

Derin Ven Trombozunda Ayaktan Günlük Tek Doz Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği

The Efficiency and the Confidence of the Single Dose Outpatient Low Molecular Weight Heparin Treatment of Deep Vein Thrombosis

Dr. Dolunay ODABAŞI,^a
Dr. Yasin MELEK,^a
Dr. Halil BAŞEL,^b
Dr. Sedat ÖZCAN,^a
Dr. Hasan EKİM^a

^aKalp ve Damar Cerrahisi AD,
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
^bKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
Van Yüksek İhtisas Hastanesi, Van

Geliş Tarihi/Received: 06.10.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 22.03.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Dolunay ODABAŞI
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Van,
TÜRKİYE/TURKEY
dolunayodabasi@yahoo.com

ÖZET Amaç: Derin Ven Trombozu (DVT) bulunan ve kliniğimizde tedavisi yapılan hastalara ayak-tan tek doz Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) tedavisinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin belirlenmesi, kısa ve orta dönem sonuçlarının literatür ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Aralık 2004 ve Nisan 2008 Tarihleri arasında kliniğimizde DVT'li 30 hastaya ayaktan tek doz DMAH tedavisi uygulandı. Hastaların 17 (%56)'si erkek 13 (%44)'ü bayandı. Ortalama yaş 46.2 ± 27 (19-74) idi. Bütün hastalara kg başına 1.5 kg/mg hesabıyla tek doz DMAH uygulandı. Hastalar ilk görüldükleri gün, 10.gün, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 18. ayda tuberositas tibia (TT) ve uyluk ortası (UO) çap farkları ile bilateral alt ekstremitte venöz doppler ve biyokimya monitarizasyonu ile takip edildi. **Bulgular:** Hastaların hiçbirinde pulmoner emboli bulgusu ve şikayeti olmadı. Vakaların ikisi bilateral, 19'u sol alt ekstremitte de ve 9'u sağ alt ekstremitte de görüldü. Tek bir hastada derin ven trombozu nüksü gerçekleşti. Bir hastamızda DMAH'a bağlı olduğu düşünülen yaygın cilt döküntüleri gerçekleşti ve ilaç kesildikten sonra hastanın şikayetleri düzeldi. İlaçla ilgili başka bir yan etki rapor edilmedi. Çalışma süresi sonunda hastaların 11'in de doppler USG sonucu tam iyileşme sağlandığı ispatlandı. Hastaların 10'unda sadece venöz reflü ve 9 hastada parsiyel tromboz mevcuttu. Tedavinin 1. ayının sonunda ekstremitte diz altı ve diz üstü seviyede anlamlı çap azalmasına rastlanmıştır. **Sonuç:** DVT'de ayaktan tek doz DMAH tedavisi etkili bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Venöz tromboz; heparin, düşük moleküler ağırlıklı; pulmoner emboli

ABSTRACT Objective: The aim of this study is to evaluate the efficiency and the confidence of the single dose outpatient Low Molecular Weight Heparin (LMWH) treatment of deep vein thrombosis in our clinic, with short and long term results comparison with literature. **Material and Methods:** Between december 2004 and April 2008; 30 patients with DVT treated with single dose LMWH in our clinic. 17 (56%) of the patients were male, while remaining 13 (44%) of the patients were female. The mean age of the patients was 46.2 ± 27 (19-74). All patients were treated single dose LMWH 1.5 mg per kilogram. All patients were followed initially, 10th day, 1st month, 3th month, 6th month, 12th month and 18th months later with the results of tuberositas tibia and middle thigh diameter difference, bilateral low extremity venous doppler and biochemistry results. **Results:** There were no pulmonary embolism complication and findings. There were two patients with bilaterally involvement, 19 patients with left leg, 9 with right leg involvement. There was only one recurrence. There was only one patient who had widespread skin eruptions related to LMWH which abated with the cessation of the therapy. There were no other such side effects. At the end of the study complete resolution proved with doppler USG was encountered with LMWH in 11 patients. There was venous reflux in 10 patients and partial obstruction in 9 patients. 1 month after treatment significant diameter reduction was detected in the affected limb at the below and above knee level. **Conclusion:** Single dose outpatient LMWH treatment is efficient for the treatment of deep vein thrombosis.

Key Words: Venous thrombosis; heparin, low-molecular-weight; pulmonary embolism

Damar Cer Derg 2009;18(3):151-6

Derin ven trombozu (DVT); pulmoner emboli, posttromboflebitik sendrom ve pulmoner hipertansiyon (PHT) gibi komplikasyonlara yol açmasından dolayı önemli bir sağlık sorunudur. DVT’de tanı, klinik şüpheyle başlar ama % 100 tanı için yardımcı muayene yöntemlerine müracaat etmek gerekir. Bunlardan en çok kullanılanı Doppler Ultrasonografidir.^{1,2} DVT tanısı konduktan sonra doğal gidişine bırakılırsa, ölümcül komplikasyonu olan PE ve uzun dönemde sakatlık oranı son derece yüksek olan posttromboflebitik sendrom ve Pulmoner Hipertansiyon (PHT) gibi komplikasyonları nedeni ile hemen tedaviye başlanmalıdır.³ Tedavinin amacı bu üç komplikasyonu önlemek olduğu gibi diğer bir amacı da tam tedavi yapıldıktan sonra nükslerin önlenmesi ve fizyolojik trombozun da baskılanmasına bağlı olarak ortaya çıkabilecek kanama komplikasyonunun mümkün olduğu kadar aza indirgenmesidir. Yakın zamana kadar yaklaşık 50 yıldır kullanılan anfraksiyone heparin tek tedavi seçeneği idi.⁴⁻⁷ Bununla birlikte heparinin parçalanması ile Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinlerin (DMAH) elde edilmesi ve heparine nazaran büyük avantajlarının olması tedavide klasik heparine yeni bir alternatif oluşturmuştur.⁸ Bu çalışmanın amacı DVT tedavisinde ayakta günlük tek doz DMAH tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Aralık 2004 ve Nisan 2008 Tarihleri arasında kliniğimizde DVT tanısı konmuş 18 yaş ve üzeri kadın ve erkek 30 hastaya ayakta 1.5 mg/kg hesabıyla tek doz enoksaparin tedavisi başlandı 1 gün sonra hastaya oral antikoagulan olarak Warfarin Sodyum da ek olarak başlandı, hastanın International Normalized Ratio (INR)’si 2-3 Arasında oluncaya kadar kombine tedavi devam ettirildi ve INR’si 2-3 olduktan sonra Enoksaparin kesilip 6 ay INR takibi ile birlikte Warfarin Sodyum tedavisi devam ettirildi. 6 ayın sonunda Warfarin Sodyum tedavisi rekanalizasyon gerçekleştikten sonra kesildi. Çalışmamız için hastanemizden etik kurul onayı ve tüm hastalarımızdan hasta onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; 24 saatten uzun süreli heparin yada warfarin ile tedavi hikayesi olan hastalar, trom-

bolitik tedavi ihtiyacı olan hastalar, trombofili tanısı almış olanlar, daha önceden DVT veya PE atağı geçiren hastalar, ailesel kanama hastalığı olanlar, aktif kanama, aktif ülseratif barsak hastalığı, anjiodisplazi ve son 1 ay içerisinde göz, spinal yada merkezi sinir sistemi cerrahisi geçirmiş olmak gibi bilinen bir kanama riski taşıyan hastalar, renal yetmezliği olan hastalar (serum kreatinin konsantrasyonu >180 µmol/L ya da >2.03 mg/dL), şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar, heparin ve protamine karşı alerji hikayesi olana hastalar, heparin kullanımı ile trombositopeni yada heparin veya warfarin sonrası deri nekrozu hikayesi olan hastalar, gebe olan kadın hastalar. Hastaların 17 (%56)’si erkek 13 (%44)’ü bayandı. Ortalama yaş 46.2 ± 27 (19-74) idi. Hastalar ilk görüldükleri ve 10. gün, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 18. ayda tuberositas tibia ve uyluk ortası çap farkları ile bilateral alt ekstremitte venöz doppler ve biyokimya monitörizasyonu ile takip edildi. Tüm hastalara orta basınçlı varis çorabı verilerek 18 ay boyunca kompresyon tedavisi sağlandı. Çalışma sonuçları Windows uyumlu SPSS 13 programı kullanılarak değişken süreli varyans analiz ve korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. P< 0.01 istatistik olarak olarak anlamlı kabul edilmiştir (Tablo 1).

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 46 ± 27 (19-74) idi. Erkek/kadın oranı 1.3 idi. Vakaların ikisi bilateral, 19’u sol alt ekstremitede ve 9’u sağ alt ekstremitede gözlemlendi. 11 vakada popliteal ven, 8 vakada femoral ve popliteal ven, 3 vakada femoral ve iliyak ven, 8 vakada popliteal-femoral ve iliyak venlerin birlikte tutulumu mevcut idi (Tablo 2, Şekil 1). Hastaların hiçbirinde pulmoner emboli bulgusu ve şikayeti olmadı. Tek bir hastada derin ven trombozu nüksü gerçekleşti. Bir hastamızda enoksaparine bağlı olduğu düşünülen yaygın cilt döküntüleri gerçekleşti ve ilaç kesildikten sonra hastanın şikayetleri düzeldi. Bu yan etki rapor edildi. İlaçla ilgili başka bir yan etki rapor edilmedi. Çalışma süresi sonunda hastaların 11’inde doppler sonucu tam iyileşme sağlandı. Hastaların 10’unda sadece venöz reflü ve 9 hastada parsiyel tromboz mevcuttu. İlginç olarak iki vakada bilateral alt ekstremitte tutulumu mevcuttu ve bu hastalar klinik ve doppler

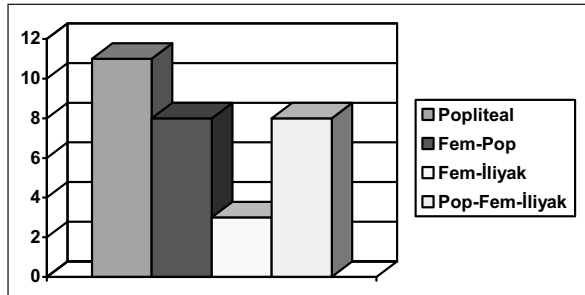
TABLO 1: D-Dimer (eq/ml), T-T (Tuberositas Tibia) ve U-O (Uyluk Ortası) Çap Farkı (cm), ALT (0-41 UI/L), AST (0-38 UI/L), ALP (30-260 UI/L) değerlerinin farklı harfi alan (a, b, c, d, e) ortalamalar arasındaki fark, istatistik olarak anlamlıdır (p< 0.01).

	D-dimer	T-T Çap Farkı	U-O Çap Farkı	ALT	AST	ALP
Vizit 1	3,30 ^a	5,48 ^a	5,38 ^a	26,31 ^a	25,76 ^a	160,45 ^a
Vizit 2	2,00 ^b	4,17 ^b	4,00 ^b	27,14 ^a	24,69 ^a	146,66 ^{a,b}
Vizit 3	0,82 ^c	2,52 ^c	2,72 ^c	24,00 ^a	22,69 ^a	111,28 ^b
Vizit 4	0,55 ^c	1,72 ^d	1,66 ^d	27,66 ^a	21,38 ^a	107,52 ^b
Vizit 5	0,41 ^c	1,28 ^{d,e}	1,59 ^d	26,31 ^a	25,76 ^a	160,45 ^a
Vizit 6	0,54 ^c	0,93 ^e	1,10 ^d			
Vizit 7	0,42 ^c	0,86 ^e	0,90 ^d			

a,b,c,d,e harfleri istatistiksel olarak birbirlerinden farklı istatistik değeri alan veri kümelerini aldığını açıklar.

TABLO 2: Hastalara ait demografik veriler.

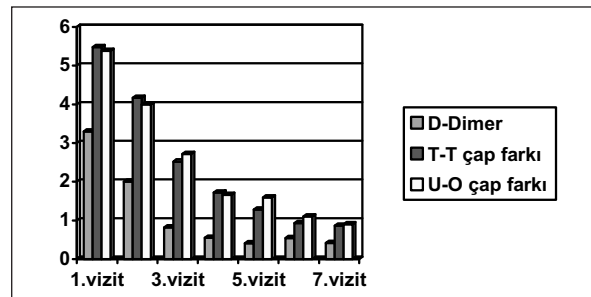
Erkek/Kadın Oranı	1.3
Ortalama Yaş	46± 27 (19-74)
DVT Lokalizasyonları	Bilateral 2 Sol Alt Ekstremité 19 Sağ Alt Ekstremité 9
DVT Tutulum	Popliteal Ven 11 Femoral ve Popliteal Ven 8 İliyak ve Femoral Ven 3 İliyak, Femoral ve Popliteal Ven 8
6 Aylık Tedavi Sonrası Doppler Bulgusu	Tam İyileşme 11 Venöz Reflü 10 Parsiyel Tromboz 9

**ŞEKİL 1:** İlk teşhislerde DVT lokalizasyonları.

USG bulguları olarak tamamen iyileşme sağlandı. Politeal ven tutulumu izole olan hastaların hiçbirinde parsiyel tromboz kalmadı ve yarısında venöz yetmezlik gözlemlendi. Femoral ven tutulumu gözlenen hastaların 4'ünde tam iyileşme sağlanırken, 4'ünde de parsiyel tromboz gözlemlendi. Özellikle derin venöz sistem tutulumu total olan hastaların bilateral olgular hariç hiçbirinde tam iyileşme sağlanmadı. Bir hastada sadece venöz yetmezlik ge-

lişirken diğer 8 hastada parsiyel venöz tromboz mevcuttu. Nüks gerçekleşen hastada bu gruba dahil idi. Çalışmamızda TT çap farkı, 3. ayda UO'sı çap farkı, 2. ayda minime inmektedir bunun nedeni de venöz yapılarda gelişen rekanilazasyondur. TT ve UO'sı çap farkı 1.vizit ile 3.vizit arasında anlamlı düşüş göstermektedir (Şekil 2).

Hastalar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde D-dimer, TT çap farkı ve UO çap farkını enoksaparinin etkinliğinin değerlendirilmesinde parametre olarak kullanılabilir. Aynı zamanda ALT, AST ve ALP değerleri ilacın güvenilirliği açısından önemli parametreler olarak kabul edilir. D-dimer değerlerinin yapılan istatistik değerleri açısından vizit 1'den itibaren değişkenliğinin vizit 3'de artık sabitlendiği gözlenmektedir. Vizit 3'den itibaren artık değişkenliğinin olmaması D-dimer değerlerinin normale gelmiş olduğu anlamındadır. Bu da bize D-dimer değerlerinin vizit1 ve vizit

**ŞEKİL 2:** Vizitlere göre D- Dimer, Tuberositas Tibia (TT) ve Uyluk Ortası (UO) çap farklarında azalma. Hastalara 1.5 mg/kg dozunda DMAH başlandı, 1 gün sonra Sodyum Warfarin tedaviye eklendi. INR 2-3 arasında oluncaya kadar kombine devam ettirildi. INR 2-3 olduktan sonra DMAH tedavisi kesilip 6 ay boyunca INR kontrolleri ile Sodyum Warfarin tedavisi devam ettirildi.

1. vizit:Hastanın ilk görüldüğü gün, 2. vizit:10. gün, 3. vizit: 1.ay, 4. vizit: 3. ay, 5. vizit: 12. ay, 6. vizit: 18.ay.

2'de anlamlı bir düşüşünü göstermektedir. Bu etkinlik kriteri istatistiksel olarak da değerlendirildiğinde görülüyor ki; vizit 4'den itibaren normale gelen D-dimer değerleri ile TT ve UO çap farklarının kabul edilebilir düzeye geldiğini, dolayısı ile D-dimer'in düşüşünün aynı zamanda hastanın klinik olarak bacak çap farklarının belirgin azalmasının anlamlı bir istatistiksel ifadesi olduğunu ve etkinlik açısından beraberliğini gösterir. TT ve UO çap farkları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde vizit 1-2-3'e kadar değişkenlik içinde olduğu ve daha sonra sabitlendiği gözlenmektedir. Bu bize hastaların vizit 3'e kadar çap farklarının düştüğünü ve daha sonra kabul edilebilir bir seviyede olduğunu göstermektedir. Bu istatistiksel bulgu çalışmamızın etkinliğinin daha ilk vizitten itibaren anlamlı olduğunu göstermektedir. TT ve UO çap farklarının vizitler boyunca korelasyonu anlamlıdır. Ayrıca vizit 1-2'de AST ile vizit 4 de istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Güvenirlik parametreleri olarak kullanılan ALT, AST ve ALP değerlendirildiğinde çalışmamızın karaciğer fonksiyonları açısından kullandığımız ilacın güvenli olduğunu göstermektedir (Tablo 1).

TARTIŞMA

DVT tedavisinin ilk basamağı olan antikoagülasyona olabildiğince çabuk başlanmalıdır.³ Çalışmamızda hastalarımızda DVT teşhisi konduğu gün 1.5 mg/kg doz hesabına göre tek doz Enoksoparin tedavisine hemen başlandı, ertesi günde Enoksoparin tedavisine ek olarak Warfarin Sodyum 5mg/gün tedavisi de tedaviye eklendi, günlük INR takipleri ile INR 2-3 arasına ulaşıldığında Enoksoparin tedavisi kesilerek tedaviye Warfarin Sodyum tedavisi ile devam edildi, INR takipleri ile de yeterli antikoagülasyon sağlandığı teyit edildi. Warfarin Sodyum tedavisi 6 ay devam edildi ve tüm hastalarımızda rekanalizasyon olduğu Doppler USG ile teyit edilerek 6. ayın sonunda kesildi. Yakın zamana kadar yaklaşık 50 yıldır kullanılan anfraksiyone heparin tek tedavi seçeneği idi.⁴⁻⁷ Bununla birlikte heparinin parçalanması ile Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinlerin (DMAH) elde edilmesi ve heparine nazaran büyük avantajlarının olması tedavide klasik heparine yeni bir alternatif oluşturmuştur.⁸ An-

titrombotik aktiviteleri daha çok antifaktör Xa ile sınırlı olup trombin üzerine etkileri son derece kısıtlıdır. DMAH'lerin heparine göre kanama açısından daha güvenli bir ilaç olmasını sağlayan bu özelliğidir. Ayrıca DMAH endotele ya da plazma proteinlerine bağlanmadığı için kan dozu, verilen dozla paralel olup biyoyararlanımın da daha iyi olmasını sağlar. Tüm bu özellikler nedeni ile DMAH'ler subkutan uygulandıklarında kanda istenilen düzeye erişilebilir ve bu sırada kanama zamanlarının takibi gerekmemektedir. Ayrıca osteoporoz ve heparinle indüklenen trombositopeni gibi komplikasyonlar DMAH de anlamlı derecede azdır. Bu nedenle klasik heparin ile DMAH'ler birçok çalışmada kıyaslanmışlar ve yapılan meta-analizler göstermiştir ki DMAH'ler en az heparin kadar hatta bazı çalışmalar da daha etkili bulunmuş ve kanama ile uzun dönem ölüm ve sakatlık oranları açısından üstünlükleri olarak gösterilmiştir.⁹⁻¹¹ Son yıllarda ise günde iki kere subkutan uygulanan DMAH'lerin, günde bir kez ev şartlarında uygulanması tartışılmaktadır.¹²⁻¹⁴ D-dimer değerleri bildirildiği gibi VTE'li olgularda tanı kriteri olmasına rağmen her zaman yalancı negatifliğini de hesaba katmalıyız. D-dimerin normal değerlerde olması bize hastanın DVT olmadığını göstermez. Ancak D-dimer değerlerinin ani yükselmelerinde PE ve nüks DVT olabileceği düşünülmelidir. Bizim çalışmamızda tek bir nüks vakası olmuş olup buda karşı ekstremitelerde gerçekleşmiştir. Genel bilgilere ve literatüre uygun olarak D-dimer değerleri artmıştır. Siragusa ve ark. yaptığı çalışmada görmüşler ki 3 aydan sonraki D-dimer değer yükseklikleri tekrarlayan derin ven trombozu ile ilişkilidir.¹⁵ Cosmi ve ark. yaptığı çalışmada da venöz tromboemboli olgularında D-dimer ve faktör 8'in risk faktörü olarak kabul etmişlerdir.¹⁶ Hastaların çoğunun ölüm nedenini pulmoner emboli olduğunu düşünürsek bu istatistik üzerinde düşünülmelidir. DVT tedavisini uygularken hekimlerin en çok çekindikleri komplikasyonlardan biride hastanın standart heparin tedavisi sırasında major ve minör kanamalardır. Minör kanamalar bir ölçüde hasta ve hekim tarafından tolere edilebilse de, major kanamalar hasta ve hekim için sıkıntı yaratmaktadır. Kanama risk faktörü açısından değerlendirildiğinde standart

heparin ve DMAH'ler geniş meta-analizlerde karşılaştırıldığında, DMAH'lerin anlamlı bir istatistiksel fark yarattığı gözlenmektedir. Deden ve ark. bu bulguları destekleyen veriler elde etmişlerdir ve günümüzde DMAH'lerin major kanama açısından, standart heparinlere göre üstünlüğü kesinleşmiş gibidir.^{17,18} Günümüzde standart heparinlerin bir etkisi de hastada trombositopeni yapmasıdır. Theodor ve ark. yaptıkları çalışmada standart heparinde görülen trombositopeninin DMAH'lerle çok daha az gözlemlenmiştir.¹⁹ Daha önce uygulanan tedavilerde hastalar mobilize edilmeyip genelde yatak istirahatı uygulanırdı. Uzun süredir devam eden hastaları mobilize edilip edilmemesi tartışmasında görüldü ki hastaların erken dönemde kompresyon tedavisi ile mobilizasyonu edilmeyenlere göre klinik olarak şikâyetlerinin azalması yönünden daha üstün olduğu gözlenmiştir. Hastalara erken dönemde yapılan mobilizasyon ve kompresyon tedavisi klinik olarak erken dönemde daha iyi sonuçlandı-ğı gösterilmiştir.²⁰⁻²³ Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre DVT tedavisini sadece medikal olarak planlamak yeterli değildir. Aschwanden ve ark.'nın yaptığı çalışmada²¹ olduğu gibi erken dönem de yapılan mobilizasyon hem DVT iyileşme sürecine olumlu katkısı olduğu gibi aynı zamanda venöz

tromboembolilerin insidansını azaltacaktır. Bu yüzden hastalara kompresyon ve mobilizasyon tedavisinin önerilmesi kanaatindeyiz. Çalışmanın amaçlarından birinin tedavinin ayakta yapılması yönünde olması düşünülürse, bu bizim için daha anlamlıdır. Çalışmamızın güvenilirliği açısından istatistiksel değerlendirilmede, enoksaparin kullandığımız hastaların tamamında da Karaciğer fonksiyon parametreleri olan AST, ALT ve ALP değişkenlerin vizitlerde sabit olduğu ve güvenli aralıkta seyrettiği gözlenmektedir. Bu da bize enoksaparinin tedavide güvenli olduğunu göstermektedir. Ancak litaretürde ciddi hepatotoksite yaptığını bildiren olguların olduğu da bilinmelidir.^{24,25} Ancak bu durum nadirdir. Enoksaparinin karaciğer fonksiyonları üzerine güvenilirliği konusunda Christensen ve ark.'nın yaptığı çalışmada²⁶ heparin prepatları-nın DVT tedavi ve profilaksisinde güvenilirliğini ortaya koymuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak, kompresyon için varis çorabı kullanılarak erken dönem mobilizasyon ve kiloya göre ayarlanan günde tek doz enoksaparin tedavisi komplike olmayan derin ven trombozunda etkin ve güvenilirdir.

KAYNAKLAR

1. Lensing AW, Prandoni P, Brances D, et al.: Detection of deep veno-us thrombosis by real time B mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989;320:342-5.
2. Comerota AJ, Katz ML, Hashemi HA. Venous duplex imaging for diagnosis of acute deep venous thrombosis. *Haemostasis* 1993;(23) suppl:61-71.
3. Hull R, Rascob GE, Hirsh J, et al. 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. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboemboli disease. *Chest* 1998;114:561-78.
5. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, et al. A standard nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:333-7.
6. Hull RO, Rascob GE, Rosenbloom D, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992;152:1589-95.
7. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low molecular weight heparin; Mechanisms of action, pharmacokinetics, dose considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1998;114:489-510.
8. Fareed J, Jeske W, Hoppensted D, et al. Low molecular weight heparins, pharmacological profile and product differentiation. *Am J Cardiol* 1998;82:3-10.
9. Leizorovich A, Simonneau G, Decousus H, et al. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: Meta-analysis. *BMJ* 1994;309:299-304.
10. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, et al. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins. *Arch Intern Med* 1995;155:601-7.
11. Siragusa S, Cosme B, Piovello F, et al: 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.
12. Koopman MMW, Prandoni P, Piovello F, et al. Treatment of veno-us thrombosis with unfractionated heparin administered in hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996;334:682-7.
13. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered at home with unfractionated heparin administered in hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
14. Kurtoglu M., Güloğlu K, Kurtoglu M., Necefli A. Ambulatory treatment of proximal DVT with low molecular weight heparin (Enoxiparine). *Eurosurgery* 2000 20-24 June 2000, İstanbul.

15. Siragusa S, Caramazza D, Malato A. How should we determine length of anticoagulation after proximal deep vein thrombosis of the lower limbs? *Br J Haematol* 2009;144(6):832-7.
16. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Favaretto E, Palareti G. D-dimer and factor VIII are independent risk factors for recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2008;122(5):610-7.
17. Dedden P, Chang B, Nagel D. Pharmacy-managed program for home treatment of deep vein thrombosis with enoxaparin. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(17):1968-72.
18. Kızıltepe U, Oktar L, Ergül G, Gelişen İ. Derin Ven Trombozu Tedavisinde Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinin Etkinliği. *Turkish J Vasc Surg* 2003;12(3):15-20.
19. Theodor EW, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with LMWH or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;18(332):1330-6.
20. Hamer JD, Mallone Pe, Silver IA. The p02 in venous valve pac-kets: It's possible bearing on thrombogenesis. *Br J Surg* 1981;68:166-70.
21. Aschwanden M, Labs KH, Engel H, et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;85:42-6.
22. Schellong SM, Schwarz T, Kropp J, et al. Bed rest indeep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1999;82:127-9.
23. Blättler W, Partsch H. Leg compression and ambulation is better than bed rest for the treatment of acute deep venous thrombosis. *Int Angiol* 2003;22(4):393-400.
24. Baker EL, Loewenthal T, Salerno E, Baker WL. Probable enoxaparin-induced hepatotoxicity. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(7):638-41.
25. Hui CK, Yuen MF, Ng IO, Tsang KW, Fong GC, Lai CL. Low molecular weight heparin-induced liver toxicity. *J Clin Pharmacol* 2001;41(6): 691-4.
26. Christiansen HM, Lassen MR, Borris LC, Sørensen JV, Rahr HB, Jørgensen LN, et al. Biologic tolerance of two different low molecular weight heparins. *Semin Tromb Hemost* 1991; 17(4): 450-4.