

PAPER DETAILS

TITLE: Alt Ekstremitte Derin ven Trombozunda Medikal Tedavi: Retrospektif Çalışma

AUTHORS: İlker KAYA,Mehmet ÇEBER,Cemal ASLAN,İlker AKAR

PAGES: 270-282

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/605824>

Alt Ekstremitte Derin ven Trombozunda Medikal Tedavi: Retrospektif Çalışma
Medical Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: Retrospective Study
İlker Kaya¹, Mehmet Çeber¹, Cemal Aslan¹, İlker Akar²

¹Tokat Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği
Tokat

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD Tokat

Sorumlu Yazar

Yrd.Doç. Dr. İlker AKAR

Adres: Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı/TOKAT

e-mail:

ilkerakar16@yahoo.com

Tel: 0 505 7669074

Özet

Amaç: Derin ven trombozu (DVT) zamanında teşhis edilip tedavi edilmediği zaman ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. İlimiz devlet hastanesi kalp ve damar cerrahisi polikliniğine başvuran alt ekstremitte DVT nedeniyle tedavi edilen hastalar retrospektif olarak incelendi.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize Ocak 2010 - Aralık 2016 tarihleri arasında alt ekstremitelerinde ağrı ve şişlik şikayetleri ile başvuran 424 hastaya Wells skorlaması uygulandı. Wells skoru 2' nin üzerinde olan hastalara alt ekstremitte renkli venöz doppler ultrasonografi çekildi. DVT tanısı alanlar yatırıldı.

Bulgular: Tüm hastaların Wells skoru 2'nin üzerindeydi ve çekilen doppler ultrasonografi sonucunda 323 (%76,1) hastada DVT tespit edildi. Tromboz saptanan olguların 165'i kadın (%51), 158'i erkek (%48,9) olup ortalama yaş 57 idi. DVT oluşumunda 77 (%23,8) hastada belirli bir risk faktörü bulunamazken, belirlenen risk faktörlerinden en sık olarak 56'sında (%17,3) obstetrik nedenler ve 56'sında (%17,3) immobilizasyon tespit edilmiştir. Olguların 157' sine (%48,6) standart heparin infüzyonu, 154'üne (%47,6) ise günde 2 kez düşük molekül ağırlıklı heparin uygulandı. Massiv iliyak trombozlu 12 (%3,7) hastaya ise trombolitik tedavi verildi. Hastaların 8'inde (%2,4) pulmoner emboli gelişti. Bu hastalardan 4'ü massif pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi (%1,2).

Sonuç: Komplikasyonlarının önlenmesi açısından klinik olarak DVT düşünülen hastalarda doppler ultrasonografi ile tanı kesinleştirilmeli ve erken dönemde uygun tedavi başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Derin ven trombozu, Doppler Ultrasonografi, Heparin.

Abstract

Objective: Deep vein thrombosis (DVT) is an important cause of morbidity and mortality world wide 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 January 2010- December, 2016; 424 patients applied at our hospital as suffering from pain and swallow. Clinical signs and symptoms of DVT were classified according to the Wells scoreing. If wells scoreing is higher than 2, patients were examined with lower extremity venous doppler ultrasonography. The ones at whom thrombosis were detected, were hospitalized.

Results: It was found that Wells score of all patients was above 2 and DVT was observed in 323 patients (76,1%). 165 patients (51%) were females and of the 158 patients (48,9%) were males, and avarage age 57. There was no risk factors for DVT in the 77 (23,8%) patients. The most common risk factors for DVT were obstetric causes in 56 patients; (17,3%) and immobilization in 56 patients (17,3%). Standart heparin infusion was administered to 157 patients (48,6%) while the remaining patients 154 (47,6%) had low molecular weight heparin twice a day. 12 patients (3.7%) with massive iliac

thrombosis were treated with thrombolytic therapy. Pulmonary embolus was developed in the 8 patients (2.4%) and four of them died due to massive pulmonary emboli (1.2%).

Conclusion: These data indicate that early suitable treatment of DVT is necessary to prevent its complications after a definitive detection of DVT with a doppler ultrasonography.

Keywords: Deep vein thrombosis, Doppler Ultrasonography, Heparin.

Giriş

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 edilmediği takdirde ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır (2).

DVT'nin en ciddi komplikasyonu pulmoner tromboemboli (PTE) olup her yaşta görülmekle birlikte genellikle 40 yaşın üzerinde daha sıktır. Kadın ve erkek popülasyonda ise hemen hemen aynı sıklıkta görülmektedir (3). Ciddi klinik sekillere 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 testler gerektirmektedir (6).

DVT'nin tanısı konulduktan sonra hızla tedavisine geçilmelidir. Standart tedavi trombüs gelişimi ve embolizasyonunun önlenmesine yöneliktir (7). Akut DVT' de ilk etapta yapılacak olan tedavi, istirahat ile birlikte intravenöz ya da düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), analjezikler ve sonrasında oral antikoagülan tedaviye (warfarin) geçilmesidir (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 de önlenmesinin yanında, venöz valvuler 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 2010- Aralık 2016 tarihleri arasında Kalp ve DamarCerrahisi Kliniği' nde tedavi edilen 323 alt ekstremité derinven trombozlu olgu retrospektif olarak değerlendirildi. DVT tanısıyla yatırılan hastaların kayıtları incelenerek Wells skorları belirlendi (10) (Tablo 1). Alt ekstremité renkli venöz doppler ultrasonografi (RDUS) ile DVT tanıları kesinleştirilmiş olan bu hastaların demografik özellikleri, tanı yöntemleri, tedavi seçenekleri, tedavi süreleri ve tedavi sonrası takipleri retrospektif olarak incelendi.

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
Tümenden bacak şişmesi	1
Asemptomatik bacağına göre 3 cm'den fazla bacak şişmesi (tibia tuberositesinden 10 cm aşağıda)	1
Semptomatik bacakta gide bırakan ödem	1
Kollateral non-variköz yüzeysel venler	1
Önceden geçirilmiş DVT	1
Alternatif teşhis	2

Skor < 2 DVT olasılığı yok

Skor>2 DVT olası var

Bulgular

DVT saptanan hastaların 165'i kadın (%51), 158'i erkek (%48,9) olup ortalama yaş 57 (18-95) idi. Başvuru şikayeti olarak 242 (%74,9) hastada ağrı, şişlik ve kızarıklık beraber bulunurken, Homans testi 198 (%61,3) olguda pozitif. DVT oluşumunda 77 (%23,8) hastada belirli bir risk faktörü tespit edilemezken, belirlenen risk faktörlerinden en sık olarak 56 hastada (%17,3) obstetrik nedenler, 56 hastada (%17,3) immobilizasyon, 37'sinde (%11,4) geçirilmiş büyük cerrahi girişimler, 26'sında (%8) geçirilmiş DVT bulunmuştur. (Tablo 2). Yapılan Doppler Ultrasonografi sonucunda olguların 187'inde (%57,8) sol alt ekstremitte, 136'sında (%42,1) sağ alt ekstremitede tromboz mevcuttu. Hastaların 131'inde (%40,5) femoral vende, 110' unda (%34) iliyak vende, 82'sinde (%25,3) popliteal ven ve distalinde DVT tespit edildi (Tablo 3).

Olguların 157'sine (%48,6) 5000 U bolus ve saatte 1000-1250 U intravenöz standart heparin infüzyonu uygulandığı görüldü. Hastaların 154'üne (%47,6) ise kiloya göre günde 2 kez DMAH subkutan olarak uygulanmıştır. Massiv iliyak trombozlu 12 (%3,7) hastada ise streptokinaz IV yolla 250.000 IU serum fizyolojik icinde 30 dakikada verilip, saatte 100.000 IU olarak 24 saat süreyle devam edilmiştir. Trombolitik tedavinin bitiminden

sonra da standart heparin infüzyonu ile tedavi sürdürülmüştür (Tablo 4). DMAH ve standart heparin tedavisi en az 7 gün süreyle uygulanmıştır.

Yedi gün süreyle immobilizasyon uygulanan tüm hastaların sadece 8'inde (%2,4) pulmoner emboli geliştiği görüldü. Pulmoner emboli gelişen hastaların 4'ü trombolitik tedavi alan gruptayken, diğerleri standart heparin ve DMAH uygulanan hastalardı. Bu hastaların tümünde iliyak vende tromboz vardı. Bu hastalardan 4'ü massif pulmoner emboli nedeniyle kaybedilirken (%1,2), diğer 2'sine vena kava filtresi kondu. Sadece standart heparin tedavisi alan 5 (%1,5) 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 yapılmıştır. Tüm hastalar semptom ve klinik bulgularında belirgin düzelme olduğunda elastik kompresyon çorabı uygulanarak mobilize edilmiştir. Hastalar, International Normalized Ratio (INR) değeri 2-3 arasında olacak şekilde oral warfarin sodyum tedavisi ile taburcu edilmiş, oral antikoagulan kullanılamayan olgularda ise tedavi uzun etkili DMAH ile sürdürülmüştür. İdame tedavileri en az 3 ay süreyle uygulanırken, risk faktörleri devam eden hastaların tedavisi en az 1 yıla uzatılmıştır.

Tablo 2. Olgulardaki Etiyolojik Faktörler.

Risk faktörü	Sayı	%
İmmobilizasyon	56	17,3
Obstetrik Nedenler	56	17,3
Cerrahi Girişimler	37	11,4
Gecirilmiş DVT	26	8,0
Malignite	22	6,8
Behçet Hastalığı	18	5,5
Kardiyak Nedenler	14	4,3
Trombofili	12	3,7
Oral Kontraseptif	5	1,5
Tespit Edilemeyen	77	23,8

Tablo 3. Olgulardaki DVT Lokalizasyonları.

Lokalizasyon	Sayı	%
İliyak ven	110	34,0
Femoral ven	131	40,5
Popliteal ven ve distali	82	25,3

Tablo 4. Tedavi Yöntemleri

Tedavi	Sayı	%
Standart Heparin infüzyonu	157	48,6
Standart Heparin infüzyonu +Trombolitik	12	3,7
Düşük Molekul Ağırlıklı Heparin	154	47,6

Tartışma

Tedavi edilmeyen alt ekstremitte DVT olgularının yaklaşık %20'sinde PTE gelişir ve bu PTE'lerin %10-20'si fatal seyreder. DVT tanısında esasolan, tanıdan şüphelenmektir. Tanı amacıyla Wells ve ark.(10) tarafından geliştirilen ve Wells skorlaması olarak adlandırılan DVT pretest olasılık skorlaması kullanılmaktadır. Wells ve arkadaşlarının 1997 yılında DVT olasılığını düşük, orta ve yüksek derece olarak ayırdıkları bir çalışmada, düşük olasılık grubunun sadece %3'ünde pozitif bulgulara rastlanırken, orta derece grupta %17, yüksek derece grupta %75 hastada DVT için pozitif bulgu saptanmıştır (11). Yaptıkları başka bir çalışmada ise; DVT ön tanısı alan hastaları, uygulanan bu pretest ile, DVT olasılığı olanlar ve olmayanlar olarak ayırmışlar ve olasılığı bulunmayanların sadece %5.5'inde DVT tespit edilirken, DVT olasılığı saptananlarda bu oran %27.9 olarak bulunmuştur (10).

Literatürde Wells skorlamasının ardından hastalara uygulanan D-dimer ve RDUS ile DVT tanısı konmuştur. Venöz RDUS'nin proksimal DVT için sensitivitesi %97 iken baldır venleri için %73'tür ve bu nedenle RDUS, asemptomatik hastalarda baldır venleri için yetersiz kalabilir (12-14). Belirli aralıklarla yapılan kompresyon RDUS, tüm bacak ve baldır venlerinin görüntülenmesine izin verir (15). Bizim

serimizde DVT tespit edilen hastaların %74,5'inde 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 tedavisini takiben warfarin ile antikoagulasyon, 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 önlenmesinin standart heparin ile sağlanamadığı gösterilmiştir (18,19). Standart heparinizasyon sıkı takip gerektirmektedir. İlk 24 saatte her 6 saatte aPTT bakılması ve bunun normalin 1.5- 2.5 katı düzeyinde tutulması önerilmektedir (20). Heparin bağımlı trombositopeni gelişimini görebilmek amacıyla 3. ve 5. günlerde trombosit sayısı bakılmalıdır (7). Hull metodunda 5.000 U bolus standart heparin verildikten sonra, 24 saatte total doz 30.000

U olacak şekilde 5-7 gün süreyle heparin infüzyonu uygulanmaktadır (21). Rasche metodunda ise 80 U/kg bolus yapıldıktan sonra saatte 18 U/kg olarak 24 saat infüzyon uygulanır (22). Heparin tedavisiyle birlikte warfarin tedavisinin başlanması hastanede kalma süresini azaltır. Warfarinin terapotik düzeyi INR 2-3 arasında tutularak sağlanabilir (20).

DMAH'ler 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'lerin antikoagulan etkileri, antifaktor Xa / anti IIa aktivite oranlarına göre farklılık gösterir (27). Monitörizasyona ihtiyaç olduğunda antifaktor 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 meta

analizlerde, monitörize edilmemiş sabit dozda subkutan uygulanan DMAH'lerin, 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 ekstremité iskemisi varlığında tercih edilebilir (24). Bizim serimizde tedavi seçeneği olarak sadece massiv iliyak ven trombozlu 12 (%3.7) 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 tedavi kontrendike ise cerrahi trombektomi uygulanabilir (24). Bu yazıda medikal tedavi seçenekleri irdelendiği için cerrahi trombektomiye alınan hastalar değerlendirilmeye alınmamıştır. Ancak günümüzde intraoperatif floroskopi, geliştirilmiş venöz trombektomi kateterleri ile infrainguinal trombektomi tekniklerinin kombine uygulanmasıyla cerrahi trombektomi %88 gibi yüksek başarı oranlarına ulaşabilmiştir (30).

Antikoagulan tedavi altındaki hastalarda PTE gelişimi 12 günde %4.8 olarak bildirilmiştir (31). Bizim çalışmamızda bu oran %2.4 olarak bulunmuştur. Bu hastalardan 4'ü pulmoner emboli sonucu gelişen ani arrest sonucu kaybedilmiştir. Daha hafif seyreden 2 hastada ise PTE rekürrensini önlemek için vena kava filtresi yerleştirilmiştir. Antikoagulan 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).

Literature paralel olarak bizim uygulamamızda da idame tedavileri en az 3 ay süreyle uygulanırken, risk faktörleri devam eden hastalarda tedaviye en az 1 yıl devam edilmektedir.

Sonuç

DVT etkin bir şekilde tedavi edildiği takdirde erken dönemde PTE, venöz tromboz ve sekonder arteriyel tıkanmanın önlendiği, geç dönemde ise posttrombotik sendrom, kronik venöz yetmezlik gibi komplikasyonların azaldığı gösterilmiştir. Klinik olarak DVT ön tanısı alan hastalarda Wells skorlaması uygulanabilir. Erken dönemde uygun tedavinin başlanması için RDUS ile tanı kesinleştirilmelidir. Ancak klinik bulgular kesinlikle akut DVT'yi

düşündürüyorsa tedaviye en kısa zamanda başlanmalıdır. Ciddi komplikasyonların ve özellikle PTE' nin önlenmesi açısından DVT'nin erken tanısı ve etkin tedavisi önemlidir. Bu nedenle etiyolojik olarak geniş bir spektruma sahip olan DVT'nin tüm kliniklerce doğru tanınmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

2015-2016 yılları arasında kliniğimizde görev yapmış ve özverili çalışmaları ile hastalarına hizmet etmiş olan ve ebediyete göç eden arkadaşımız Op. Dr. Şerif Caner'i saygıyla anıyoruz.

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 O, Çağırıcı U, Engin C. Derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli. Duran E (editor). Kalp ve Damar Cerrahisi. 1. Baskı, İstanbul: Capa 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 et al. 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, Siadat 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 et al. 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 Intern 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, Guidry 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-molecularweight 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 venacaval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prevention du Risqué 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 lowintensity warfarin therapy for long term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:63.

