

Proksimal Derin Ven Trombozu Tedavisinde Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Etkili mi?

Mehmet KURTOĞLU, Korhan TAVİLOĞLU, Kayhan GÜNAY

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Acil Cerrahi Birimi, Çapa

ÖZET

Derin ven trombozu (DVT) tedavisinde; düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), sıklıkla fraksiyonlanmış heparine (FH) tercih edilmektedir. Prospektif olarak, ileo-femoral ven tıkanıklığı olan 10 hastada yapılan bir çalışmada, CY 216 (Fraxiparine-Sanofi) 12 saatte bir 225 AXa ICU/kg dozunda kullanılmıştır. Tedaviye cevap vermeyen olgularda standart heparin (Liquemine) infüzyonuna geçilmiştir. 1. ve 10. günlerde Tc 99m venöz sintigrafi (VS) ve/veya duplex ultrasonografi (DUS) tetkikleri istenmiş ve aynı günlerde bacak çapları ölçülmüştür. Oral warfarin ile taburcu edilen hastalara ortalama 6 haftada bir radyolojik tetkik yapılmıştır. Olguların 4'ü (% 40) DMAH tedavisine cevapsız olarak kabul edilip, bunlarda standart heparin infüzyonuna başlanmış ve olumlu cevap alınmıştır. Sonuç olarak, DVT tedavisinde DMAH ile % 40 olguda yanıt alınamaması; tüm olgularda tıkanıklığın proksimal yerleşimli olmasına ve vaka sayısının yetersizliği-ne bağlanabilir.

SUMMARY

Is Low Molecular Weight Heparin Effective in the Treatment Proximal Deep Vein Thrombosis

Low molecular weight heparin (LMWH) is being preferred to standart heparin for the treatment of deep vein thrombosis (DVT). In this prospective study, 10 patients with ilio-femoral vein occlusion were treated with CY 216 (Fraxiparine-Sanofi) with the dose of 225 AXa ICU/kg every 12 hours. Standart heparin (Liquemine) infusion was started for patients refractory to treatment. Venous Tc 99m scan and/or duplex ultrasound tests, and leg diameter measures were obtained on days 1 and 10. Patients discharged with oral warfarine were assigned radiological tests every 6 weeks. Standart heparin infusion was started on 4 patients (40 %), who were irresponsive to treatment. Consequently, the irresponsivity of 40 % of the patients to CY 216 can be attributed to proximal vein occlusion and insufficient number of cases.

GİRİŞ

DVT tedavisinde akut olayın morbiditesini azaltmak ve pulmoner emboli sonucu mortaliteden korunmak amacı ile antikoagulan tedavi uygulanmaktadır (1, 2, 3, 4). DVT sonrasında, genellikle % 0.1-1 oranında görülmekle birlikte (5), Sandler ve Martin'in otopsi çalışmalarında (6), % 10 oranında pulmoner emboli insidansından bahsedilmektedir. Tedavide altın standart olan FH son yıllarda yerini DMAH'lere bırakmaktadır (7, 8, 9). Bizde bu prospektif çalışmamızda uzun yıllardan beri DVT tedavisinde kullanmakta olduğumuz FH yerine DMAH uygulayıp sonuçlarını araştırmayı amaçladık.

MATERYEL VE METOD

8'i kadın ve 2'si erkek toplam 10 hastada oluşan çalışma grubunda yaş ortalaması 43 (30-58) idi. Başlıca risk faktörleri: doğum (% 30), varis (% 20),

gebelik (% 20), travma (% 20) ve malignite (% 10) olarak saptanmıştır. Kliniğe başvuru semptomları: ağrı (% 100), şişlik (% 100), kızarıklık (% 70) ve morarma (% 30) idi. Semptomların başlangıcı ile kliniğe başvuru arasında geçen ortalama süre 4 gün (2-8 gün) idi. DMAH olarak 4.500 Dalton molekül ağırlığındaki CY 216 (Fraxiparin-Sanofi) 225 AXa ICU/kg dozda ve 12 saat aralıklarla subkutan olarak uygulanmıştır. Bu preparatın piyasada mevcut olan 0.3 ve 0.6 ml'lik formlarından, 0.3 ml: 7.500 AXa ICU ve 0.6 ml: 15.000 AXa ICU dozları kullanılmıştır. Avrupa çokmerkezli çalışmasında (7) olduğu gibi DMAH 55 kg'a kadar olan kişilerde 0.5 ml (12.500 AXa ICU), 55-80 kg arasında olanlara 0.6 ml (15.000 AXa ICU) ve 80 kg'dan ağır olanlarda 0.7 ml (17.500 AXa ICU) dozda verilmiştir (Tablo 1). Birinci, beşinci ve onuncu günlerde PTT, hemoglobin ve trombosit sayımları ile drogun etkinliği araştırılmıştır.

47 Radyolojik inceleme: birinci ve onuncu günler-

Tablo 1. Tedavide kullanılan ilaçların özellikleri

	DMAH	FH	Warfarin
Piyasa adı	Fraxiparin (CY 216)	Liquemine	Coumadin
Ticari şekli	enjektör	flakon	tablet
0.3 ml: 7.500 AXa İCU		25.000 İU/5ml	5-10 mg
0.6 ml: 15.000 AXa İCU			
Uygulanması	Subkutan	İV	oral
Dozu			
225 AXa İCU/kg/12 saat		20 İU/kg/saat 480 İU/kg/gün	PT değerini 2-2.5 katında tutacak kadar
Lak takibi	PTT, Hb, Trombosit	PTT, Hb, Trombosit	PT
Antidot	Protamin	Protamin	K vitamini, taze donmuş plazma

Tablo 2. Marder skorlama sistemi

Bölge	Derin venler	Skor
Pelvis+uyluk	İliak	6
Uyluk+diz	Superfisyal femoral popliteal	10 4
Baldır	anterior tibial'ler posterior tibial'ler	4 (2'şer) 6 (3'er)
kol	Subklavia aksiller	8 4

de Tc99m RBC yöntemi ile VS ve/veya DUS ile yapılmıştır. 8 olguda VS ve DUS ile tetkik, 2 olguda ise sadece DUS ile tetkik yapılmıştır. Radyolojik bulgular Marder (10 Tablo 2) ve Arnesen'in (11 Tablo 3) skorlama sistemlerine göre değerlendirilmiştir.

Ayrıca, bu günlerde bacak çapları ölçülmüştür. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda 480 İU/kg gün dozda 15.000 Dalton molekül ağırlığındaki FH tedavisine geçilmiştir. Yedinci günden başlayarak oral warfarin, FH ve DMAH ile üç gün birlikte uygulanmış ve ardından FH ve DMAH kesilmiştir. Taburcu edildikten sonra warfarin dozu PT değerini 2-2.5 katı düzeyinde tutacak şekilde ayarlanmış ve en az 3 ay süre ile devam edilmiştir. Hastaların tümüne istirahat dışında varis çorabı uygulanmıştır. Kontroller 6. aya kadar her altı haftada bir 6. aydan sonra her üç ayda bir bacak çapları ölçümü,

PT değeri, VS veya DUS ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

Yapılan hematolojik tetkiklerde tüm olguların PTT, hemogloblin ve trombosit sayımları normal sınırlar içinde belirlenmiştir. VS veya DUS ile yapılan radyolojik incelemelerde tıkanıklık tüm olgularda ilio-femoral ven düzeyinde saptanmıştır. Hastaların 6'sında (% 60) 10 günlük DMAH tedavisi ile semptomlar düzelirken, 4'ünde (% 40) ise 5 günlük DMAH tedavisine rağmen; ağrı, şişlik, kızarıklık ve morarma gibi semptomlarda şiddetlenme gözlenmiştir.

Tedaviye cevapsız olan 4 hastada DMAH kesilerek FH'e geçilmiştir. Bu hastaların 3'ü kadın, 1'i erkek olup etyolojik faktör olarak erkek hastada malignite; kadınların ikisinde doğum ve birinde gebelik saptanmıştır. Ortalama 10 günlük FH teda

Tablo 3. Arneson skarlama sistemi

skor	
0	vende trombus yok
1	tıkanıklık olmadan venin 1/3'ünde trombus
2	tıkanıklıkla birlikte venin 1/3'ünde trombus
3	tıkanıklıkla birlikte venin 2/3'ünde trombus
4	tıkanıklıkla birlikte venin 3/3'ünde trombus
5	tam tıkanıklığa bağlı venin görüntülenememesi

Bu skorlar anterior tibial venler, posterior tibial venler, peroneal venler, popliteal ven, femoral ven ve iliak ven için ayrı ayrı hesaplanıp toplanır ve bu sonuçlara göre:

Kötüleşme: skorlarda artış

değişme yok: skorlar aynı

orta derecede lizis: skorlarda % 35'den az azalma

belirgin lizis: skorlarda % 35'den çok azalma

Tablo 4. Olgularımızın radyolojik skorları

		1. gün	5. gün	10. gün
Marder	*	24	26	18
	*	27	29	21
	*	24	24	18
		27		21
		24		18
		24		14
		24		18
		24		18
		27		21
		20		10
ortalama		24.5		20.5
Arnesen	*	21	21	15
	*	21	24	15
	*	16	19	12
	*	21	21	15
		18		15
		21		12
		18		12
		16		12
		21		12
		18		12
ortalama		19.1		16.3

* Tedaviye yanıt vermeyen olgularda 5. günde değerlendirilen skorlar hesaplanmıştır ve bu olgularda son değerlendirme 10 günlük FH tedavisi sonrasında yapıldığından 15. günde radyolojik tetkik yapılmıştır.

Tablo 5. Heparin preparatlarının özellikleri (20)

	MA*	SA** (U/mg)	anti Xa/APTT oranı	
		anti Xa	APTT	
1. Standart heparinler				
Liquemine (Roche)	15.000	150	150	1
Heparin (Sandoz)	15.000	150	150	1
2. Semi-sentetik heparin analogları				
SSHA	6.000	- 1.0	16	- 0.1
SP 54	6.000	- 1.0	18	- 0.1
3. DMAH fraksiyonları				
Sandoz	7.600	173	41	4.2
Sandoz (ultrafiltrat)	7.400	150	40	3.7
ORG 10172 (Organon)	6.200	16.7	3.2	5.2
PK 10169 (Pharmuka)	4.500	115	30	3.8
CY 216 (Sanofi)	4.500	200	45	4.4
CY 222	2.500	240	25	9.6
Kabi	3.200	860	10	86.0
Kabi	4.300	540	80	6.8

* molekül ağırlığı

** spesifik aktivite

visi ile semptomlar gerilemiş ve bu durum başlangıçtan itibaren 15. günde radyolojik olarak kanıtlanmıştır.

10. günde radyolojik olarak bu 6 olgunun bulgularında gerileme gözlenirken, semptomların şiddetlendiği 4 olguda beşinci günde yapılan radyolojik tetkikte trombüsün aynı olduğu ve hatta bu olguların 2'sinde tıkanıklığın ilerlediği belirlenmiştir. Tablo 4'de görüldüğü gibi tedaviye yanıt vermeyen olguların ikisinde Marder e göre skor aynı kalmış ve ikisinde artmıştır. Arnesen'e göre ise ikisinde aynı ve ikisinde 3 puan artmış olarak bulunmuştur. Ortalama skorlar hesaplanırken tedaviye yanıt veren olgularda 1. ve 10. günlerdeki skorlar ele alınmış, yanıt vermeyen olgularda ise 5. gündeki değerlendirme esas olarak alınmıştır. Olgularımızdaki Marder skorları tedavi başlangıcında ortalama 24.5 iken, onuncu günde 20.5 olmuştur. Arnesen skorları ise tedavi başlangıcında 19.1 iken 16.3 olmuştur (Tablo 4). Sonuçlar değerlendirildiğinde olguların % 20'sinde belirgin lizis, % 40'ında orta derece lizis ve % 40'ında ise aynı bulgular veya kötüleşme saptanmıştır.

DMAH, FH veya warfarin tedavisi sırasında droga ait bir komplikasyona rastlanmamıştır. Ortalama hastanede yatış süresi 16 gün olmuştur. Bacak çapları 1 yıl sonraki kontrollerde dahi ortalama 2 cm kadar artmış olarak bulunmuştur. Taburcu edildikten sonra yapılan radyolojik tetkiklerde

tromboze segmentte kademeli olarak küçülme görülmüştür.

TARTIŞMA

1930'lu yıllara kadar DVT tedavisi yatak istirahati, ayak elevasyon ve elastik bandaj uygulamasından oluşmakta idi (12). 1940'lı yıllarda heparinin piyasaya çıkması ile ölümcül pulmoner emboli sıklığı azalmıştır. Önceleri, aralıklı olarak IV yolla kullanılan heparin, günümüzde kanama riskinin daha az olması nedeni ile yerini sürekli infüzyona bırakmıştır (13). Son dekatta kullanıma giren DMAH, başlangıçta DVT profilaksisi için kullanılırken (2, 9, 14, 15), son yıllarda tedavide FH'in yerini almaya başlamıştır (1, 7, 16, 17). Ayrıca, konservatif tedaviye yanıt vermeyen nadir olgularda ve nöz trombektomi bir alternatif olarak bulunmaktadır (18, 19).

En sık kullanılan antikoagulan heparindir. Ucuz ve etkili olması, kolaylıkla protamin sulfat ile antagonize edilebilmesi gibi avantajların yanında; kanama, trombosit kümelenmesi ve trombositopeni gibi istenmeyen etkileri de vardır (8).

FH; sayıları 2 ile 50 ve molekül ağırlıkları 1.500 ile 30.000 Dalton arasında değişen sülfatlı polisakarit zincirlerinden oluşmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız FH, Liquemine (Roche) 15.000 Dalton molekül ağırlığındadır (20 Tablo 5). Heparin antikoagulan etkisini, antitrombin III ile pıhtılaşma

sistemindeki proteazlar arasında bir molekül kompleks oluşumunu hızlandırarak (anti IIa aktivitesi) göstermektedir (21, 22). Bu komplekse TAT kompleksi (trombin-antitrombin III kompleksi) adı da verilmektedir (23).

DMAH'lerin antitrombotik etkileri (anti-faktör Xa), antikoagülan etkilerinden (anti-faktör IIa, APTT, TT) daha güçlüdür, bu özellikleri FH'e oranla daha az kanama komplikasyonlu görülmesine sebep olmaktadır (14, 23, 24, 25, 26). Çalışma grubumuzda kanama komplikasyonuna rastlanmadı. Daha önce yayınlanan çalışmalarımızda (27, 28) heparine ait kanamaya rastlanmamış fakat warfarin'e ait kanamalara rastlanmıştı. Bu nedenle bizde DMAH tedavisi sonrası taburcu ettiğimiz hastalarımızda, idame tedavisini daha güvenle kullanabilceğimiz DMAH ile yapmayı amaçladık, fakat hastalarımız SC enjeksiyon yapmaktan hoşlanmadıklarını ileri sürüp, tablet kullanmayı tercih ettiler. Böylelikle, sosyo-kültürel nedenlerle warfarin kullanmak zorunda kaldık.

Anti IIa, anti Xa'ya oranla daha çabuk elimine olduğundan DMAH'lerin etki süreleri FH'lere oranla daha uzun olup, tedavide sıklıkla 12 saatte bir olarak kullanılmaktadırlar. Antitrombotik etki molekül ağırlık ile ters orantılıdır, yani molekül ağırlık azaldıkça antitrombotik etki artar (2, 9, 21, 22). FH için antifaktör Xa'nın antifaktör IIa'ya oranı 1'dir. DMAH'lerde antifaktör Xa'nın antifaktör IIa'ya oranı 3 ile 5 arasında değişir. CY 216 için bu değer 4.4 olarak belirtilmiştir, yani antitrombotik etkisi FH'in 4.4 katıdır (20).

DVT'nun radyolojik tanı yöntemleri arasında flebografi, DUS, VS manyetik rezonans, CT, impedans pletisimografisinden bahsedilmektedir (29, 30, 31, 32, 33). Flebografi ve sintigrafi için % 71-100 arasında hassasiyet ve % 73-100 arasında özgüllük oranları bildirilmektedir. Bu oranlar DUS için % 54-100 arasında hassasiyet ve % 91-100 arasında özgüllük şeklindedir (31, 32, 33). Mitchell ve ark. çalışmasında (34) DUS ile femoral bölgede hassasiyet % 95, özgüllük % 100 ve doğruluk oranı % 96 olup, bu değerler baldır için % 81 hassasiyet, % 89 özgüllük ve % 70 doğruluk şeklindedir. Bizim çalışmamızda tıkanıklıkların hepsi femoral seviyede olup DUS ve VS ile % 100 lük bir doğruluk oranı elde edilmiştir.

Briant ve ark. (24) tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada FH ve CY 216'yı verilen doz ile biyoyararlanım ilişkisi açısından karşılaştırmışlardır. Biyoyararlanım, FH 500 U/kg dozda verildiğinde % 27.1, 5.000 U/kg dozda verildiğinde ise % 92.0 oranında olmuştur. CY 216 için ise bu değerler sırası ile % 126.4 ve % 125.4 olarak bulunmuştur. Bu ça-

lışmada FH'in ancak yüksek dozlarda biyoyararlanımının arttığı, buna karşın DMAH ile düşük dozlarda bile daha yüksek oranda biyoyararlanım elde edildiği ve DMAH de verilen dozun biyoyararlanımı etkilemediği vurgulanmaktadır. Prandoni ve ark. (1) FH ile semptomların % 16'sında kötüleşme belirlerken, bu oran DMAH'de % 5 olmuştur.

166 hasta üzerinde yapılan Avrupa çokmerkezli çalışmasında (7) ise flebografik tetkik ile Marder (10) ve Arnesan /11) skorlarına göre CY 216 kullanılan olguların % 43'ünde belirgin lizis, % 27'sinde orta derecede lizis saptanmış ve % 30'unda tedaviye yanıt alınamamıştır. Bu oranlar FH için % 23 belirgin lizis, % 37 orta derecede lizis ve % 40'ında yanıtızsız olmuştur. Bizim sonuçlarımız ise % 20 belirgin lizis, % 40 orta derece lizis ve % 40 olguda yanıtızsız olmuştur. Çalışmamızda tedaviye yanıt alınamayan 4 olgunun ikisinde skor aynı kalmış ve ikisinde ise skorlar Marder'e göre 2 puan ve Arnesan'e göre ise 3 puan artmıştır. Ortalama skorlar hesaplanırken ise bu 4 olguda beşinci gündeki skorlar esas alınmıştır, çünkü bu andan itibaren FH tedavisine geçilmiştir.

Çalışma grubumuzdaki olguların % 40'ının hem semptomatoloji hem de radyolojik yönden, beş günlük tedaviye rağmen yanıt vermemesi Avrupa çokmerkezli çalışmasında (7) elde edilen DMAH'lere % 30 oranında cevapsızlığa oranla oldukça yüksek görünmektedir. Tedaviye yanıtızsız 4 olgunun ikisinde radyolojik bulgular aynı ve ikisinde kötüleşmiş olarak bulunmuştur. Bu sonucun alınmasında, tıkanıkların hepsinin proksimal konumlu olması ve olgu sayısının yeterli olmaması etkili olmuş olabileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Prandoni, P., Lensing, A.W.A., Büller, H.R., et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standart heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 339: 441-45, 1992
2. Pezzuoli, G., Nert Sernet, G.G., Settembrim, P.G., et al. Effectiveness and safety of the low-molecular weight heparin CY 216 in the prevention of fatal pulmonary embolism and thromboembolic death in general surgery. *Haemostasis* 20 (Suppl 1): 193-204, 1990
3. Naschitz, J.E., Yeshurun, D., Abrahamson, J.: Incidence and diagnostic significance of paraneoplastic thromboembolism disorders. *Int Angiol* 8: 28-31, 1989
4. Ranft, J., Heidrich, H.: Frequency of malignant diseases in deep venous thrombosis of the lower extremities. *Int Angiol* 10: 66-68, 1991
5. Kalafat, H.: Genel cerrahide tromboemboli profilaksisi. *Tromboz Bülteni* 1: 26-30, 1993
6. Sandler, D.A., Martin, J.F.: Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep veni thrombosis *J Roy Soc Med* 82: 203-

205, 1989

7. A Collaborative ve European multicentre study: A randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemostas* 65: 251-256, 1991
8. Donayre, C.E., Ouriel, K., Rhee, R.Y., Shortell, C.K.: Future alternatives to heparin: low-molecular-weight heparin and hirudin. *J Vasc Surg* 15: 675-82, 1992
9. Kakkar, V.V., Djazaeri, B., Fok, J., Fletcher, M., Scully, M.F., Westwick, J.: Low-molecular weight heparin and prevention of postoperative deep veni thrombosis. *Br Med J* 284: 375-379, 1982
10. Marder, V.J., Soulen, R.L., Atichartakarn, V., et al. Quantitive venographic assesment of deep vein thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin therapy. *J Lab Clin Med* 89: 1018-1029, 1977
11. Arnesen, H., Heilo, A., Jacobsen, E., Ly, B., Skaga, E.: A prospective study of streptokinase and heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 203: 457-463, 1978.
12. Homans, J.: Venous thrombosis in the lower limbs: its relation to pulmonary embolism. *Am J Surg* 38: 316-326, 1973
13. Gallus, A.S.: Overview of the management of thromboembolic disorders. *Semin Thromb Hemost* 15: 99-110, 1989
14. European Fraxiparin Study (EFS) 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* 75: 1058-63, 1989
15. Biegholdt, M.: Descriptive analysis of the European Fraxiparin Study. *Semin Thromb Hemost* 15: 409-413, 1989
16. Doutremepuich, C., Gestreau, J.L., Maury, M.O., Quilichini, R., Boisseau, M.R., Toulemonde, F., Vairel, E.: Experimental venous thrombosis in rats treated with heparin and low molecular weight heparin fraction. *Haemostasis* 13: 109-112, 1983
17. Verardi, S., Ippoliti, A., Pistolese, G.R.: Antithrombotic treatment during acute inflammatory complications of patients affected by postphlebotic syndrome: LMW-heparin versus standard heparin. *Int Angiol* 7: 33-40, 1988
18. Swedenborg, J.: Surgical thrombectomy for iliofemoral venous thrombosis. *Eur J Vasc Surg* 5: 365-67, 1991
19. Yılmaz, M., Keçecigil, H.T., Kolbakır, F., Keyik, T., Yıldırım, A., Erk, K.: İliofemoral venöz tromboz (190 olgunun sunumu). *Damar Cerrahisi Derg* 3: 70-73, 1994
20. Blockmans, D., Bounameaux, H., Vermynen, J., Verstraete, M.: Heparin-induced thrombocytopenia platelet aggregation studies in the presence of heparin fractions or semi-synthetic analogues of various molecular weights and anticoagulant activities. *Thromb Haemostas* 55: 90-93, 1986
21. Verstraete, M.: Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. *Drugs* 40 (4): 498-530, 1990
22. Ofosu, F.A.: In vitro and ex vivo activities of CY216: comparison with other low molecular weight heparins: *Haemostasis* 20: 180-92, 1990
23. Hoppensteadt, D., Walenga, J.M., Fareed, J.: Relevance of laboratory parameters to the clinical efficacy of Fraxiparin. *Thromb Haemorrh Dis Disorders* 4: 7-12, 1991
24. Briant, L., Caranobe, C., Saivin, S., Sie, P., Bayrou, B., Houin, G., Boneu, B.: Unfractionated heparin and CY 216: pharmacokinetics and bioavailabilities of the anti-factor Xa and IIa effects after intravenous and subcutaneous injection in the rabbit. *Thromb Haemostas* 61 (3) 348-353, 1989
25. Heinrich, D., Görg, T., Schulz, M.: Effects of unfractionated heparin on platelet function. *Haemostasis* 18 suppl 3: 48-54, 1988
26. Gensini, G.F., Fortini, A., Lombardi, A., Pesciullesi, E., Pieroni, C., Neri Serneri, G.G.: Binding of low-molecular weight heparin to aortic endothelium in rabbits. *Haemostasis* 14: 466-472, 1984
27. Kurtoğlu, M., Belgerden, S., Tezelman, S., Dinççağ, A.: Derin ven trombozu. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 4: 39, 1985
28. Kurtoğlu, M., Taviloğlu, K., Ertekin, C., Belgerden, S., Müslümanoğlu, M.: Derin ven trombozuna yaklaşım. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 6: 162-65, 1992
29. Hobson, R.W., Mintz, B.L., Jamil, Z., Breitbart, G.B.: Diagnosis of acute deep venous thrombosis. *Surg Clin North Am* 70: 143-157, 1990
30. Proutjos, P., Bastounis, E., Hadjinikolaou, L., Felekuras, E., Balas, P.: Superficial venous thrombosis of the lower extremities co-existing with deep venous thrombosis. A phlebographic study on 57 cases. *Int Angiol* 10: 63-65, 1991
31. Mattos, M.A., Londrey, G.L., Leutz, D.W., Hodgson, K.J., Ramsey, D.E., Barkmeier, L.D., Stauffer, E.S., Spadone, D.P., Summer, D.S.: Color-flow duplex scanning for the surveillance and diagnosis of acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 15: 366-76, 1992
32. Sabba, C., Carbone, P., Pugliese, D., Zupo, V., Buonamico, P., Altamura, P., Odero, A.: Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis: role of real-time echography. *Int Angiol* 7: 194-97, 1988
33. Wysokinski, W., Beyens, G., Blockmans, D., Verhaege, R.: Assesment of the patency of deep leg veins with duplex. *Int Angiol* 10: 69-71, 1991
34. Mitchell, D.C., Grasty, M.S., Stebbings, W.S.L., Nockler, I.B., Lewars, M.D., Levison, R.A., Wood, R.F.M.: Comparison of duplex ultrasonography and venography in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Br J Surg* 78: 611-13, 1991

YAZIŞMA ADRESİ

Prof. Dr. Mehmet KURTOĞLU
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Acil Cerrahi Birimi, 34390, Çapa-İSTANBUL
Tel: (212) 5310939
Fax: (212) 5331882