

Derin ven trombozu tedavisinde yeni bir yöntem: Kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz

*A new modality in the treatment of deep vein thrombosis:
catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis*

Cüneyd Öztürk,¹ Bilhan Özalp,¹ Ümit İpeksoy,² Ümit Halıcı³

Araştırma yapılan kurum:
Özel Ada Tıp Hastanesi, Sakarya, Türkiye

Yazar adresleri:

¹Özel Ada Tıp Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Sakarya, Türkiye

²Özel Ada Tıp Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

³Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Samsun, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz ile tedavi edilen derin ven trombozlu hastaların işlem sonrası semptomları ve ultrasonografik sonuçları değerlendirildi.

Çalışma planı: Ocak 2012 - Mayıs 2013 tarihleri arasında derin ven trombozu tanısı olan toplam 41 hasta (20 erkek, 21 kadın; ort. yaş 63.9; dağılım 19.9±21.9 yıl) çalışmaya dahil edildi. Hastalar akut, subakut ve kronik olarak üç gruba ayrıldı. Akut grupta 15 hasta (%36.6), subakut grupta 21 hasta (%51.2) ve kronik grupta beş hasta (%12.2) vardı. Tüm olgularda tromboze ekstremitede Doppler ultrasonografi eşliğinde popliteal ven yoluyla kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz (EKOS®) uygulandı. Venografi yapıldı ve trombus boyu doğrulandı. Hastalar işlem sonrası varfarin ile antikoagüle edildi ve antiemboli çorabı verildi. Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası birinci ay, altıncı ay ve birinci yıl Doppler ultrason sonuçları, semptom değişimleri ve bacak çap farkları istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bir hastada eşlik eden pulmoner emboli saptandı. Akut ve subakut gruplarındaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı semptomatik düzelme ve bacak çaplarında azalma saptandı. Kronik gruptaki hastalarda semptomatik düzelme ve rekanalizasyon artışı saptandı. Tedavi süresince mortalite veya kanama komplikasyonu olmadı.

Sonuç: Bulgularımıza göre, kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz derin ven trombozu için riskli hasta grubunda bile güvenilir ve etkin bir tedavi olabilir.

Anahtar sözcükler: Kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz; derin ven trombozu; endovenöz lokal trombolitik tedavi.

Background: This study aims to evaluate the post-intervention symptoms and ultrasonographic results of patients with deep vein thrombosis who were treated with catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis.

Methods: Forty-one patients (20 males, 21 females; mean age 63.9 years; range 19.9±21.9 years) who diagnosed with deep vein thrombosis between January 2012 and May 2013 were included in this study. Patients were divided into three groups as acute, subacute and chronic. Acute group included 15 patients (36.6%), subacute group included 21 patients (51.2%), and chronic group included five patients (12.2%). All cases were administered catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis (EKOS®) in the thrombosed extremity via the popliteal vein under Doppler ultrasonography. Venography was applied and thrombus length was confirmed. After the intervention, patients were anticoagulated with warfarin, and given anti-embolism stockings. Patients' Doppler ultrasound results for pre-intervention, and one month, six months, and one year after intervention, symptom changes, and leg diameter differences were statistically evaluated.

Results: Concomitant pulmonary embolism was detected in one patient. Statistically significant symptomatic improvement and reduced leg diameters were detected in patients in the acute and subacute groups. Symptomatic improvement and increased recanalization were detected in the chronic group patients. No mortality or hemorrhagic complication occurred during the course of treatment.

Conclusion: Based on our findings, catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis may be a safe and efficient treatment for deep vein thrombosis even in high-risk patient group.

Keywords: Catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis; deep vein thrombosis; endovenous local thrombolytic therapy.



Derin ven trombozu (DVT), kliniğinin asemptomatik olabilmesi ve pek çok patolojiyi taklit edebilmesi nedeniyle sanıldığından daha yaygın görülen, tanı ve tedavisinde zorluklarla karşılaşılan, masif pulmoner embolizasyon sonucu ani kardiyovasküler çökmeye (kollaps) ve ölüme yol açabilen bir tablodur. Günümüzde, gelişen teknoloji paralelinde artan tanı ve tedavi seçeneklerine rağmen halen yüksek morbidite ve mortalite oranlarını korumaktadır.

Derin ven trombozunun standart geleneksel tedavi şekli oral ve parenteral antikoagülan tedavidir. Standart oral ve parenteral antikoagülan tedavi; mevcut trombüsün propagasyonunu engellemektedir. Gelişmiş trombüsün lizisini sağlamamaktadır. Bu nedenle gelişmiş olan posttromboflebitik sendrom, venöz kangren ve pulmoner emboli gibi komplikasyonlar engellenememektedir. Özellikle iliofemoral ven trombozlarında antikoagülasyona rağmen spontan lizis veya komplet rekanalizasyon %10'un altındadır ve fatal emboli ve posttromboflebitik sendrom riski baldır ven trombozuna göre çok daha yüksektir.^[1]

Sistemik trombolitik tedavinin majör kanama riskinin yüksek olması ve trombotik alana özgün olmayan bir tedavi olması nedeniyle daha az trombolitik ile trombüsün lizisini sağlamaya yönelik özgün uygulamalara yönelim artmıştır. Kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz; uygulama sırasında daha düşük dozda trombolitik ajan kullanımını sağlayan, trombolitik ajanın trombüs içine dağılımını hızlandırarak tedavinin etkinliğini artıran ve kullanılan ultrason dalgalarıyla fibrin liflerinin çözünmesini kolaylaştıran bir yöntemdir. Özellikle yüksek risk grubunda bulunan hastalarda kullanımının ölüm riski ve nüksü önlemede çok etkin olduğunu savunan yayınlar vardır.^[2] Çalışmamızda kliniğimizde uygulanmış

kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış trombolizin etkinliği tartışıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Akut, subakut ve kronik DVT nedeniyle Ocak 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 42 hastadan 41'i (20 erkek, 21 kadın; ort. yaş 63.9 yıl; dağılımı 19.9±21.9 yıl) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeyen hasta; farklı zamanlarda farklı ekstremitelerde üç kez venöz tromboz atağı geçiren ve her birine kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz ve antikoagülan tedavi uygulanan bir erkek hasta idi ve bu hastada intraabdominal malignensi saptandı. Hasta, tedavisini yurtdışında devam ettirmek istediğini bildirdi, bu nedenle takibi sonlandırıldı ve çalışma dışı bırakıldı. İki erkek ve bir kadın hasta tip 2 diyabetes mellitus tanısı ile tedavi görmekteydi. Çalışmaya dahil olan 40 hastada tromboz saptanan bacakta şişme ve ağrı; diğer bir hastada da hastalığa eşlik eden nefes darlığı ve pulmoner emboli vardı. Hastaya öncelikle kateterizasyon laboratuvarında pulmoner anjiyografi eşliğinde pulmoner ultrasonla hızlandırılmış tromboliz, ardından venöz tromboza yönelik tromboliz uygulandı. Çalışmaya alınan hastaların sekizinde yakın zamanda geçirilmiş cerrahi öyküsü (en çok 3 ay önce; 3 hastada KABG, 4 hastada ortopedik cerrahi, 1 hastada pnömotoraks nedeniyle tüp torakostomi) vardı. İki hastada tanısı konmuş ve tedavisi devam eden esansiyel hipertansiyon ve bir hastada tip 2 diyabetes mellitus vardı. Hastaların tümünde başvuru sırasında bacakta şişme, ağrı ve ödem yakınması vardı (Tablo 1).

Kırk bir hastanın 15'i (%36.6) akut, 21'i (%51.2) subakut, beşi (%12.2) kronik dönem tromboz olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 1. Temel hasta verileri (n=41)

	Sayı	Yüzde	Ort.±SS
Yaş			63.9±21.92
Cinsiyet			
Erkek	20	49	
Kadın	21	51	
Eşlik eden hastalıklar			
Hipertansiyon	2	5	
Diyabetes mellitus	1	0.2	
Serebrovasküler olay	1	0.2	
Pulmoner emboli	1	0.2	
Yakın zamanda (<3 ay) geçirilmiş cerrahi			
Koroner arter hastalığı/koroner baypas cerrahisi	3	8	
Ekstremitte cerrahisi	4	10	
Diğer cerrahi girişimler	1	0.2	

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

Tablo 2. Tromboz niteliği

	Sayı	Yüzde
Akut	15	36.6
Subakut	21	51.2
Kronik	5	12.2
<i>Toplam</i>	41	100

Derin ven trombozu 29 hastada (%71) sol alt ekstremitede, 10 hastada (%24) sağ ekstremitede ve iki hastada (%5) iki taraflı idi. On dokuz hastada (%46) tromboz femoropopliteal uzanım göstermekte iken, 22 hastada (%54) iliofemoral idi (Tablo 3 ve 4).

Hastalarımıza venöz tromboz tanısı konduktan sonra, tüm hastalar yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formları ile trombolitik tedavi onamları alındı.

Çalışmamızda EkoSonic® MACH4 Endovascular Device (EKOS Corporation; Bothell, WA, USA) kullanıldı. Bu sistem yüksek frekanslı (2-3 MHz) düşük güçte ultrason dalgası üretmektedir. Sistem; heparinli soğutucu salin infüzyonu, trombolitik ajan ve ultrasonun tedavi bölgesine uygulanmasını sağlayan birleşik bir ünedir. Soğutucu sıvı, çalışma sırasında devamlı heparinli salin infüzyonu ile ısınan kateteri soğutmak için kullanılmaktadır. Üretilen ultrasonik dalgalar damar lümeni içerisinde tedavi bölgesindeki kan, pıhtı ve çevreleyen dokuya radyal olarak verilmektedir. Ultrason; lokal olarak verilen ilacın tedavi bölgesine çok daha hızlı dağılmasını, fibrin liflerinin daha kolay çözünmesini, aynı zamanda daha az trombolitik kullanılmasını sağlamaktadır. Sistem üzerinde, proksimal ve distal radyoopak belirteçlerle işaretlenen, lümenleri perfore, trombolitik ajanın dağılımını sağlayan ve tedavi bölgesi olarak adlandırılan bölüm vardır. Belirteçler arasındaki kısım çalışma uzunluğu olarak adlandırılır ve bu uzunluk tedavi görecektir hastalıklardan etkilenmiş bölgeye göre değişmektedir.

Birinde heparinize salin solüsyonu (1000 mL izotonik NaCl içine 10000 IU; soğutucu infüzyon olarak) ve diğerinde trombolitik (Actilyse® 10 mg/10 mL flakon; her biri 250 mL izotonik serum) bulunan iki adet

infüzyon pompası hazırlandı. İşlem öncesi çekilmiş olan Doppler ultrasonografi ile tahmini trombüs uzunluğu ve trombüs ucunun uzaklığına göre kateter seçildi. Yüz üstü pozisyonda popliteal ven ponksiyonu yapıldı ve kılavuz tel (guidewire) yerleştirildi. Kateterizasyon laboratuvarında skopi eşliğinde venografi yapılarak cihazdaki proksimal radyoopak belirtecin tedavi bölgesinin proksimal ucuna yakın bir yerde, distal belirtecin ise tedavi bölgesinin (trombüsün) hemen distalinde olmasına dikkat edilerek çok lümenli tedavi kateteri yerleştirildi (Şekil 1, 2).

İnfüzyon hızı 40 mL/saat soğutucu ve 20 mL/saat trombolitik olacak şekilde ayarlandıktan sonra sistem çalıştırıldı. Yirmi dört saatlik trombolitik ve soğutucu heparin solüsyonu infüzyonunun tamamlanmasını takiben hastalar uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) >2 olacak şekilde varfarin antikoagülasyonu ve antiembolik çorap verilerek taburcu edildi. Hastaların kontrollerinde semptomlardaki değişiklikler, 1, 6. ve 12. ay kontrol Doppler ultrasonografi sonuçları ve bir yıl sonraki çap değişim ölçümleri analiz edildi.

İstatistiksel analiz

Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası birinci yılda bacak çaplarındaki değişiklikler istatistiksel olarak analiz edildi. Analiz işlemi sırasında Minitab 16 versiyon (Minitab Inc. State College, Pennsylvania, USA) istatistik programı kullanıldı. Akut, subakut ve kronik gruptaki hastaların işlem öncesi ve sonrası baldır ve uyluk çap değişiklikleri değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çap ortalamaları, standart sapmaları ve p değerleri karşılaştırıldı. Çap ortalamaları iki örnek T-testi ile değerlendirildiğinde; akut ve subakut dönem hastalarında işlem öncesi ve işlem sonrası baldır ve uyluk çap ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Kronik dönem hastalarda işlem öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5, 6).

BULGULAR

Hastaların hiçbirinde kanama gibi majör komplikasyon gelişmedi. Sekiz hastada popliteal ven ponksiyon yerinde lokal ekimoz gelişti. Tüm hastaların oral antikoagülan tedavisine en az altı ay süreyle devam

Tablo 3. Trombozun anatomik dağılımı

	Oran		Sağ		Sol		İki taraflı	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Femoropopliteal	19	46	5	12	27	66	1	2.5
İliofemoral	22	54	5	12	2	5	1	2.5
<i>Toplam</i>	-	-	10	24	29	71	2	5

Tablo 4. Venöz trombozun niteliğine göre dağılımı

	Akut	Subakut	Kronik
	Sayı	Sayı	Sayı
Femoropopliteal (sol)	12	13	4
Femoropopliteal (sağ)	3	1	0
İliofemoral (sol)	0	2	0
İliofemoral (sağ)	0	3	1
İki taraflı femoropopliteal	0	1	0
İki taraflı iliofemoral	0	1	0
<i>Toplam</i>	15	21	5

edildi. Hastaların işlem sonrası poliklinik takiplerinde baldır ve uylukta ağrı, gerginlik hissi, şişme gibi semptomlarda azalma olduğu görüldü. İşlem sonrası 1. ay, 6. ay ve 1. yılda yapılan Doppler ultrasonografilerde; akut fazda saptanarak tedavi edilen 15 hastada 6. ayda lümende parsiyel tromboz olduğu, bu trombozun birinci yıla kadar tamamen resorbe olduğu ve venöz kompresyona yanıtın tam olduğu, reflü akım olmadığı görüldü. Subakut fazda saptanarak işleme alınan 21 hastanın 16'sında altıncı ay ve birinci yılda lümende akım paternini etkilemeyen tromboz sekellerinin olduğu, beş hastada da sadece grade II-III venöz yetmezlik olduğu görüldü. Kronik fazda tedaviye alınan beş hastada venöz semptomlarda gerileme ve kontrol Doppler ultrasonografilerinde rekanalizasyon artışı görüldü. Bu sonuç; kronik DVT ile yapılan çalışmalarda saptanan, ultrason dalgalarının fibrin liflerinin trombolitik etkileşimini artırarak rekanalizasyon sağlaması sonucu ile ilişkilendirildi.

TARTIŞMA

Derin ven trombozu ve komplikasyonları; mortalitelerinin yüksek olması, uzun süreli ve pahalı tedavileri gerektirmesi ve yaşam kalitesini ileri derecede bozması nedeniyle bir halk sağlığı sorunudur. Erken tanı ve tedavi ile bu komplikasyonlar oldukça azaltılabilir. Geleneksel olarak kullanılan antikoagülan tedavi bu komplikasyon oranlarını azaltmak için yetersiz kalmaktadır. Sistemik trombolitik tedavi ise cerrahiye göre daha yüksek doz trombolitik kullanımı ve yakın takip gerektiren aynı zamanda hemorajik komplikasyonları yüksek olan bir yöntemdir.^[1] Uğurlu ve ark.^[3] tarafından yapılan 69 hastalık bir çalışmada 20 hastaya sistemik heparin ile antikoagülasyon ve 49 hastaya da sistemik trombolitik uygulanarak rekanalizasyon dereceleri değerlendirilmiştir. Heparin ile antikoagüle edilen hastaların sadece birinde (%5) tekrar akım gözlenirken, trombolitik tedavi uygulanan 28 hastada rekanalizasyon (%57) olduğu görülmüştür. İki hastada kanama saptanmış ve konservatif olarak tedavi edilmiştir. Trombolitik tedavi uygulanan hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde; dört gün ve öncesi semptomlarla gelen hastalarda başarı oranı %87 iken, beş gün ve sonrası gelen hastalarda başarı oranının %31'e düştüğü saptanmıştır. Klasik heparin ve unfraksiyone heparin tedavisi uygulanan bir diğer çalışmada da unfraksiyone heparin tedavisi, klasik heparin tedavisine göre hastanede kalış gerektirmemesi ve takibinin kolay olması açısından etkin bulunmuş olmakla birlikte, tedavisine olabildiğince erken başlanan hastalarda venöz akımın ve kapakçık fonksiyonlarının korunduğu bildirilmiştir.^[4]

Tablo 5. Baldır çap ortalamalarının istatistiksel değerlendirmesi

Tromboz dönemi	İşlem öncesi baldır çap ortalaması	İşlem sonrası baldır çap ortalaması		
		Ort.±SS	<i>p</i>	
Akut	15	44.1±1.25	40.5±1.4	0.000
Subakut	21	44.0±1.5	41.0±1.4	0.000
Kronik	5	41.2±0.8	40.4±1.1	0.246

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

Tablo 6. Uyluk çap ortalamalarının istatistiksel değerlendirmesi

Tromboz dönemi	İşlem öncesi uyluk çap ortalaması	İşlem sonrası uyluk çap ortalaması		
		Ort.±SS	<i>p</i>	
Akut	15	59.5±1.5	56.4±1.4	0.000
Subakut	21	59.7±1.8	56.9±1.6	0.000
Kronik	5	59.6±2.1	58.2±1.8	0.291

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.



Şekil 1. Ultrasonla hızlandırılmış tromboliz (EKOS®) kateteri femoral venin içinde Hunter kanalı çıkışı hizasında görülmektedir.



Şekil 2. Ultrasonla hızlandırılmış tromboliz (EKOS®) kateteri femoral venin içinde femoral bölge hizasında görülmektedir.

Trombolitik ilacın doğrudan trombus içine, sistemik trombolitik tedavide kullanılan çok daha az miktarda verildiği kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış kateterle trombolitik tedavi sistemi (EKOS EkoSonic® Endovascular System) yönteminde ise majör kanama oranları oldukça düşüktür. Kullanılan ultrasonografi dalgaları hem trombolitik ajanın pıhtı içine yayılımını kolaylaştırmakta hem de plazminojen reseptörlerinin açığa çıkmasını artırmaktadır. Kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz uygulanan hastalarda Doppler ultrasonografi kontrollerinde venöz fonksiyondaki düzelme açıkça gözlenmektedir. Klasik trombolitik tedavi sadece sistemik tromboliz sağlamakta, ven kapaklarının arkasında kalan trombuslara yönelik etkisi olmamakta ve bu kapakların fonksiyon dışı kalmasıyla posttromboflebitik sendrom gelişmesini engelleyememektedir. Bu durum kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz tedavisinde alınan sonuçların, klasik trombolitik tedaviye göre neden daha olumlu olduğunu da açıklamaktadır.^[2,5,6-11] Garcia ve ark.^[12] 30 gün ila 12 yıllık kronik trombuslarda başarılı rekanalizasyon ve artmış venöz akım bildirmişlerdir. Bu sonuç, kronik venöz tromboz ve posttromboflebitik sendrom tedavisinde olumlu gelişmeler olacağına bir işaretidir.

Kliniğimize başvuran hastalardan elde ettiğimiz sonuçlar da literatüre paraleldir. Özellikle akut dönemde başvuran hastalarda sonucun oldukça tatmin edici olduğu ve kontrol ultrasonografilerde lümen venöz akımın

tamamen normal olduğu, trombus artığı kalmadığı ve çap farkının olmadığı görüldü. Subakut dönemde saptanan hastaların kontrol ultrasonografilerinde ise lümen venöz akımın normale yakın olduğu, yer yer venöz akım dinamiğini etkilemeyen tromboz sekelleri olduğu görüldü. Bu hastalarda da yakınmalarda ve bacak çap farklarında dramatik azalma saptandı. Kronik tromboz hastalarında istatistiksel olarak anlamlı çap farkı oluşmamaktadır. Bununla birlikte Doppler ultrasonografide rekanalizasyon artışı; pıhtı ekojenitesinde ve hasta semptomlarında azalma olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz (EKOS®) yönteminin ilerleyen yıllarda başarıyla uygulanabilecek ve güvenli bir yöntem olabileceği öngörülebilir.

Bu çalışmadan çıkardığımız bir sonuç da işlemin akut ve subakut DVT'de oldukça tatminkar sonuçlar vermesinin yanı sıra, kronik DVT ve posttromboflebitik sendromlu hastalarda da rekanalizasyon ve semptomatik iyileşme sağlayabilmesidir.

Özellikle kronik DVT ile ilgili hasta ve işlem sayısının yetersiz olması nedeniyle daha fazla uygulama ve bunların verilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir:ASD Toraks Yayınları; 2002.
2. Lin PH, Ochoa LN, Duffy P. Catheter-directed thrombectomy and thrombolysis for symptomatic lower-extremity deep vein thrombosis: review of current interventional treatment strategies. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2010;22:152-63.
3. Uğurlu B, Oto Ö, Kazaz H, Açikel Ü, Hazan E, Dicle O. Derin ven trombozu tedavisinde sistemik trombolitik tedavi. *Türk Gogus Kalp Dama* 1999;7:251-6.
4. Badak Mİ, Kurtoğlu T, Özkısacık EA, Boğa M, Gürcün U, Sirek N, ve ark. Derin ven trombozunda standart heparin tedavisi sonuçlarımız. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;6:19-22.
5. Doomernik DE, Schrijver AM, Zeebregts CJ, de Vries JP, Reijnen MM. Advancements in catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis. *J Endovasc Ther* 2011;18:418-34.
6. Doğanç S, Erol G, Kaya E, Kadan M, Demirkılıç U. İliofemoral derin ven trombozunda ultrasonik kateter ile trombolitik tedavi deneyimi: Olgu sunumu. *Damar Cer Derg* 2012;21:192-6.
7. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:31-8.
8. Enden T, Kløw NE, Sandvik L, Slagsvold CE, Ghanima W, Hafsahl G, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency. *J Thromb Haemost* 2009;7:1268-75.
9. Schweizer J, Kirch W, Koch R, Elix H, Hellner G, Forkmann L, et al. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1336-43.
10. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology* 1994;191:487-94.
11. Comerota AJ, Throm RC, Mathias SD, Haughton S, Mewissen M. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life. *J Vasc Surg* 2000;32:130-7.
12. Garcia Mark J. Aggressive treatment of chronic DVT with thrombolysis and mechanical clot removal: when is it indicated and does it work? Weith Symposium Session 31 Friday, Nov 19, 2010. Available from: <http://www.veithsymposium.org/viewsession2010.php?site=veith&sid=329>