

Üst Ekstremitede Bulguların Derin Venöz Tromboz Olgularına Yaklaşım*

APPROACH TO UPPER EXTREMITY DEEP VEIN THROMBOSIS CASES

Özalp KARABAY¹, Ufuk YETKİN², Hakan ÖNOL³

¹Dokuz Eylül Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

²İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

³Aisanoçak Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü

ÖZET

Amaç: Üst ekstremitede derin venöz trombozları son yıllarda artan invazif vasküler girişimlere paralel olarak daha sıkça karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada risk faktörleri, bulguları, tanısı ve tedavisi ile klinik gidişatını incelediğimiz üst ekstremitede derin venöz tromboz (UEDVT) olgularımızı retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Temmuz 1998 ile Temmuz 2002 tarihleri arasında Doppler ultrasonografi ile tanısı doğrulanmış 36 derin venöz trombozlu olgu çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların 19'sü (%52,7) erkek, 17'si (%47,3) kadın olup yaş ortalaması $54 \pm 12,3$ idi. Olguların 13'ünde (%36,1) santral venöz kateter mevcut olup bu risk faktörü en sık karşılaşılan UEDVT nedeniydi.

Bulgular: Tüm hastalar etyolojik sebebe ve risk faktörlerine göre değerlendirilerek, tedavileri düzenlendi. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve sonrasında ortalama 6 ay süreyle oral antikoagülan protokolü uygulandı. Tüm hastalar 2 aylık periyodlarla bir yıl süresince poliklinik takibinde tutuldu. Tüm hastalarımız medikal tedaviye iyi yanıt verdi. Altta yatan hastalıklarına bağlı olarak 9 (%25) olgu takip periyotları tamamlanamadan kaybedildi (UEDVT'e sekonder eksitus: saptanmadı). Pulmoner emboli komplikasyonu ve nüks DVT görülmedi. Hiçbir olguda takip süresince posttrombotik sendrom gelişmedi.

Sonuç: UEDVT'de erken tanı ve tedavi için klinik değerlendirmenin yanısıra RDUS gibi her açıdan avantajlı tanısal görüntüleme yöntemleri büyük önem taşımaktadır. Tedavide amaçlanan; semptomları giderme, nüksleri önleme ve tedavi süresi ile maliyetleri sınırlama amacıyla DMAH'ların uygulama kolaylığını yanısıra etkinliği ve kanama riskinin azlığı nedeniyle standart heparine tercih edilerek yüz güldürücü sonuçlar alınacağı kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: Derin venöz tromboz, üst ekstremitede, doppler ultrasonografi, düşük molekül ağırlıklı heparin

SUMMARY

Objective: The incidence of upper limb deep vein thrombosis is rising in parallel with more frequent invasive vascular procedures in recent years. In this study we

Özalp KARABAY

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kalp ve Damar Cerrahisi AD

35340 İnciraltı / İZMİR

Tel: 0 332 2570311

Fax: (232) 4123210

e-posta: ozalp.karabay@deu.edu.tr

* 15th Annual Meeting of the Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery (10-13 September 2003, Beirut-LEBANON)

aimed to evaluate the upper limb deep vein thrombosis (ULDVT) cases retrospectively according to risk factors, symptoms, diagnosis and clinical course.

Method: Between July 1998 and July 2002, we studied 36 deep vein thrombosis cases which were confirmed with Doppler ultrasound. 19 of the patients were men (52.7%) and 17 were women (47.3%) and mean age was 54 ± 12.3 years. 13 cases had (36.1%) central venous catheter being the most common ULDVT reason.

Results: All patients were evaluated due to etiology and risk factors and their therapies were managed. Protocol included low molecular weight heparin in the acute phase and then oral anticoagulant for 6 months. All patients were followed at outpatient clinic with 2 month intervals for a year. All responded well to treatment. Before completing the follow-up, 9 patients (25%) died of other reasons not secondary to ULDVT and we didn't see any pulmonary embolus complication and recurrent DVT. None of the cases had postthrombotic syndrome during follow-up.

Conclusion: Diagnostic imaging methods such as RDUS, which has many advantages, are very important for early diagnosis and therapy of ULDVT, besides the clinical evaluation. We suggest that LMWH must be preferred to standart heparin therapy because of its effectiveness, rare hemorrhage risk and easy usage to relieve symptoms, prevent recurrences, shorten the therapy period and decrease the costs.

Key words: Deep vein thrombosis, upper extremity, doppler ultrasound, low molecular weight heparin

Üst ekstremitelerde büyük venlerinin trombozu (UEDVT) ilk kez 1875'te Paget ve 1884'te Schrötter tarafından tanımlandı (1). UEDVT, alt ekstremitelerde derin ven trombozlarına göre daha benign ve ender görülen bir hastalık olarak bildirilmiş olsa da etkin bir şekilde tedavi edilmez ise erken dönemde pulmoner embolizme, venöz tromboza, sekonder arteriyel tıkanmaya, geç dönemde ise posttromboflebitik sendroma yol açabilmektedir (2,3). Günümüzde UEDVT'nin en sık nedeni santral venöz kateterizasyondur (4). Bunun dışında bilinen diğer önemli risk faktörleri arasında mediastinal tümörler, akciğer kanseri, kardiyak risk, hipertansiyon, hiperkoagülabilité, aşırı efor, intravenöz uyuşturucu alışkanlığı, travma, hormon ve steroid kullanımı, obezite, trosik outlet sendromu ve radyasyon sayılabilir. Ayrıca venöz oklüzyon açısından Behçet Hastalığı, sistemik lupus eritematosus ve fibrozan mediastinit etyolojide rol oynayabilmektedir (1,2,5). Tanı konulmasında referans test olarak kabul edilen kontrastlı venografi maliyeti yüksek ve invazif bir inceleme olduğu için renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) invazif olmaması ve düşük maliyeti de göz önüne alınarak alternatif yöntem olarak kullanılmaktadır (6). Bu hastalıkta tedavinin amacı semptomları gidermek, hastayı eski aktivitesine kavuşturmak ve rekürrensleri önlemektir. Bunları yaparken zaman ve

maliyet yönünden en avantajlı tedavinin seçimi de önem kazanmaktadır (3,7).

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Alsancak Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümünde Temmuz 1998 ile Temmuz 2002 tarihleri arasında semptom ve bulguları UEDVT düşündürülen ardışık 36 hasta değerlendirildi. Hastaların 19'u (%52,7) erkek, 17'si (%47,3) kadın olup yaş ortalaması $54 \pm 12,3$ (21 ile 70 yaşları arasında) idi. Hastaların başvuru nedeni olarak saptanan başlıca semptomlar üst ekstremitelerde şişme, ağrı, kolun fonksiyonunda kısıtlanma, deride renk değişikliği ve omuz eklemi üzerinde genişlemiş kollateral venlerdi. Tanıları anamnez, fizik muayene ve takiben deneyimli uzmanlar tarafından yapılarak yorumlanan RDUS incelemeleriyle kondu. UEDVT ön tanısı düşünülen hastalardan kan ve plazma örnekleri, antikoagülasyondan önce alınarak Protein S, Protein C, antitrombin - III düzeyleri ve aktive protein C direnci gibi hiperkoagülabilité durumlarını araştırmaya yönelik çalışmalar açısından saklandı. Kontrendikasyonu bulunmayan 7 hastada tanı açısından kollateral venlerin gösterilmesi zorunlu kabul edilerek venografi gerçekleştirildi ve tromboz kanıtlandı. Tüm hastalarda akciğer grafisi ve perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Perfüzyon sintigrafisi

sinde pulmoner emboli (PE) bulgusu hiçbir olgumuzda saptanmadığı için akciğerin ventilasyon sintigrafisi yapılmadı. Ayrıca malignite tanılı ya da şüpheli 6 olguya da trombozun etiyojisini, yerini ve komplikasyonlarını saptama amacıyla bilgisayarlı boyun ve akciğer tomografisi çekildi. Akciğer malignansı (primer ya da metastatik) şüpheli 3 olguda da bronkoskopik biyopsi incelemesi ve balgam sitolojisi çalışıldı. Hastalar tromboz etiyojisi ve alttaki primer etken patolojisine göre incelendi (Tablo I). Serimizdeki 8 (%22,2) olguya hospitalize edilerek ve diğer 28 (%77,8) olguya da poliklinik kontrolünde tutularak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), günde iki kez subkutan yolla (86 anti - Xa IU/kg/12 saat) nadroparin Ca⁺⁺ (Fraxiparine R-Sanofi) şeklinde uygulandı. Doz ayarlaması hastanın kilosuna göre yapıldı. Laboratuvar monitörizasyonu gerçekleştirilmedi. DMAH tedavisi ortalama 6 gün süreyle uygulanarak, 3. günden itibaren bütün hastalarda oral antikoagulan tedaviye warfarin sodium (Coomadin Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ile devam edildi. Warfarin sodium tedavisi en az 6 ay süreyle international normalized ratio (INR) değeri 2-2,5 arasında olacak şekilde devam edildi. Buna ilaveten ek medikal destek tedavi öğeleri de (antibiyoterapi, venoproteolitik, antiagregan ve erken başyüranlarda eau de Goulard atışmanı... gibi) ilaveten uygulandı. Aktif kanserli 6 olgumuzda Warfarin Na⁺ verilmeyerek DMAH 10 gün süreyle kullanıldı. Tüm hastalar 2 aylık periyodlarla bir yıl boyunca polikliniğimizde takibinde tutuldu.

Tablo I. Olgularımızın tromboz etiyojisinde rol oynayan etkenler

Etken	n (%)
Santral venöz kateter uygulanımı veya periferik venöz yol kullanımı (15 gün öncesine dek) öyküsü olanlar	23 (63,8)
Toraksik bölge malignansileri ve diğer çeşitli maligniteleri içeren olgular	6 (16,6)
Trauma veya inseksit ısırtması öyküsü olanlar	5 (13,8)
Toraksik outlet sendromu (TOS) veya üst ekstremitenin aşırı kullanımına sekonder efor trombozu	2 (5,5)

BULGULAR

Olgularımızın tümünde gerçekleştirilen RDUS incelemesine göre saptanan tromboze ven segmentlerinin dağılımı Tablo II'de sunulmuştur. RDUS'de 3 olguda UEDVT'ye juguler ven trombozunun eşlik ettiği saptanmıştır. Venografi yalnızca üst ekstremiteye yönelik yapıldığı için ve juguler venler işlem sırasında ancak reflü ile doldurulabildiğinden juguler ven trombozu bu olguların 2'sine yapılan venografi incelemesinde net olarak belirlenememiştir. Olgularımızın tümünde omuz ve kol çevresinde ağrı ile üst ekstremitede ödeme en belirgin bulgularan yakınmalardı. Erken dönemde gelen olgularda sıcaklık artışı ve renk değişikliğine bağlı eritem ödeme eşlik ediyordu. Bazı hastalarda boyunda, aksiller ve supraklavikuler bölgede tromboze venöz kord palpe edildi. Tüm olgularda alita yatan hastalık mevcut olup Tablo I'de verildi. Protein C veya S eksikliği ya da hiperkoagülopati sendromu hiçbir olguda ileri hematolojik incelemeler sonucunda bulgulanmadı. Hiçbir olguda alt ekstremitede DVT'si saptanmazken UEDVT bulgularanlardan 16'sı (%44,4) sağda iken 20'si (%55,6) solda yerleşmişti. Hiçbir olguda bilateral yerleşim bulgulanmadı. Tedavinin ilk 7 günü içerisinde rekürren tromboz gelişmedi. İlk 10. gün sonunda yapılan RDUS incelemesinde Ameson skorlamasına göre skorlamada %35'ten çok azalmayı gösteren önemli lizis 16 (%44,4) olguda saptanırken, skorlamada %35'ten az azalmayı gösteren orta dereceli lizis 17 (%48,3) olguda aynı boyutta kalma tespit edildi. Yedi günlük tedavi sonunda semptomlar 32 (%88,8) hastada düzelmıştır. DMAH tedavisi sonrası elde edilen sonuçlar da Tablo III'de incelendi. Aynı boyutta trombüs kaldığı saptanan 3 olgu da maligniteli grupta olmayan ve Warfarin Na⁺ tedavisi sürdürülen hastalardı. UEDVT'ye sekonder ölüm saptanmazken alita yatan hastalıklarına bağlı 9 (%25) olgu takip periyotları tamamlanamadan kaybedildi. Bu olguların 5'i maligniteli, 3'ü kronik böbrek yetmezlikli (bunlar subklavyan katetere bağlı UEDVT tanılıydı) ve 1 olgu da periferik ven yolu kullanımı nedeniyle UEDVT gelişmiş koroner arter hastalığı tanılı ve miyokard infarktüsü nedeniyle kaybedilen hastamızdı. Hiçbir olguda izlemde tutulduğu sürece post-flebitik

sendrom gelişmedi, Mortalite hariz olarak Tablo I'deki Grup 2'de fazlaydı (5 olgu ile %13,8).

Tablo II. Olgularımızda RDUS incelemesi sonucu saptanan tromboze ven segmentlerinin dağılımı

Tromboze ven segmenti	n (%)
İzole subklavyan	12 (33,3)
Juguler + subklavyan	3 (8,3)
İzole aksiller	5 (13,8)
Aksiller + subklavyan	4 (11,1)
Subklavyan + aksiller + brakial	4 (11,1)
Aksiller + brakial	3 (8,3)
İzole brakial	5(13,8)

Tablo III. DMAH tedavisi sonrası elde edilen sonuçlar

Tedavinin ilk 10 gününde saptanan kriterler	n (%)
Rekürren venöz tromboembolizm	-
10. günde önemli lizis	16 (44,4)
10. günde orta dereceli lizis	17 (47,2)
10. günde aynı boyutta kalış	3 (8,3)
7. günde semptomlarda belirgin düzelme	32 (88,8)
Pulmoner emboli	-

TARTIŞMA

UEDVT klinik tablosu ödem, ağrı ve ilgili ekstremitelerde fonksiyon kısıtlılığından oluşmakta beraber tamamen asemptomatik seyir de gösterebilmektedir. UEDVT'de ödemin en tipik özelliği gode bırakmamasıdır. Sıcaklık artışı ve eritem erken başlayan olgularda belirlenebilir. Hassas venöz kord aksiller, subklavyan ve juguler ven boyunca palpe edilebilir (3,8,9). Serimizdeki tüm olgularda ağrı ve ödem mevcuttu.

UEDVT'de trombozun patogenezi Virchow'un hiperkoagülabilité, intimada değişiklikler ve stazdan oluşan klasik tromboz triadı ile ilişkilidir. Tromboplastik maddelerin salgılanmasıyla intima hasarı koagülasyonu başlatır. Böylece intrensek koagülasyon zinciri doğrudan aktive olur. Trombositler zedelenmiş alandaki bazal membrana yapışır. Trombosit agregas-

yonu daha sonra koagülasyonu artıran faktörlerin salgılanmasına yol açar (1). Fibrinolitik aktivite potansiyelinde azalmaya yol açan vasküler travmatizan etkenlerin başında gelen subklavyan kataterler venöz akımda da değişikliğe neden olarak, yarattığı türbülans artışı sonucunda trombosit agregasyonu oluşur. Prokoagülanların salgılanmasıyla da "çevresel" bir trombüs oluşarak akımda daha ileri bir azalmaya ve damarın tamamen tıkanmasına yol açar. İntravenöz tek seferlik girişimler de (ilaç infüzyonu ya da kan numunesi alınması) tromboflebite yol açabilmektedir (4,10). UEDVT'nin sol tarafta daha sıklıkla görülmesi, bu tarafın venöz girişim için daha fazla tercih edildiğini göstermektedir. Tümörler de ven içine doğrudan yayılım veya bastı sonucu oluşan stazla tromboza yol açabilir. Tümör hücreleri ya da ürünlerinin prokoagülan olarak rol oynamasıyla faktör - X üzerinde koagülasyon sistemini aktive ederek çeşitli maligniteler, kendinden uzak yerlerde tromboza neden olabilirler (11).

RDUS incelemesinin güvenilirliği kullanıma bağlı olmasına karşın, üst ekstremité DVT tanısında geçerliliği yüksek bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yöntem özgüllük açısından oldukça başarılı görünmekte, akımın varlığını ya da yokluğunu yüksek oranlarda doğrulamaktadır (12). Seçil ve ark.'nın çalışmasında da RDUS'un UEDVT varlığını belirlemedeki duyarlılığı %100 olarak saptanmıştır (13). Ancak tutulan segmentlerin ayrı ayrı ortaya konması söz konusu olduğunda, kol distal kesiminde ve intratorasik düzeyde tetkikin duyarlılığının düştüğü de bildirilmiştir (13). Bu çalışmaya göre RDUS'un tansal duyarlılığı subklavyan ven için %90,4, aksiller ven için %95, brakial ven ve üstali için %83,3 olarak saptanmıştır. Yine genel olarak bakıldığında da üst ekstremitéde derin ven trombozu varlığını belirlemedeki duyarlılık serimizde de saptandığı gibi %100 olarak ortaya çıkmaktadır.

RDUS ucuz, kolay, tekrarlanabilir, non-iyonizan ve non-invazif bir yöntem olarak venografiye alternatif oluşturmaktadır (5,12-14). RDUS'nin venografi dahil olmak üzere diğer inceleme yöntemlerine göre bir diğer üstünlüğü, aynı incelemede juguler venöz siste-

min tromboz sürecine eşlik edip etmediğinin değerlendirilebilmesidir (5). Bu durumu, özellikle süperior vena cava sendromu olgularında ya da subklavyan kateterin malpozisyon ile juguler vene ulaşması sonucu ortaya çıkan tromboz durumlarında önemlidir.

UEDVT'nin tercih edilen tedavisi elevasyon ve kolluk kullanımını içeren semptomatik tedaviden anti-koagülanlar, trombolitik ajanlar ve cerrahiye içine alan agresif tedaviye kadar değişmektedir (8,11). En uygun tedavi DMAH'nin izleyen en az 3-6 ay süreyle oral anti-koagülanlarla gerçekleştirilen kombinasyon olarak bildirilmektedir (15,16). DMAH'lar, fraksiyone olmayan standart heparinden (FOSH) kimyasal veya enzimatik depolarizasyonla elde edilmektedirler. Plazma proteinlerine makrofaj ve endotel hücrelerine trombositlere, osteoblastlara bağlanmaları FOSH'den daha azdır. Renal yoldan atılırlar. Bu nedenle doz-yanıt ilişkisi ve etki süreleri daha doğru tahmin edilebilir (17). I. derece klinik çalışmalar DMAH'lerin anti-trombotik etkileri (anti-faktör Xa), anti-koagülan etkilerinden (anti-faktör IIa, APTT, TT) daha güçlüdür. Bu nedenle kanama komplikasyonuna daha az oranda sebep olurlar. Serimizde Arneson skorlamasına göre DMAH tedavisi sonucunda belirgin lizis %44,4, orta dereceli lizis %47,2 iken %8,3 oranında tedaviye yeterli cevap alamadık. LMWH'lerin, standart heparine göre daha pahalı olduğu bilinse de tıbbi personele ihtiyaç göstermemeleri, laboratuvar monitörizasyonuna gerek olmaması, hastanede yatış süresinin daha kısa olması nedeniyle uygun şartlarda tedavi maliyetini azaltıcı yönde etkileri vardır (18). Ayrıca günümüzde yapılan randomize çalışmalarda, ven trombozisinde 5 günlük heparin tedavisinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Böylelikle tedavinin hem süresi hem de maliyeti azaltılmış olur (15,19,20). DMAH'lerin etkinliğini gösteren bu çalışmalar, venöz trombozisi hastaların, hastaneye yatırılmadan da tedavi edilebileceğini göstermiştir. Serimizde de bu oran %77,8 olarak gerçekleşti. Derin ven trombozu olan bir hastanın hastaneye yatırılmadan tedavi edilmesi, erken mobilizasyonu, fiziksel aktivitelere ve işine erken dönmeyi ve hastanın kendini iyi hissetmesini sağlar. UEDVT'de Warfarin Na' kullanımına yönelik çalışmalar daha düşük yoğunluklu te-

davi dozlarının sağladığı 2-2.5 INR değerlerinin yüksek yoğunluklu tedavi dozlarından daha güvenli ve onlar kadar etkin olduğunu göstermiştir (16,21).

Sonuç olarak; tedaviye yönelik çeşitli girişimler başta olmak üzere üst ekstremitte venöz sisteminin giderek artan kullanımı UEDVT'nin görülme sıklığında belirgin bir artışa neden olmuştur. Semptomatik UEDVT; trombofilik durumlar, torasik malignitesi, subklavyan ven kateterizasyonu veya periferik ven yolu kullanımı, efor ve travma ile ilişkilidir. Erken tanı ve tedavi için klinik değerlendirmenin yanısıra tanısal görüntüleme yöntemleri büyük önem taşımaktadır. RDUS non-invaziv, kontrast madde gerektirmeyen, kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir ve göreceli olarak ucuz bir yöntem olarak üst ekstremitte derin ven trombozu olgularında öncelikle tercih edilebilecek güvenilir bir tanı yöntemidir. UEDVT'de tedavinin amaçları ise semptomları gidermek, hastanın normal aktivitesini sağlamak, nüksleri önlemek, tedavi süresi ve maliyetlerini sınırlamaktır. Bu nedenle DMAH'lerin uygulama kolaylığı, etkinliği ve kanama riskinin azlığı dolayısıyla standart heparine tercih edilebileceğini ve tedavinin yüz güldürücü olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Donayre CE, White GH, Mehringer SM, Wilson SE. Pathogenesis determines late morbidity of axillosubclavian vein thrombosis. *Am J Surg* 1986; 152: 179-184.
2. Albrechtsson U, Anderson J, Einarsson E et al. Streptokinase treatment of deep venous thrombosis and the post thrombotic syndrome. *Arch Surg* 1981; 116:33-37.
3. Mustafa S, Stein PD, Patel KC et al. Upper extremity deep venous thrombosis. *Chest* 2003; 123: 1953-1956.
4. Schump VL, Munkarah AR, Morris RT, Deppe G, Malone J Jr. Upper extremity deep vein thrombosis associated with indwelling peripheral venous catheters in gynecology oncology patients. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 301-305.
5. Abufalia O, Sherer DM, Defulio TG et al. Ultrasonographic diagnosis of catheter induced combined subclavian and jugular vein thrombosis. *Am J Critical Care* 1995; 4: 140-142.
6. Grassi CJ, Polak JF. Axillary and subclavian vein thrombosis: follow-up evaluation with color Doppler

- flow US and venography. *Radiology* 1990; 175:651-654.
7. Shah MK, Black-Schaffer RM. Treatment of upper limb deep vein thrombosis with low molecular weight heparin. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 415-417.
 8. Becker DM, Philbrick JT, Walker FB. Axillary and subclavian venous thrombosis: prognosis and treatment. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1934-1943.
 9. Shah MK, Burke DT, Shah SH. Upper extremity deep vein thrombosis. *South Med J* 2003; 96: 669-672.
 10. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *BMJ* 2002; 19: 325: 887-890.
 11. Hill SL, Berry RE. Subclavian vein thrombosis: a continuing challenge. *Surgery* 1990; 108: 1-9.
 12. Baarslag HJ, van Beck EJ, Koopman MM, Reekers JA. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 2002; 136: 865-872.
 13. Seçil M, Gökta Y, Dicle O, Çatalyürek H, Açikel Ü. Color Doppler Sonography in Detection of Deep Vein Thrombosis in Upper Extremities. *Turkish J Thorac and Cardiovasc Surg* 2000; 8: 808-811.
 14. Gooding GAW, Woodruff AYN. Color Doppler imaging in the subclavian - axillary region and upper extremity. *Clinical Imaging* 1994; 18: 165-172.
 15. Prandoni P, Bernardi E. Upper extremity deep vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 222-226.
 16. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-428.
 17. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL et al. Treatment of deep vein thrombosis with low molecular weight heparins: A metaanalysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 601-607.
 18. Koopman Maria MW, Prandoni P, Piovella F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *Jn Eng Med* 1996; 334: 682-687.
 19. Lindmarker P, Holmstrom M, Granqvist S et al. Comparison of once-daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72: 186-190.
 20. Kalodiki E, Nicolaudes AN. Superficial thrombophlebitis and low-molecular-weight heparins. *Angiology* 2002; 53: 659-663.
 21. Hirs J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: Part II. Oral anticoagulants. *Circulation* 1994; 89:1469-1480.