YILAN ISIRIKLARI SONRASI GELİŞEN VENÖZ TROMBOZLARDA TEDAVİ UYGULAMALARIMIZ

OUR THERAPY MODALITY FOR VENOUS THROMBOSIS FOLLOWING SNAKEBITES

Ufuk YETKİN, Cengiz ÖZBEK, Mert KESTELLİ, Ali GÜRBÜZ
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İZMİR

Özet

Amaç: Y›lan ›s›rmas› olan bir hasta kompleks zehirlenme olgusu fleklinde de¤erlendirilmelidir. Ülkemizde genellikle engerek y›lanlar› ile ›s›r›lmalar oluflmakta ve hematoksin zehiriyle damar dinamizminde olan de¤ifliklik neticesinde s›kl›kla ›s›r›lan ekstremitede akut semptomatik proksimal ven trombozu komplikasyonu görülebilmektedir. Damar cerrahlar› olarak genel sistemik tedavinin yan›s›ra bu komplikasyonla rastlan›lan olgularda en uygun ve ekonomik tedavi seçene¤i oldu¤una inand›¤›m›z yaklafl›mlar›m›z› aktarmay› amaçlad›k.

Yöntem: ‹zmir Atatürk E¤itim ve Arafl›rma Hastanesi Acil Servisine 01.01.2000 ile 31.12.2002 tarihleri aras›nda y›lan ›s›rmas› sonras› gelifl›en akut semptomatik venöz tromboz tan›s› ile bafl›vurarak Kalp-Damar Cerrahisi Klinik ‹zlemine al›nan 36 hasta çal›flmaya dahil edilmifltir. Hastalar›n 11'i (%30.5) kad›n ve 25'i (%69.5) erkek olup yafl ortalamas› 48 idi. Hastalar›n acil servise bafl›vurusunun y›lan ›s›rmas›n› takiben ortalama 19 saat sonra gerçeklefli¤ini saptad›k. Tedavide tüm olgulara kontinü intravenöz standart heparin infüzyonu kiloya dayal› APTT kontrolü izlemindeki doz fleması protokolümüzle uyguland› ve oral antikoagülasyona warfarin sodium ile devam edildi.

Bulgular: Hiçbir olgumuzda pulmoner emboli saptanmad› ve olgular›m›z›n hiçbirinde sistemik toksikasyon gözlenmedi. Hastalar›n tümü yo¤un bak›m ünitesine kabulünün 2. gününde servis izlemine al›narak standart tedavi protokolümüz sürdürüldü. Sistemik standart ‹V heparinizasyonun erken komplikasyonlar› gelifl›medi. Hastanede yat›fl süresi ortalama 6.2 gün olarak gerçekleflti. Antikoagülan tedavi poliklini¤imiz kontrolünde en az 3 ay sürdürülmüfltür. Rekürren venöz tromboz görülen bir hastada düflük molekül a¤›rl›kl› heparin (low molecular weight heparin) tedavisiyle kür sa¤lanm›flt›r. Poliklini¤imiz izleminde tutulabilen 31 olguda geç dönemde posttromboflebitik sendrom gelifl›memifltir.

Sonuç: Kompleks zehirlenme olgusu olarak de¤erlendirilmesi gereken y›lan ›s›r›klar› sonras› gelifl›en akut venöz trombozlarda tedavinin amaçlar›; semptomlar› gidermek, hastan›n normal aktivitesini sa¤lamak, rekürensleri önlemek, tedavi süresi ve maliyetlerini s›n›rlamak olmal›d›r. Bu tür hastalarda en ucuz ve emniyetli tedavi protokollerinden birini klini¤imizin yaklafl›m›n›n oluflturdu¤u düflüncesindeyiz. (Damar Cer Derg 2003; 12(1): 25-30)

Anahtar Kelimeler: Y›lan ›s›r›klar›, venöz tromboz, hematoksin, antivenin.

Summary

Purpose: *A patient with snakebite must be evaluated as complex toxication. In our country bites are generally due to vipers and vessel dinamism changes due to hematoxin frequently causes acute symptomatic proximal vein thrombosis at bited extremity. We aimed to present our cost effective and convenient methods in the patients with this complication beside the general systemic therapy as vascular surgeons.*

Methods: *We studied 36 patients with acute symptomatic venous thrombosis due to snakebite and admitted to İzmir Atatürk Education and Research Hospital Emergency Service between 01.01.2000 and 31.12.2002 and transpordet to cardiovascular surgery clinic. Eleven (30.5%) of the cases were women and 25 (69.5%) were men and average age was 48. We found that patients were admitted to emergency service approximately 19 hours after the bite. We performed continuous intravenous standard heparin infusion with APTT control, due to weight, and oral anticoagulation was continued with warfarin sodium.*

Results: *There wasn't any pulmonary embolus and systemic toxication finding in our patients. All cases were transported to service at the 2nd day of intensive care unit and standard therapy protocol was continued. Early complications of systemic standard IV heparization wasn't developed. Average hospital stay was 6.2 days. We continued anticoagulant therapy at least 3 months with outpatient clinic control. Cure was achieved with low molecular weight heparin therapy in a patient with recurrent venous thrombosis. There wasn't any posttrombophlebitic syndrome in 31 cases that could be followed.*

Conclusion: *Aims of the therapy for acute venous thrombosis that was developed after snakebite and evaluated as complex toxication case are; relieving the symptoms, establishing the normal activity of the patients, preventing recurrences, limiting the therapy duration and costs. We thought that one of the cheapest and safest therapy protocols is our method. (Turkish J Vasc Surg 2003; 12(1): 25-30)*

Key Words: *Snakebites, venous thrombosis, hematoxin, antivenin.*

Damar Cer Derg
2003; 12(1): 25-30

Ülkemizdeki zehirli y›lanlar Viperidae ailesinde yer alan engerek y›lanlar›d›r. Y›lan zehiri 20'den fazla bileflen içerir ve kuru zehirin %90'›ndan fazlas› çeflitli enzimler, enzim olmayan polipeptid toksinler ve zehirsiz proteinlerden meydana gelir. Enzimler ço¤unlukla prokoagulan olup protrombini aktive eder. Histamin ve 5-OH triptamin gibi biyojenik aminler ise a¤r›dan sorumludur. Engerek y›lanlar›nda nörotoksin bulunmaz. Buna karfl›l›k zehirin içerdi¤i hemorrhagin, damar endotel hasar› ile, venöz trombozlara ve spontan kanamalara yol açabilir[1,2].

Venöz tromboza yaklafl›mda, olguda ortaya ç›kan tablonun ayn› tromboz oda¤›ndan kaynaklanabilecek baflka ve potansiyel olarak daha ciddi embolilerin habercisi olabilece¤i unutulmamal›d›r. Bu nedenle, klinik bulgular ve ilk inceleme sonuçlar›yla embolizmden kuflkulan›ld›¤›nda, tan›n›n kesinlefltirilmesi için yap›lacak inceleme sonuçlar›n› beklemeden antikoagülan tedaviye baflланmal›d›r. Uygulanan antikoagülan tedavi, trombüsün büyümesini, yeni trombüs ve emboli gelifliminin önlemeyi amaçlar. Dolay›s›yla fibrinolitik sistemin tromboemboliyi rezolüsyona u¤ratmas›na olanak sa¤lar [3,4]. Bunlar› yaparken zaman ve maliyet yönünden en avantajl› tedavinin seçimi de önem tafl›maktad›r. Tedavinin erken ve etkin bir flekilde uygulanmas› venöz kapaklardaki hasar› ve pulmoner emboli riskini de azaltmaktad›r[5].

HASTALAR ve YÖNTEM

›zmir Atatürk E¤itim ve Araflt›rma Hastanesi Acil Servisine 01.01.2000 ile 31.12.2002 tarihleri aras›nda y›lan ›s›rmas› sonras› gelifllen akut semptomatik venöz tromboz tan›s› ile baflvuran 36 hasta çal›flmaya dahil edilmifltir. Tan›lar› anamnez, fizik muayene ve doppler ultrasonografi ile konulmufltur. Hastalar›n 11'i (%30.5) kad›n ve 25'i (%69.5) erkek idi. Yafl ortalamas› 48 (28-76) idi. Hastalar›n tümü acil serviste konsülte edildikten sonra yo¤un bak›m ünitemize kabul edilerek standart tedavimize baflланd›. Hastalar›n acil servise baflvurusunun y›lan ›s›rmas›n› takiben ortalama 19 saat (12 saat ile 4 gün aras›nda) sonra gerçekleflti¤i saptand›. Olgular›m›zda gelifllen venöz trombozun lokalizasyonlar› Tablo 1'de belirtildi. Yerleflim yerinin gösteriminin yan›s›ra tan›n›n kesinlefltirilmesi amac›yla da gerçeklefltirilen objektif inceleme yöntemimiz olan doppler ultrasonografide venöz lümeni total ya da parsiyel olarak oklüde eden yeni oluflumu trombüs varl›¤›n›n belirlenmesi tek baflına antikoagülan tedavi endikasyonu oldu¤u için baflka bir incelemeye gerek duymad›k. Tedavide tüm olgularda kontinü intravenöz standart heparin infüzyonu kiloya dayal› doz flemas› protokolümüzle uyguland› (Tablo 2). Standart heparin tedavisi en az 6 gün süreyle uyguland›. Daha sonra 1.-3. günler aras›nda baflланan oral antikoagülan tedavi bütün hastalarda warfarin sodium (coumadinR-Eczac›baflı) ile yap›ld›. Warfarin sodium dozu international normalized ratio (INR) de¤eri 2-2.5 aras›nda olacak flekilde düzenlendi.

BULGULAR

Klinik izlemi süresince hiçbir olguda pulmoner emboli seyri saptanmad›. Olgular›m›z›n hiçbirinde fliddetli

Tablo 1. Olgular›m›zda gelifllen venöz tromboz patolojisinin lokalizasyonlar›

Lokalizasyon	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Y›lan ›s›r›¤›na maruz kalan ayn› taraf tüm bacak	25	69.4
Is›r›¤a maruz bacakta dizalt›na s›n›rl›	2	5.5
Is›r›¤a maruz kalan tüm (ön+üst) kol	7	19.4
Is›r›¤a maruz kalan ön kol bölgesi	2	5.5



Resim 1. 72 yafl›ndaki bir bayan olgumuzda üst ekstremitesinde maruz kald›¤› y›lan ›s›r›¤› sonras› geliflen ven trombozu ve efllik eden sellülit tablosunun bulgulanmas›.

sistemik toksikasyon (hipotansiyon veya kardiyovasküler sistemde kollaps, bilinç bozuklu¤u, a¤›r p›ht›laflma bozukluklar› ve spontan sistemik kanama) saptanmad›¤›ndan y›lan antiserumu (antivenin) uygulanmad› gerekmedi. Tüm hastalar›m›z›n y›lan ›s›r›¤›na maruz kalan ekstremitelerinde akut semptomatik ven trombozu semptomatolojisi bulguland› (Resim 1). Is›r›lan ekstremite, hastan›n immobil oldu¤u peryodlarda, optimal koflullarda elevasyona al›narak, a¤r› kontrolü oral acetaminophen ve gere¤inde parenteral meperidine injeksiyonlar› ile sa¤land›. Lokal nekroza yol açabildi¤i için ekstremiteye buzla kompresyon uygulanmad›. ›ntramusküler injeksiyonlarda y›lan zehirinden kaynaklanan kas içi hematom geliflimi komplikasyonu görülebilece¤i için intravenöz yol tercih edildi. Hastalar›n tümü yo¤un bak›m ünitemize kabulünün 2.gününde servis izlemine al›narak "Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)" test sonucu bafllang›çtaki kontrol düzeyinin 1.5-2 kat›nda tutularak heparin dozunda ayarlamalar kiloya dayal› doz flemas› protokolümüzle gerçekleflitirildi (Tablo 2). Hiçbir olgumuzda sistemik standart ‹V heparinizasyonun erken komplikasyonu olan kanama, heparin rezistans›, heparine ba¤l› trombositopeni, deri döküntüleri ve hipersensitivite reaksiyonlar› gözlenmedi (Tablo 3). Heparinizasyonun ortalama 3.gününden itibaren oral antikoagülan tedavi baflanarak en az 3 gün kombine al›n›mlar› sa¤lanm›flt›r. Dozu ayarlamada INR ve tromboplastin duyarl›l›¤›n› gösteren protrombin zaman› (PTZ) ölçümü dikkate al›narak, antikoagülan tedavinin poliklini¤imiz kontrolünde en az üç ay sürdürülmesi sa¤lanm›flt›r. Hastalar›m›z›n hastanede yat›fl süresi ortalama 6.2 (6-9) gün olarak gerçekleflmifltir. Poliklinik izleminde de rekürren venöz tromboz görülen bir hasta d›fl›nda tüm takip kriterleri ola¤an seyretmifltir. Bu olgumuzda da düflük moleküler a¤›rl›kl› heparin 10 gün süreyle ambulatuvar protokolle uygulanarak, oral antikoagülan› 6 ay süreyle kullanmas› da sa¤lanarak baflar›yla tedavisi tamamlanm›flt›r. Poliklini¤imiz izlemindeki 31(%86.1) olgumuzun hiçbirinde ortalama 13.4 ayl›k takip süresince posttromboflebitik sendrom saptanmam›flt›r.

TARTIŞMA

Etyolojik faktör ne olursa olsun, semptomatik proksimal ven trombozu olgular›nda etkin bir flekilde tedavi uygulanmaz ise erken dönemde pulmoner

Tablo 2. Hastalar›m›zda uygulad›¤›m›z kiloya dayal› heparin dozflemas›

APTT	Normale Göre	Doz ayarlanımı
	Baflang›ç	80IU/kg bolus ve 18 IU/kg/ saat infüzyon
<35	<1.2xNormal	80IU/kg bolus ve 4 IU/kg/ saat eklenir
35-45	1.2-1.5xNormal	40IU/kg bollus ve 2 IU/kg/saat eklenir
46-70	1.5-2.3xNormal	Doz de¤iflikli¤i gereksiz
71-90	2.3-3.0x Normal	›nfüzyon 2 IU/kg/saat azalt›l›yor
>90	>3.0xNormal	›nfüzyon 1 saat durdurulur. 3 IU/kg/ saat azalt›l›r.

Damar Cer Derg
2003; 12(1): 25-30

Tablo 3. Fraksiyone olmayan heparin ile tedavide olufabilecek komplikasyonlar

Heparin rezistans›
Heparine ba¤l› trombositopeni
Deri döküntüleri
Osteoporoz
Kanamalar
Hipersensitivite reaksiyonlar› (ürtiker, rinit, bronflastmas›, anjioyonörotik ödem, taflikardi, takipne, siyanoz, flok, vs.)

embolizme, venöz tromboza, sekonder arteriyel t›kanmaya, geç dönemde ise posttromboflebitik sendroma yol açabilmektedir [6]. Bu grup hastalarda tedavinin ilkesi semptomlar› gidermek, hastay› eski aktivitesine kavufltumak ve hastal›¤›n tekrarlamas›n› önlemek olup zaman ve maliyet aç›s›ndan en avantajl› tedavinin seçimi önem kazanmaktad›r. Bu nedenlerden dolay› tüm olgular›m›zda intravenöz standart heparin infüzyonunu tercih ettik.

Venöz tromboemboli tedavisinin en önemli komponenti heparindir. Heparinin 1940'l› y›llardan beri kullan›ma grirmesi ile trombüsün büyümesini önleyerek yeni trombüs ve emboli geliflmesini engelledi¤i, dolay›s›yla fibrinolitik sistemin tromboemboliyi rezolüsyona u¤ratmas›nda yard›mc› oldu¤u, bu amaçla da en yayg›n kullan›lan ve kullan›lmakta olan ilac›n fraksiyone olmayan heparin (UFH) oldu¤u bildirilmektedir [3,4,7,]. UFH ucuz ve etkili olup, protamin sülfat ile de kolayca nötralize edilebilmektedir. Ancak k›sa sürekli (1 hafta-10 günlük peryoda dek olan) tedavilerde dahi kanama, trombosit kümelenmesi ve trombositopeni gibi istenmeyen etkileri bulunmaktad›r (Tablo 3) [8,9]. Olgular›m›z›n hiçbirinde bu tür bir komplikasyona optimal pozoloji protokolü ve heparinizasyon uygulamam›z›n, kiloya dayal› doz flemas› ve APTT izlemleri ile monitörizasyonu sayesinde rastlanmam›flt›. Baflang›ç tedavisinde çok k›sa sürede etkili olan heparin kullan›m›n›n, en etkin uygulama yöntemi sürekli infüzyondur [5,10]. Olgular›m›z›n hastaneye yat›fl›n› takiben ilk 24 saatte semptomlar›nda belirgin gerileme kaydedilmesi de bu etkinli¤e ba¤l› olarak yorumland›. Heparin sa¤alt›m›n›n etkinli¤i tercihen olgular›m›zda da uygulad›¤›m›z gibi aktive parsiyel tromboplastin zaman› (APTT) ile izlenir ve kiloya dayal› pozolojiye göre tedavi flemas› ayarlan›r (Tablo 2).

Günümüzde UFH ile 5 günlük tedavinin, 10 günlük kadar etkin oldu¤u kan›tlanm›flt›r. Böylece k›sa süreli yeni kullan›m seçene¤inden dolay› UFH'ye ba¤l› komplikasyonlarda da azalma oldu¤u bildirilmektedir [10,11]. Olgular›m›zda ortalama 5 günlük UFH tedavisi uygulanm›fl olmas› nedeniyle heparinizasyon tedavisinin yan etkilerinin hiçbir olgumuzda görülmemesinin literatürle ba¤daflt›¤› da belirlendi. Biz de hastalar›m›zda 6 günlük ortalama süreyle infüzyon tedavisini uygulad›k. APTT baflang›çtan ve doz de¤iflikliklerinden 6 saat sonra, ya da hergün bak›lmal›d›r. Antikoagülasyon s›ras›nda APTT seviyesi ile tedavinin etkinli¤i ve kanama komplikasyonu aras›nda anlaml› paralellik belirlenmifltir [12]. Ayr›ca tedavi süresince hergün trombosit say›s›na da bak›lmal›d›r [9,10]. Tablo 2'de belirtildi¤i ve hastalarda uygulad›¤›m›z flekilde 4-5 gün süreyle verilen UFH daha uzun süre verilenler kadar etkili olup tedavinin baflang›c›nda (1 ile 3 gün aras›nda) 5mg/gün fleklinde oral warfarin de baflan›r. INR de¤eri son 2 gün, 2'nin üzerinde oluncaya kadar UFH devam edilmelidir. Antikoagülan tedavinin en az üç ay sürdürülmesi ve bu sürenin risk faktörleri var oldukça uzat›lmas› önerilmektedir [13]. Biz de olgular›m›zda ayn› protokole göre oral antikoagülan tedaviyi standardize ederek poliklinik izleminde sadece tek bir olguda reküren venöz tromboz saptad›k. Ayr›ca hiçbir olgumuzda 13.4 ayl›k ortalama takip süresince posttromboflebitik sendrom bulgulamad›k.

Ülkemizdeki gibi engerek y›lanlar› ile olufan y›lan ›s›rmalar›nda uygulanacak tedavinin basamaklar›

Tablo 4. Viperidae ailesindeki engerek y›lan› ›s›r›klar›nda izlenecek tedavi protokolü.

Basamak	Yapılması Gerekenler	Yapılmaması Gerekenler
1.	Is›r›lan ekstremite hareketsiz tutulmal›d›r. A¤r› için a¤›zdan acetaminophen veya ‹V meperidine verilebilir	Asetil salistik asit kullan›lmamal›d›r.
2.	Lokal insizyon ve zehiri emme denemeleri infeksiyon ve persistan kanama flans›n› art›r›r	Buz lokal nekroza yol açabildi¤i için uygulanmamal›d›r.
3.	Ekstremite ›s›r›klar›nda turnike uygulanmamal›d›r.	Uyguland›¤›nda koplikasyonflans› artar
4.	Yineleyen kusmalara chlorpromazine (25mg), anaflaktik flok ve anjiyonörotik ödem ile ishal için ‹V chloropheniramine maleate (10 mg) verilebilir.	Gere¤inde kalp ve solunum masaj› uygulanabilece¤inden ilk 24 saat mutlak (baflvuru sonras›) yo¤un bak›m izlemi gereklidir
5.	‹laçlar ‹V yoldan verilmelidir. Bulgular›n gelifline süresi de¤iflken oldu¤undan, en az›ndan, 48 saat hastane gözlemi (tercihen yo¤un bak›mda) gereklidir.	‹M injeksiyonlarda hematom gelifline riski yüksektir.
6.	Y›lan antiserumu (antivenin)* maliyeti yüksek ve atlardan elde edildi¤i için yan etkileri fazla olup her olguda önerilmez. Yaln›z fliddetli sistemik zehirlenmelerde (hipotansiyon, kardiyovasküler kollaps, bilinç bozuklu¤u, p›ht›lafl›ma defektleri ve spontan sistemik kanama görülünce) verilir.	Ancak endikasyon konuldu¤unda gecikilmemelidir.

**: Ülkemizdeki yılan antivenini polivalandır ve engerek yılanlarından hazırlanır.*

Tablo 4'de detayl›ca verilmifltir [1,14,15]. Engerek y›lanlar›nda nörotoksin bulunmaz, ancak damar endotel hasar› ile venöz trombozlara veya spontan kanamalara yol açan hemorrhagin s›kl›kla etkinli¤ini gösterir [1,2]. Olgular›m›z›n hiçbirinde fliddetli sistemik toksikasyon saptanmad›¤› için antivenin (y›lan antiserumu) uygulanmas› gerekmedi.

Bu grup hastalarda fasiyotomi önerilmemektedir. Ancak damarlar a¤›r bask› alt›ndaysa, örne¤in saatler içinde yap›lan ekstremite ölçümlerinde de¤ifliklik varsa fasiyotomi gerekli olabilir [15,16]. Biz hiçbir olgumuzda fasiyotomi uygulamad›k. Yaralanman›n ilk iki gününde eklem hareketleri, kas gücü ve duyu hissi dikkatle de¤erlendirilmelidir. Yo¤un bak›m ve servis izleminde klini¤imiz fizyoterapistlerince uygulanan program gibi kontraktürleri önlemek için pasiften aktive do¤ru geçerek aral›kl› olarak hafif egzersizler yap›lmal›d›r.

Sonuç olarak y›lan ›s›r›klar› acil ve dikkatli tan› ile tedaviyi gerektirir. Ülkemizdeki y›lan ›s›r›klar› genelde engerek y›lanlar› ile meydana gelmektedir. Nörotoksik zehir içermemesine karfl›n hematoksin denen zehirler kurban›n dolafl›m›na kar›flmaktad›r. Bu da hematolojik bozukluklar ve damarsal dinamizmde de¤ifliklikliklere yol açabilmektedir. Bu de¤ifliklikliklerin ilk s›ralamas›nda ilgili ekstremitede akut semptomatik

Damar Cer Derg
2003; 12(1): 25-30

proksimal ven trombozu ile sellülit geliflimi yer almaktad›r. Bu durumda da tedavinin amac› akci¤er embolisi ve kronik venöz yetersizlik gelifliminin önlenmesi olmaktad›r. Hastaneye baflvuran bu tür olgularda gerekli sistemik medikal tedavinin yan›nda damar cerrahlar›na da düflen görev gere¤i ilgili vasküler komplikasyonlar›n önlenmesinde standart heparin infüzyonlar›n›n ucuz ve emniyetli olmas›n›n yan›s›ra kiloya dayal› APTT kontrolü ile pozolojilenen heparin tedavisinin etkin oldu¤u ve en uygun tedavi seçene¤ini olufltурdu¤u seçene¤inin göz önüne al›nmas› kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Willis TW, Tu AT, Miller CW. Thrombolysis with a snake venom protease in a rat model of venous thrombosis. Thromb Res 53:19-29, 1989.
2. Çetin ET, Anç Ö, Töreci K. T›bbi önemi olan di¤er baz› hayvanlar. T›bbi Parazitoloji. ‹stanbul Üniversitesi T›p Fakültesi Yay›nlar›. No:146 ‹stanbul 1983, s:481-98.
3. Hyers TM, Hull DR, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 102:408-25, 1992.
4. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring efficacy and safety. Chest 102:337-51, 1952.
5. Vestraete M. Pharmacetherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. Drugs 40:498-530,1990.
6. Albrechtsson U, Anderson J, Einarsson E, et al. Streptokinase treatment of deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Surg 116:33-7, 1981.
7. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. BMJ 325:887-90,2002.
8. Harenberg J, Huhle G, Wang L, et al. Association of heparin-induced skin lesions, intracutaneous tests, and heparin-induced IgG. Allergy 54:473-77,1999.
9. Greinacher A, Potzsch B, Amiral J, et al. Heparin associated thrombocytopenia: Isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. Thromb Haemost 71:247-51, 1994.
10. Hull RD, Raskop GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. N Engl J Med 322:1260-4, 1990.
11. Levine M, Jent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. N Engl J Med 334:677-81, 1996.
12. Anand SS, Bates S, Ginsberg JS, et al. Recurrent venous thrombosis and heparin therapy; an evaluation of the importance of early activated partial thromboplastin times. Arch Intern Med 159:2029-32, 1999.
13. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. N Engl J Med 332:1710-1, 1995.
14. Donner L, Klener P, Setkova O. Effect of snake venom, defibrase, on haemostasis. Sb Lek 82:203-11,1980.
15. Blackman JR, Dillon S. Venomous snakebite: past, present and future treatment options. J Am Board Fam Pract 5:399-405,1992.
16. Gold BS, Wringer WA. Snake venom poisoning in the United States: a review of therapeutic practice. South Med 87:673-4,1994.