR:

1. van Beek EJ, Büller HR, ten Cate JW. Epidemiology of venous thromboembolism. Editörler: Tooke JE, Lowe GD. A textbook of vascular medicine. Londra: Arnold, 1996:471-88.
2. Clark S. Current issues in management of thrombosis. Lancet 1995;346:113-4.
3. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J ve ark. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. N Engl J Med 1986;315:1109-14.
4. Caprini JA, Arcelus JJ, Reyna JJ ve ark. Deep vein thrombosis outcome and the level of oral anticoagulation therapy. J Vasc Surg 1999;30:805-12.
5. Verstraete M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparin. Drugs 1990;40:498-530.
6. Frydman AM, Bara L, Le Roux Y, Woler M, Chauliac F, Samama MM. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparin, a low molecular weight heparin, in humans given single subcutaneous doses of 20 - 80 mg. J Clin Pharmacol 1988;28:609-18.
7. Holmer E, Mattsson C, Nilsson S. Anticoagulant and antithrombotic effects of heparin and low molecular weight heparin fragments in rabbits. Thromb Res 1982;25:475-85.
8. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF ve ark. 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.
9. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta analysis. Am J Med 1996;100:269-77.
10. Özyazıcıoğlu A, Dağ Ö, Yekeler K ve ark. Derin venöz trombozlarda tedavi uygulamaları. T Göz Kalp Dam Cer Derg , 2000,8(3):715-718
11. Kurtulu M, Dolay K, Güloğlu R, Arkan Y. Düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoksaparin) ile gebelerde derin ven trombozu tedavisi. T Kl Jin Obs Derg,1999,9(2):110-114
12. Demirel S, Özbaflı S, Türkçapar AG, Özcan H, Kuterdem E. The incidence of postoperative deep vein thrombosis following abdominal surgery J Ankara Med Sci,1999,21(3):155-159.
13. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. N Engl J Med 1997;337:657-62.
14. Franzek UK, Schalch I, Jäger KA, Schneider E, Grimm J, Bollinger A. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zürich study). Circulation 1996;93:74-9.
15. Hull R, Hirsh J, Jay R ve ark. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. N Engl J Med 1982;307:1676-81.