

Akut Derin Ven Trombozunun Başlangıç Tedavisinde Streptokinaz ve Heparinin Karşılaştırılması

Bülent TÜNERİR, Muharrem ŞENEL, Yavuz BEŞOĞUL, Behçet SEVİN,
Tuğrul KURAL, Recep ASLAN

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

Bu çalışmada, günümüzde tıkaçıcı arteriyel hastalıklarda yaygın olarak kullanılan trombotik tedavinin, derin ven trombozundaki etkisini heparin tedavisi ile karşılaştırmayı amaçladık.

Bu amaçla; kliniğimizde Akut Derin Ven Trombozu (ADVT) tanısı konan 24 olgunun trombolitik tedavi protokoluna uyan 12'sine Streptokinaz (SK) (250.000 Ü/30 dk. iv. başlangıç dozunu takiben 100.000 Ü/saat, 72 saat boyunca idame) diğer 12'sine aynı süre içinde heparin (20 Ü/kg/saat iv.) tedavisi uygulandı. Her iki gruba tedaviden hemen önce ve tedaviden 72 saat sonra venografi yapıldı. Her iki tedavi yöntemi Marder' in kantitatif venografik skorlaması ve Arnesen' in kalitatif lizis sınıflaması kullanılarak karşılaştırıldı.

Her iki grubun Marder skorları karşılaştırıldığında; SK grubunda femoral bölgede tedavi sonrası ortalama skor 7.0 ± 5 iken, heparin grubunda 11.8 ± 4.4 ($p < 0.05$) bulundu. Ortalama toplam skor SK grubunda 21.9 ± 12.0 heparin grubunda 31.6 ± 10.5 olarak bulundu ($p < 0.05$). Arnesen' in lizis sınıflamasına göre de en anlamlı lizis Streptokinaz lehine ve femoral bölgede bulundu ($p < 0.001$). SK grubunda olguların %75' inde, heparin grubunda %25'inde trombolizis görüldü. Majör kanama ve pulmoner emboli her iki grupta da görülmedi.

Sonuç olarak; ADVT tedavisinde streptokinazın heparine göre başlangıç tedavisi olarak (ilk 72 saat) daha üstün olduğu görüldü. Özellikle femoral, non-okluziv trombozlu, en fazla bir haftalık semptomları bulunan olgularda streptokinazın başlangıç tedavisi olarak akla getirilmesi gerektiği, olgular iyi seçildiğinde kanama ve pulmoner emboli riskinin korkulduğu kadar olmadığı kanısına varılmıştır.

A Comparison of Initial Therapy of Acute Deep Venous Thrombosis With Streptokinase And Heparin

The aim of the present study was to compare results of thrombolytic therapy with streptokinase (SK) and heparin for acute deep vein thrombosis.

The study was carried on 24 patients with acute deep venous thrombosis (ADVT) of the lower extremity. 12 patients of them with 1 week after acute symptoms were treated with streptokinase (initial: 250.000 U/30 min. iv. and 100.000 U/h. during 72 h.) and 12 of them were treated with heparin (20 U/kg/h. iv.). All patients were performed venography before and 72 hours after treatment. All venographies were scored by Marder' s quantitative venographic scoring method and Arnesen' s qualitative lysis classification. Mean Marder's scor was 7.0 ± 5 in SK group and was 11.8 ± 4.4 in heparin group in femoral region ($p < 0.05$). Total mean scor was 21.9 ± 12 in SK group and was 31.6 ± 10.5 in heparin group ($p < 0.05$). The lysis of thromboembolism is higher in femoral region veins of SK group than in the other regions according to Arnesen's lysis classification ($p < 0.001$). There was thrombolysis 75 percent of SK group and 25 percent of heparin group. There were no major bleeding and pulmonary embolism in both group.

As a result, streptokinase therapy was more effective than heparine in initial therapy of ADVT of lower extremity. in addition, the more patients are selected well, the less major bleeding and pulmonary embolism are occurred.

Giriş

Akut Derin Ven Trombozu (ADVT), kalıtsal ve edinsel risk faktörleri ile daha sıklıkla alt ekstremitelerde ortaya çıkan; erken komplikasyon olarak fatal pulmoner emboliye, geç komplikasyon olarak posttromboflebitik sendroma neden olabilen oldukça ciddi bir hastalıktır (1,2)

Venöz trombozun etyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, 1856 yılında Virchow'un (3) ortaya attığı triad; staz, hiperkoagülabilitate ve endotel hasarı halen geçerliliğini korumaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalar, venöz tromboembolizmin patogenezinde; damar duvarı, staz, koagülasyon faktörleri inhibitörleri ve fibrinolitik sistem potansiyelindeki azalma; özellikle antitrombin III, Protein C ve Protein S düzeylerinde azalma gibi olayların tümünün birden rol oynadığını göstermiştir (4).

Günümüze dek ADVT tedavisinde kullanılan en yaygın yöntem; "konvansiyonel antikoagülasyon" olarak bilinen kısa süreli heparine ilaveten uzun süreli Warfarin tedavisidir (5). 1933' de Tillett ve Garner, β hemolitik streptokok filtratının insan plazma pıhtısını hızla erittiğini buldular (6). Bunu takiben Johnson ve McCarty ilk kez insanda intravasküler trombozda streptokinaz kullanımını bildirdiler (7).

ADVT tedavisinde, geçen 25 yıl boyunca çeşitli serilerde streptokinaz kullanımı bildirilmektedir. Ancak ciddi hemoraji korkusu, over dozajının kesin belli olmaması ve tedaviyi izlemede çok ileri laboratuvar ölçümlerinin gerekli olduğu konusundaki yanlış kanılar rutin kullanımını kısıtlamaktadır (8).

Bu çalışmada akut ven trombozunda başlangıç tedavisi olarak uygulanan sistemik heparin ve streptokinaz tedavi sonuçlarının kantitatif olarak karşılaştırılması amaçlandı.

Materyel ve Metod

Kliniğimize Akut Derin Ven Trombozu bulgularıyla başvuran ve venografik olarak alt

ekstremitte DVT tanısı konan 24 olgudan, trombolitik tedavi protokoluna uygun ve kontrindikasyon bulunmayan 12 olguya streptokinaz, diğer 12 olguya heparin tedavisi uygulandı. Trombolitik tedavi kon t rendikasy onları Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları.

Kesin Kontrendikasyonlar:

Aktif kanama
Son 2 ay içinde serebrovasküler kaza
İntrakranial patoloji

Relatif-major kontrendikasyonlar:

Son 10 gün içinde major cerrahi, obstetrik girişim, organ biopsisi
Sol kalpte trombüs
Aktif peptik ülser veya gastrointestinal patoloji

Son zamanlarda geçirilmiş major travma
Kontrol edilemeyen hipertansiyon

Relatif-minör kontrendikasyonlar:

Minör cerrahi veya travma
Son zamanlarda uygulanmış kardiyovasküler resüstasyon
Mitral kapak hastalığında atrial fibrilasyon
Bakteriyel endokardit
Hemostatik defektler-böbrek veya karaciğer hastalığı
Diabetik hemorajik retinopati
Gebelik
Yaş(>75)

Streptokinaza özgü kontrendikasyonlar:

Bilinen alerji
Son zamanlarda geçirilmiş streptokokal enfeksiyon
Son 6 ay içinde streptokinaz ile tedavi

Streptokinaz grubunda yaş ortalaması 45.7 ± 3 , heparin grubunda 49.1 ± 4 idi. Kadın-erkek oranı streptokinaz grubunda 4/8, heparin grubunda 5/7 idi. Semptomların başlaması ile tedavi başlangıcı arasında geçen ortalama süre streptokinaz grubunda 3.5 ± 0.7 gün ve heparin grubunda 2.9 ± 0.6 olarak bulundu. Olguların klinik özellikleri Tablo 2' de gösterilmiştir.

Streptokinaz tedavisi grubuna; her iki cinsten yaşı 18' in üzerinde, venografik olarak alt ekstremitte DVT tanısı almış, semptomlarının başlangıcı 7 günü geçmeyen, kanama eğilimi olmayan, aktif gastrointestinal veya genito-

Tablo 2. Olguların klinik özellikleri.

Klinik Özellikler	Streptokinaz Grubu (n=12)	Heparin Grubu (n=12)
Yaş Ortalaması	45.7±3	49.1±4
Kadm-Erkek Oranı	4/8	5/7
Semptom başlangıcı- tedavi başlangıcı arası geçen süre (gün)	3.5±0.7	2.9±0.6
Risk faktörü karşılaştırması	p>0.05	p>0.05
Kesin tanı yöntemi	Venografi	Venografi
Uygulanabilen ortalama tedavi Süresi	68±4	72
PTT	Kontrolün 2-5 katı	60-100 sn
Fibrinojen	≥%60 mg	≥%60 mg
Sekonder arterial dolaşım bozukluğu	-	-

üriner kanaması bulunmayan, ağır sistemik hipertansiyonu, serebrovasküler hastalığı, hemorajik retinopatisi, atrial fibrilasyonu olmayan olgular seçildi. Gebeler, son 10 gün içinde cerrahi girişim yapılmış, hepatik veya renal biopsi yapılmış, translomber aortografi uygulanmış ve yaşı 70'in üzerinde olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Son 6 ay içinde Streptokinaz tedavisi görmemiş ve streptokok enfeksiyonu geçirmemiş olmalarına dikkat edildi. Laboratuvar testlerine göre; derin anemisi, trombositopenisi, hepatik disfonksiyonu, üremi ve koagülasyon bozukluğu olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olgulara streptokinaz tedavisi; FDA' in (Food and Drug Administration) derin ven trombozu tedavisinde kabul ettiği dozlarda uygulandı. Buna göre; başlangıç dozu olarak 100 cc serum fizyolojik içinde 250.000 Ü 30 dk içinde intravenöz yolla, idame dozu olarak; 72 saat süresince saatte 100,000 Ü gidecek şekilde intravenöz yolla Streptokinaz (Kabikinaze, Kabi Pharmacia, Stockholm, Sweden) verildi. İnfüzyon için perfüzyatör {Life Care Pump, Abbott Lab; North Chicago, USA) kullanıldı.

Heparin grubunda olgulara, başlangıç dozu; 150 Ü/kg, intravenöz bolus ve idame dozu; 20 Ü/kg/saat intravenöz olarak 72 saat boyunca heparin (Liquemine, La Roche Ltd, Basel Switzerland) uygulandı.

Tedavi öncesi tüm olgularda tam idrar, hemoglobin, hemotokrit, trombosit sayısı, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, PT, PTT, fibrinojen düzeyi çalışıldı. Her iki grupta tedaviye başladıktan sonra 4. saatte ve daha sonra her 12 saatte PTT, fibrinojen düzeylerine bakıldı. Her 24 saatte bir tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki yapıldı. Streptokinaz grubunda proteolitik oluşum PTT ve fibrinojen düzeyleriyle izlendi. PTT, kontrolün 2-5 katı arasında tutulmaya çalışıldı. PTT' nin kontrolün 5 katından fazla uzaması durumunda streptokinaz tedavisi kesildi. PTT normale geldikten sonra düşük doz ile tedaviye devam edildi. PTT'nin uzamasına fibrinojenin %60 mg altına düşmesi ve minör kanamalar eklenmesi durumunda streptokinaz sonlandırıldı ve taze donmuş plazma verilerek hipokoagülabilité durumu düzeltildi. Heparin grubunda ise PTT 60-100 sn arasında tutuldu.

Olguların tümüne tedavi öncesi ve tedavinin 72. saatinde venografi çekildi. Marderin kantitatif venografik puanlaması kullanılarak tüm olgular tedavi öncesi ve sonrası skorlandı (Tablo 3). Buna göre venografik skorda düşme; trombolizis' i, skorda artış; trombozda yayılmayı göstermekteydi.

Her iki grup olguları aynı zamanda venografik olarak Arnesen ve arkadaşlarının tanımladığı kalitatif lizis sınıflamasına göre değerlendirildi (Tablo4).

Tablo 3. Marder'in kantitatif venografik puanlaması.

Tromboze Derin Venler	Puan
İliac ven	6 U
Common femoral ven	4 U
Süperfişiyel femoral ven	10 U
Popliteal ven	4 U
Anteriotibial venler	4 U (herbiri 2 U)
Posterior tibial venler	6 U (herbiri 3 U)
Peroneal venler	6 U (herbiri 3 U)
Toplam	40U

Tablo 4. Her iki grubun tedavi sonrası Arnesen'in kalitatif lizis sınıflamasına göre değerlendirilmesi.

	Streptokinaz Grubu		Heparin Grubu	
	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%
Belirgin Lizis	6	50	1	8.3
Orta derecede lizis	3	25	2	16.6
Değişiklik yok	1	8.3	4	33.3
Kötü	2	16.6	5	41.6

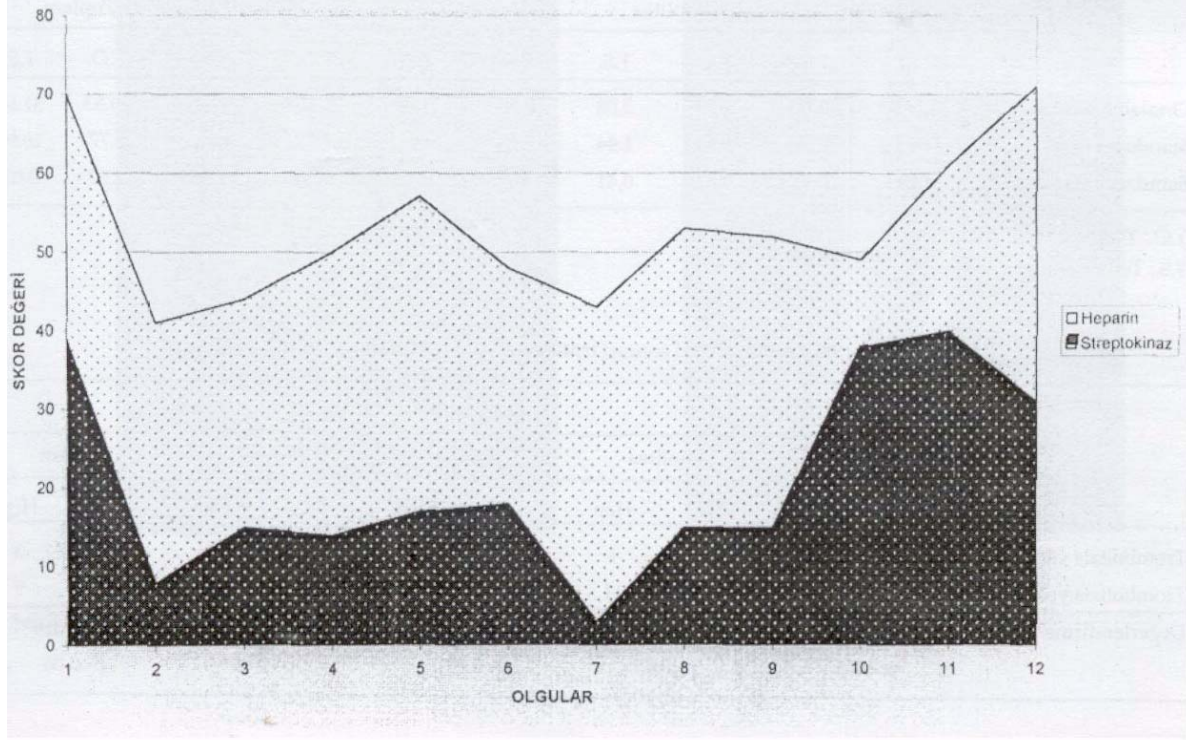
Kötü 2 16.6 5 41.6

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için χ^2 testi, student-t testi ve Pearson korelasyon matrisi kullanıldı. P değeri 0.05'den düşük olan bulgular, anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası venografileri Marder'in kantitatif puanlama yöntemine göre skorlandı. Buna göre streptokinaz grubunda tedavi öncesi ortalama skor 30.7 ± 2.1 , heparin grubunda 29.8 ± 2.8 olarak bulundu ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Tedavi sonrası 72. saatte çekilen venografi skorlamasında ise streptokinaz grubunda ortalama skor 21.9 ± 3.4 'e düşerken heparin grubunda 31.6 ± 3.0 'e yükseldi. Streptokinaz grubunun skorunda tedavi sonrası istatistiksel olarak heparin grubuna göre anlamlı düşüş görüldü ($p < 0.05$), (Grafik 1).

Grafik 1. Streptokinaz ve Heparin gruplarında tedavi sonrası Arnesen Skorlama sonuçlarının karşılaştırılması.



Her iki gruptaki olgular baldır, popliteal, femoral ve iliak olarak subgruplara ayrılarak skorlandı ve bu ortalama bölgesel skorlar karşılaştırıldı (Tablo 5). Streptokinaz grubunda tedavi sonrası femoral bölge skoru 7.0 ± 5 iken heparin grubunda 11.8 ± 1.2 bulundu. Buna göre tedavi sonrası en anlamlı bölgesel skor azalması femoral bölgede görüldü ($p < 0.05$).

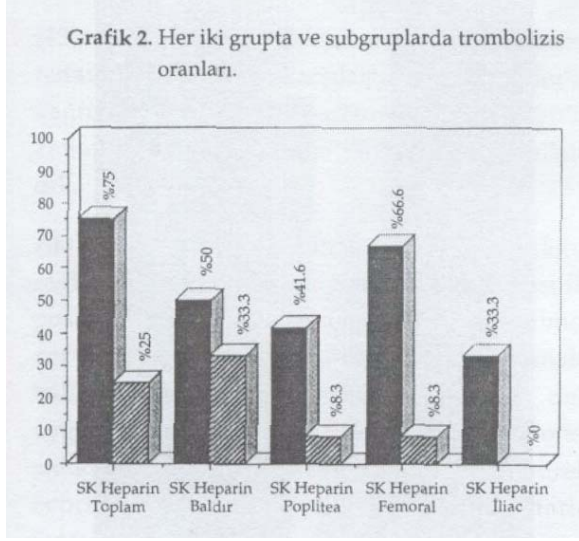
Her iki grup olguları Arnesen'in kalitatif lizis sınıflamasına göre değerlendirildi. Buna ilişkin sonuçlar Tablo 6'da gösterilmiştir. Buna göre her iki grup arasında trombolizis açısından en anlamlı fark streptokinaz lehine femoral bölge-

de bulundu ($p < 0.01$). İliak bölgede ve toplam skorda da anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Bölgelere göre trombolizis sonuçları Grafik 2'de gösterilmiştir. Buna göre toplam lizis değerlendirilmesinde streptokinaz grubunda olguların %75'inde trombolizis görülürken, heparin grubunda olguların %25'inde trombolizis görüldü.

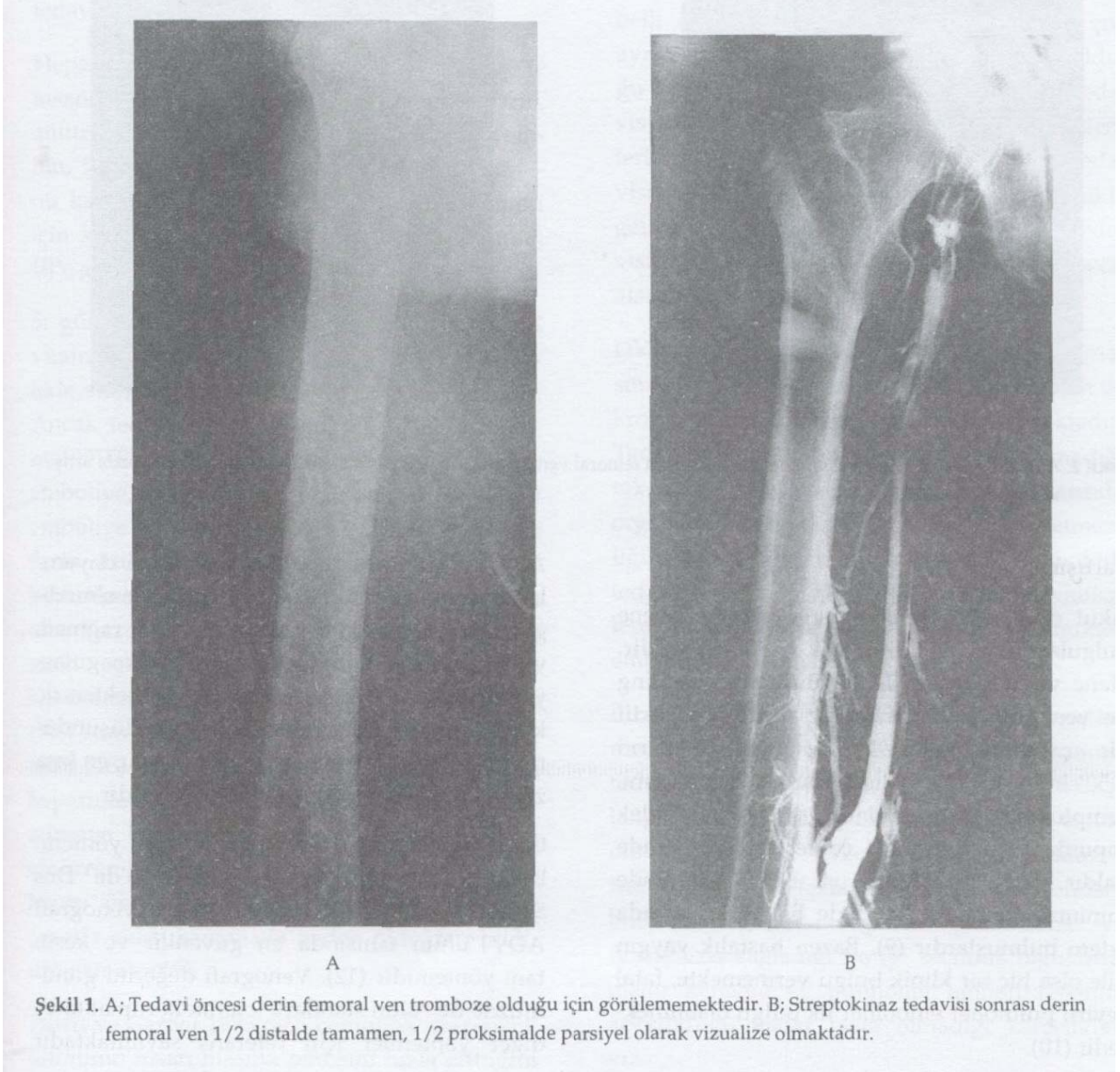
Her iki grup, erken komplikasyonlar yönünden karşılaştırıldı. Buna göre major kanama ve anafilaksi her iki grupta da görülmedi. Minor hematoma streptokinaz grubunda 2 olguda görülürken heparin grubunda görülmedi. Epistaksis, gingiva kanaması, mikroskopik hematü-

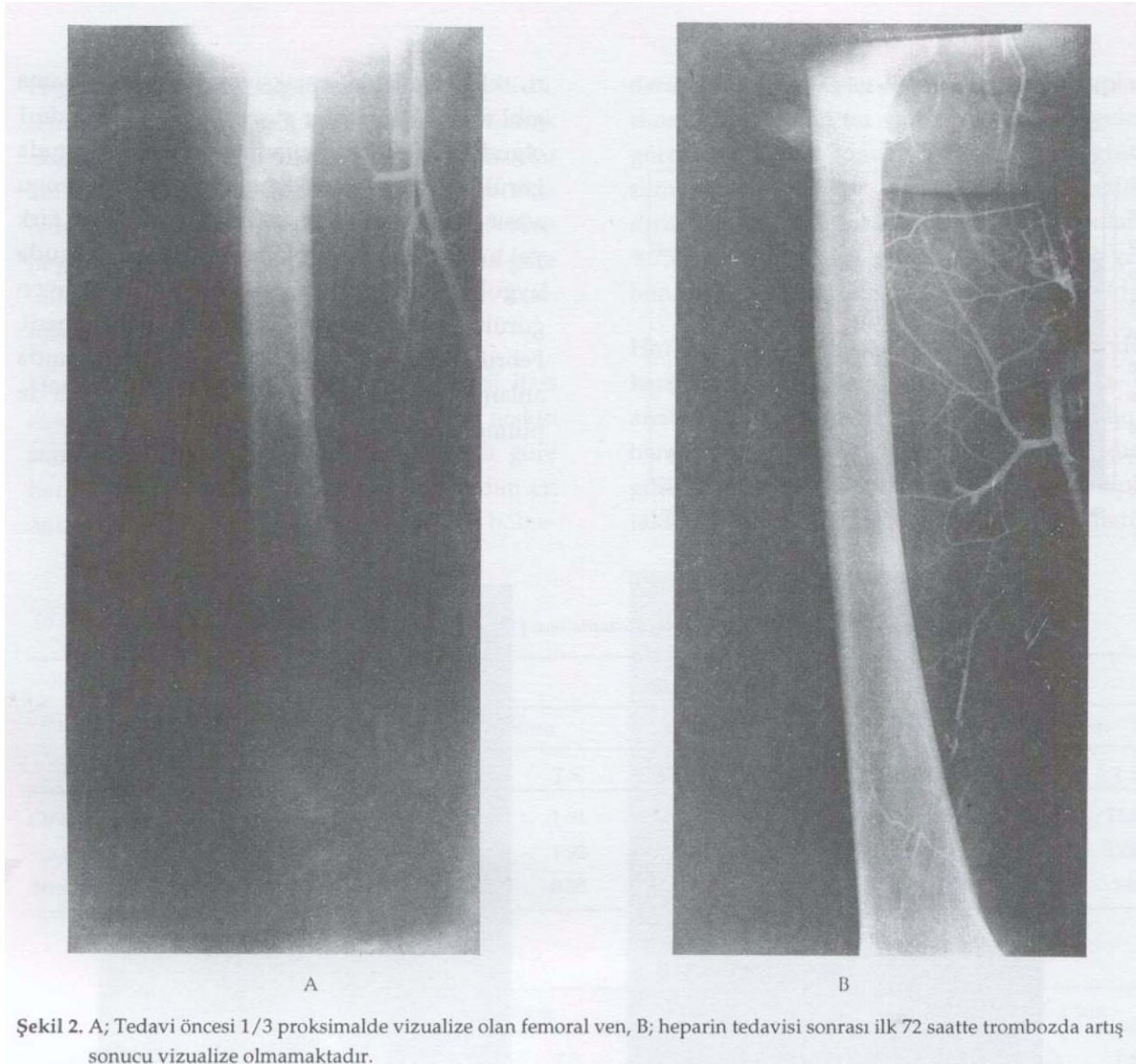
Tablo 6. Her iki grubun tedavi sonrası trombolizis yönünden değerlendirilmesi.

	Streptokinaz									
	Baldır		Poplitea		Femoral		İliak		Toplam	
	SK	Hep	SK	Hep	SK	Hep	SK	Hep	SK	Hep
Trombolizis var	6	4	5	1	8	1	4	0	9	3
Trombolizis yok	6	8	7	11	4	11	8	12	3	9
Değerlendirme	$X^2=0.34$ $p > 0.05$		$X^2=0.077$ $P < 0.05$		$X^2=0.0047$ $P < 0.001$		$X^2=0.046$ $P < 0.05$		$X^2=0.019$ $P < 0.05$	



ri, rektal kanama, enjeksiyon yerinde kanama gibi minör kanamalar streptokinaz grubunda 1 olguda görülürken heparin grubunda 2 olguda görüldü. Buna göre kanama komplikasyonu açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Streptokinaz grubunda 7 olguda uygulama sonrası kısa süreli febril reaksiyon görülürken heparin grubunda görülmedi. Febril reaksiyon açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Her iki grupta da pulmoner emboli görülmedi.





Şekil 2. A; Tedavi öncesi 1/3 proksimalde vizualize olan femoral ven, B; heparin tedavisi sonrası ilk 72 saatte trombozda artış sonucu vizualize olmamaktadır.

Tartışma

Akut derin ven trombozunda fizik muayene bulguları fikir vericidir ancak spesifik değildir. Flanc ve arkadaşları 1-125 fibrinojen scanning ve venografi kullanarak yaptıkları prospektif bir çalışmada ADVT saptanan olguların %50'sinde hiç bir klinik bulgu olmadığını, semptomatik olan olguların ise %11'inde bilek çapında 1 cm'den fazla çevre farkı, %25'inde baldır ağrısı, %35'ünde ısı farkı, %52'sinde minimal ödem ve %68'inde baldır kaslarında ödem bulmuşlardır (9). Bazen hastalık yaygın bile olsa hiç bir klinik bulgu vermemekte, fatal seyirli pulmoner emboliler ilk bulgu olabilmektedir (10).

ADVT'nun tanısında, klinik bulgulara dayanılarak yapılan tanının kesin ve güvenilir olmadığını gösteren çok sayıda çalışmaya rağmen, yaygın olarak klinik temele göre antikoagülasyona başlanması şaşırtıcıdır (11). Gerçekten de klinik bulgular kesinlikle ADVT'nu düşündürüyorsa tedaviye başlanmalı, ancak tanı, en kısa zamanda objektif olarak desteklenmelidir.

Günümüzde birçok noninvaziv tanı yöntemi bulunmasına rağmen, ilk kez 1938'de Dos Santos tarafından uygulanan venografi ADVT'unun tanısında en güvenilir ve kesin tanı yöntemidir (12). Venografi değerini günümüzde de "altın standart" olarak korumakta ve diğer yöntemler için referans sayılmaktadır.

(13). Bu nedenle çalışmamızda trombolitik tedaviyi heparinle karşılaştırırken Marder'in kantitatif venografik skorlaması ve Arnesen'in kalitatif venografik lizis sınıflamasını kullandık.

ADVT'da tedavinin amacı venöz açıklığın sağlanıp, valvüler fonksiyonların korunması ile posttromboflebitik sendromun ve olası pulmoner embolinin önlenmesi ilkelerine dayanmaktadır (14). ADVT tedavisinde günümüze dek uygulanan en yaygın yöntem "konvansiyonel antikoagülasyon" olarak bilinen kısa süreli heparin tedavisini takiben uzun süreli Warfarin tedavisidir (15).

Heparin 1916'da bulunmuş ve ilk kez 1935'te insanda kullanılmaya başlamıştır. Heparin, antitrombin III tarafından inaktive edilen trombin, faktör XIIa, XIa ve IXa'nın inaktivasyonunu katalize eder. Ancak bu etkiyi yapabilmesi için kesinlikle bir ko-faktöre yani antitrombin III'e gereksinimi vardır (16).

5 günlük heparin ve bunu izleyen oral K vitamini antagonisti tedavisi DVT'unda genellikle etkilidir ve konvansiyonel tedavi şeklindedir. Ancak tedavi edilen hastaların %8'inde proximal DVT'nun ilerleyip asemptomatik pulmoner emboliye, %0.5'inde de semptomatik pulmoner emboliye neden olduğu ve heparinin 5 günden fazla kullanılmasının bir yarar sağlamadığı bildirilmektedir (17). Bununla birlikte heparin olmaksızın yalnızca oral antikoagülan tedavisinin yeterli olmadığı, böyle tedavi edilen hastaların %20'sinde semptomatik yayılım veya DVT'nun rekürrensine rastlandığı bildirilmektedir (18). Son yıllarda düşük molekül ağırlıklı heparinler proksimal ven trombozlarında kullanılmaya başlanmış ve standart heparin gibi, rekürren tromboembolizmi ve trombozun yayılımını önlemede etkili; aynı ya da daha az oranda ciddi kanamaya neden oldukları bildirilmektedir (19).

Tillett ve Gamer 1933'de β hemolitik streptokok filtratının insan plasma pıhtısını hızla erittiğini

gördükten 10 yıl sonra Christensen ve McLeod streptokokların plasminojene etkiyerek aktif bir madde oluşturduklarını göstermeyi başardılar (20). Ardından Johnson ve Mc Carty ilk kez insanda intravasküler trombozda streptokinaz kullanımını bildirdiler (21). DVT'nun trombolitik tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanan ilk ilaç streptokinazdır ve bu çalışmada olgulara FDA dozunda streptokinaz kullanılmıştır.

Bugün streptokinazın DVT'unda kullanımı konusunda genel bir görüş birliği vardır. Ancak ciddi hemoraji korkusu, over dozajının kesin belli olmaması ve bu tedaviyi izlemede çok ayrıntılı laboratuvar ölçümlerinin gerekli olduğu konusundaki yanlış kanılar başlangıç tedavisinde kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenlerle birçok klinisyen DVT'nun başlangıç tedavisinde heparinin streptokinazdan önce akla getirilmesine inanmakta ve streptokinaz tedavisi bu yüzden rutin uygulamada gerekli yeri alamamaktadır.

DVT'unda trombolitik tedavinin kullanılmasının temelinde, posttromboflebitik sendrom ve kronik venöz yetmezliği önlemek yatmaktadır. Tedavide yeterli trombolizis sağlanamadığı takdirde, trombüslerin kapakçıklar civarında organize olarak, kronik venöz valv yetmezliğine neden olduğu bilinmektedir. Trombolitik tedavide aynı zamanda bu rezidü trombüslerden kaynaklanabilecek olası pulmoner embolinin önlenmesi amaçlanmaktadır.

Bu çalışmanın verileri literatürdeki sonuçları destekler niteliktedir; Akut ven trombozunun tedavisinde, streptokinazın, heparine göre başlangıç tedavisi olarak ilk 72 saatte daha üstün olduğu, özellikle femoral vende non-oklüziv trombozlu ve en fazla bir haftalık semptomları bulunan olgularda heparine göre daha iyi fibrinolizis sağladığı ve iyi seçilmiş olgularda major kanama ve pulmoner emboli riskinin korkulduğu kadar fazla olmadığı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Watz R, Savidge GF. Rapid thrombolysis and preservation of valvular venous function in high deep vein thrombosis. *Acta Med Scand.* 1979; 205: 293-298.
2. Coon WW. Venous thromboembolism. *Clin Chest Med.* 1984; 3: 391-401.
3. Virchow R. Neuer fail von todlicher emboli der lungenarterie. *Arch Pathol Anat* 1856; 10: 225-228.
4. Kakkar W: Pathophysiologic characteristic of venous thrombosis. *Am J Surg* 1985; 150 (4A): 1-6.
5. Oschner A, De Bakey ME, De Camp P. Venous thrombosis. Analysis of 580 cases. *Surgery* 1951; 29: 24-43.
6. Silver D. Nonoperative management of acute venous thromboembolism. Rutherford RB: *Vascular Surgery.* Philadelphia, Saunders, 1989; p. 1561-1569.
7. Hume M, Sevitt S, Thomas DP. Venous thrombosis and pulmonary embolism: Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1970.
8. Dalen JE, Paraskos JA, Ockene I, et al. Venous thromboembolism Scope of Problem. *Chest* 1986; 89 (supp): 370-373.
9. Flanc C, Kakkar W, Clark MB. The detection of venous thrombosis of the leg using 125 I labelled fibrinogen. *Brit J Surg* 1968; 55: 742-746.
10. Gibbs HM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed rest. *Brit J Surg* 1988; 45: 101-104.
11. Willner BE, Philbrick JT, Becker DM. Optimal management of suspected lower-extremity deep vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 1992; 152(1): 165-175.
12. Dos Santos JC. La phlebographic directe. *J Int Chir* 1938; 3: 625-628.
13. Redman HC. Deep venous thrombosis: Is contrast venography still the diagnostic "gold standart"? *Radiology* 1988, 68: 277-278.
14. Marder VJ, Sherry S. Trombolytic therapy: Current status. *N. Engl J Med* 1988; 318: 1512-1520.
15. Research Committee of the British Thoracic Society: Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 873-876.
16. Ware JA, Lewis J, Salzman EW. Antithrombotic therapy. Ed. Rutherford RB: *Vascular surgery.* Philadelphia, Saunders, 1989, p: 287-300.
17. Hull RD, Raskob 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* 1990; 322: 1260-1264.
18. Brandjes DPM, Heijboer H, Büller HR, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1485-1499.
19. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standart heparin in proximal deep vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441-445.
20. Christensen LR, McLeod CM. A proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin. *J Gen Physiol* 1945; 28: 363-367.
21. Johnson AJ, McCarty WR. The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusion of streptokinase. *J Clin Invest* 1959; 38: 1627-1630.
22. Rogers LQ, Lutcher CL. Streptokinase therapy for deep vein thrombosis: a comprehensive review of English Literature. *Am J Med* 1990; 88: 389-395.

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Bülent TUNERİR
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı, Meşelik-ESKİŞEHİR
Tel: 0 222 239 29 79
E-mail: utuneril@akbank.com.tr