

## FİZİKSEL TIP

### İNME Lİ HASTALARDA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

#### VENOUS THROMBOEMBOLISM IN STROKE PATIENTS

İlker YAĞCI MD\*, Hanife Çağlar-YAĞCI MD\*\*, Hatice BODUR MD\*

\* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. FTR Kliniği

\*\* Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. FTR Kliniği

#### ÖZET

Venöz tromboembolik komplikasyonlar, inme sonrası morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindedir. Yalnız inme sonrası akut safhada değil, rehabilitasyon sürecinde de artmış oranda görülür ve rehabilitasyon sürecini aksatabilir. Biz bu derlemede inme sonrası derin ven trombozunun insidansı, klinik önemi, tanısı, tedavisi ve profilaksisi ile ilgili son yıllarda yayınlanmış makaleleri özetlemeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** İnme, derin ven trombozu, pulmoner embolizm

#### SUMMARY

Venous thromboembolic complications are major causes of the morbidity and mortality following stroke. They are not only seen at the acute phase of stroke, but also increased during rehabilitation phase, thus they can delay the rehabilitation programme. In this review we aimed to summarize the related articles in the recent years to evaluate incidence, clinical importance, diagnosis, treatment, and prophylaxis of deep vein thrombosis after stroke.

**Key Words:** Stroke, deep vein thrombosis, pulmonary embolism

#### İNME SONRASI DERİN VEN TROMBOZU İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ

İNME sonrası akut safhada derin ven trombozu (DVT) hastaların %11-75'inde, pulmoner emboli ise %3-39'unda gelişebilmektedir (1). Yapılan çalışmalarda, akut safhanın yanı sıra inmenin rehabilitasyon aşamasında da DVT'nun önemli oranda geliştiği bildirilmiştir. Oczkowski ve ark. rehabilitasyon sürecindeki inmeli hastaları ortalama 60 günde değerlendirmişler; DVT prevalansını %11, pulmoner emboli (PE) prevalansını %2 olarak bulmuşlardır (2). Yine inmenin rehabilitasyon aşamasında, Pambianco ve ark %21, Desmukh ve ark %17 oranında DVT bildirmişlerdir (3,4). Noel ve ark. DVT gelişimini; paralizinin derecesi, yaş ve atrial fibrilasyon ile korele olduğunu bildirirken, Oczkowski ve ark. ise risk artışı yaratan tek faktörün hastanın mobilite düzeyi olduğunu bildirmektedir (5,2). DVT'nun paralizili ekstremitelerde gelişme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (2,3,4).

#### İNME SONRASINDA DVT'NUN TEŞHİSİ

İNME sonrası DVT teşhisi halen sorun olmaya devam etmektedir. Şüpheli DVT'nun klinik değerlendirmesi güç ve çoğu zaman yetersizdir (6). DVT teşhisi için kullanılacak görüntüleme

yöntemi invaziv olmayan, ucuz ve yüksek duyarlılıkta olmalıdır (7). DVT tanısı için kontrast venografi tanısal referans görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber kontrast venografi, invaziv ve ağırlı bir girişim olup, %8-9 oranında flebite neden olabilmektedir (8). 125I-fibrinojen testi, biriken fibrinojenin hematolojik toksisitesi nedeni ile artık kullanılmamaya başlanmıştır (9). İmpedans pletismografi ise baldır ven trombozu ile asemptomatik DVT tanısında yeterli değildir. Doppler ultrasonun (US), inme sonrası semptomatik proksimal DVT tanısını koymakta duyarlılığı %96-98 arasıdayken bu oran asemptomatik hastalarda %53-71'dir (10). Semptomatik proksimal DVT tanısında son yıllarda manyetik rezonans venografinin (MRV), kontrast venografi kadar etkin olduğu bildirilmektedir, ancak asemptomatik DVT'ndaki yeri henüz değerlendirilmemiştir. MRV erişimi güç ve pahalı bir yöntemdir ancak, her iki bacağın aynı anda görüntülenebilmesi, ek olarak pelvik ven ve vena kava inferior trombozlarının da görüntülenebilmesi gibi avantajları vardır (7). Tüm bu bilgiler ışığında DVT tanısında venöz doppler US başlangıç yöntemi olarak önerilmektedir. Venöz doppler US sonucu normalse, ancak klinik olarak halen DVT'ndan şüpheleniliyorsa MRV istenmesi akılcı olacaktır (9).

## DVT'nun Klinik Önemi

Antikoagülan ilaçlar DVT tedavisinde rutin kullanıma girmeden önce yapılan çalışmalarda klinik olarak tanı almış DVT'lu hastaların %37'sinin PE nedeni ile öldüğü, bu tedavi edilmiş olguların %90'ında bacaklarda persistan ağrı, şişme ve/veya venöz ülserasyonlarla karakterize post-trombotik sendrom geliştiği bildirilmekteydi (11). DVT primer oluşturduğu etkilerden çok, gelişimine zemin hazırladığı bu komplikasyonlar nedeni ile önemlidir.

Operasyon geçirmiş hastalarda ölümcül PE'nin sıklıkla proksimal DVT'ndan kaynaklandığı bildirilmektedir (12). Proksimal DVT'nun diğer önemi, önemli oranda asemptomatik olabilir (7). Diz altı veya baldır ven trombozunda, proksimal DVT'na göre PE ve post trombotik sendrom komplikasyon sıklığı daha azdır. İnvaziv olmayan çalışmalarda baldır ven trombozunda rekanalizasyonun daha hızlı olduğu, tromboz sonrası reflü sıklığının proksimal DVT'na göre daha az olduğu bildirilmiştir (13). Bununla birlikte baldır DVT'nda klasik bilgi olarak trombozun %20 oranında proksimale yayılması görülebilmektedir. Ayrıca semptomatik olan ama yayılma olmayan

durumlarda bile PE ve posttrombotik sendrom görülebilmektedir (7).

## İnme Sonrası Pulmoner Emboli İnsidansı

Davenport ve ark. 607 hastayı kapsayan çalışmalarında PE sıklığını %1 olarak bildirmişlerdir (14). PE riski inmeli hastaların rehabilitasyonu aşamasında da artmıştır. Rehabilitasyon amacı ile 4 hafta içinde rehabilitasyon merkezine başvuran, heparin profilaksisi almayan 363 hastada yapılan bir çalışmada, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ile doğrulanmış PE insidansının %4 olduğu bildirilmiştir (15). Otopsi çalışmalarında inme sonrası ilk 48 saat içinde ölen hastaların yarısında PE saptanmıştır ve bu hastaların çoğunda PE tanısı konulmamış veya subklinik (16). İnmeli ve cerrahi sonrası PE gelişen olgular incelendiğinde hastaların çoğunda asemptomatik DVT olduğu görülmektedir. Klinik olarak belirgin DVT, toplam venöz tromboembolizmin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır (17).

## Tanı Konulmuş Olguların Tedavisi

Semptomatik venöz tromboembolizm tedavisi mortalite ve morbiditeyi azaltmada oldukça başarılıdır. DVT veya PE'nin

**Tablo 1.** Akut iskemik inmede acil antikoagülasyon çalışmaları. FISS: Fraxiparine Ischemic Stroke Study, IST: International Stroke Trial, FISS-bis: Second Fraxiparine Ischemic Stroke Study, HAEST: Heparin Aspirin Ischemic Stroke Trial, TOPAS: Therapy of Patients With Acute Stroke, TAIST: Tinzaparin in Acute Ischemic Stroke YD:yüksek doz, DD:düşük doz

Çalışma	FISS (24)	IST (25)	TOAST (26)	FISS-bis (27)	HAEST (28)	TOPAS (29)	TAIST (30)
Randomizasyon	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Körleme	Var	Yok	Var	Var	Var	Var	Var
Tedavi (hasta sayısı)	Nadroparin (YD)	Heparin (YD) 12.500 IU x2/gün (n=2426)	Danaparoid (n=638)	Nadroparin (YD) 85 U/kg x2/gün (n=245)	Dalteparin n (n=224)	Certoparin 300 U/gün (n=99)	Tinzaparin YD 175 antiXa U/kg (n=487)
	Nadroparin (DD) 4100 anti- Xa/gün (n=101)	Heparin (DD) 5000 IU x2/gün (n=2429)	Plasebo (n=628)	Nadroparin (DD) 85 U/kg/gün (n=271)	Aspirin (n=225)	Certoparin 3000 Ux2/gün (n=102)	Tinzaparin DD 100 anti-Xa U/kg (n=508)
	Plasebo (n=105)	Aspirin (n=4858)		Plasebo (n=250)		Certoparin 5000 Ux2/gün (n=103)	Aspirin 300 mg (n=491)
		Kontrol (n=4858)				Certoparin 8000 Ux2/gün (n=100)	
		YDH+Aspirin (n=2430)					
		DDH+Aspirin (n=2432)					
Tedaviye başlama zamanı	<48 saat	<48 saat	<24 saat	<24 saat	<48 saat	<12 saat	<48 saat

standart tedavisinde; parsiyel tromboplastin zamanını temel değerlerinin 1.5-2.5 katına uzatacak şekilde sürekli unfraksiyone heparin (UFH) infüzyonu yapılır (18). Genellikle heparin kesilmeden 2-3 gün önce, INR (international normalized ratio) 2-3 arasında tutulacak şekilde varfarin başlanır. Düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin (LMWH) UFH'e göre daha iyi biyoyararlanımı, daha yüksek yarı ömrü vardır ve antikoagülasyon aktivitesi UFH'e göre daha iyidir. Faktör Xa'yı Faktör II'den daha çok inhibe ederek standart heparine göre daha az kanama riski yaratır (19,20). LMWH'lerin UFH ile etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştıran pek çok çalışma vardır. Simonneau ve ark. (21) enoksoparin, De Valk ve ark (22) danaparoid, Lindmarker ve ark. (23) ise dalteparin ile UFH'i etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştıran çalışmalarında, uyguladıkları LMWH'in UFH ile eş etkinlik ve güvenirlkte olduğunu bildirmişlerdir. Merli; rehabilitasyon birimlerinde DVT tedavisinde LMWH'lerin kullanımını, LMWH'lerin etkin ve güvenli olması, rutin monitörizasyon gerektirmemesi, UFH tedavisindeki gibi sürekli infüzyon gerektirmemesi ve buna bağlı olarak rehabilitasyon programının devam edilebilmesi nedeni ile önermektedir (18).

### İnmeli Hastalarda Antikoagülasyon

Antikoagülanlar, pek çok hekim tarafından inme sonrası nörolojik kötüleşmeyi önlemek, trombozun yayılmasının önüne geçmek, kollateral akım ve sirkülasyonun artmasına yardımcı olmak ve erken rekürren inmeyi önlemek için kullanılmaktadır. İnmenin erken safhasında antikoagülasyonun etkinliğini

ve güvenilirliğini değerlendiren pek çok çalışma mevcuttur, ancak antikoagülasyonun gerekliliği konusunda tartışmalar vardır. Konu ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar tablo I'de görülmektedir.

IST, çeşitli dozlarda heparin, aspirin, heparin+aspirin ve kontrol gruplarını karşılaştıran en büyük hasta sayısına sahip çalışmadır. Heparinin, intrakranial ve ekstrakranial kanama riskini artırırken, rekürrensi ve uzun dönem sakatlığı önlemede yetersiz olduğunu göstermiştir (25). FISS-bis çalışmasında, antikoagülasyon ile sağlanan toplam PE sayısındaki azalmanın, intrakranial kanama ile dengelendiği bildirilmiştir (27). Adams, inmenin erken döneminde yapılan antikoagülasyon çalışmalarını değerlendirdiği derlemesinde; erken antikoagülasyonun; mortalitede azalma, erken rekürren inmeyi önleme ve daha iyi sonuç sağlamada yararlı olmadığını, akut iskemik inmede erken antikoagülasyonun tek endikasyonunun DVT ve PE profilaksisi olduğunu bildirmektedir (31). Bath ve ark. yaptıkları meta-analizde, akut iskemik inmede LMWH kullanımı hakkında yapılan randomize kontrollü çalışmaları değerlendirmiş ve LMWH'lerin venöz tromboembolizmi azaltırken, ekstrakranial kanama riskini artırdığını ayrıca ölüm ve sakatlıkta azalma olmaksızın semptomatik intrakranial kanama ve ölüm sayısındaki artış nedeni ile iskemik inmede akut safhada LMWH'lerin kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir (32).

Antikoagülasyonun inme sonrası tüm yönleri ile değerlendirildiği bu çalışmaların yanı sıra, daha az hasta sayılı ve temel ola-

**Tablo II.** İskemik inmeli hastalarda DVT profilaksisini araştıran düşük doz UFH, LMWH veya heparonoid ile yapılmış çalışmalar.

Çalışma	Çalışma tedavisi			Karşılaştırılan tedavi				
	İlaç	Sayı	DVT	Ölüm	İlaç	Sayı	DVT	Ölüm
McCarthy ve ark. (33) 1977	Düşük doz UFH	16	2 (%12,5)	3 (%19,9)	Tedavi yok	16	12 (%75)	5 (%31,3)
McCarthy ve Turner (34) 1986	Düşük doz UFH	144	32 (%22,2)	31 (%21,5)	Tedavi yok	161	117 (%73)	53 (%32,9)
Prins ve ark. (35)1989	Dalteparin	27	6 (%22,2)	9 (%33,3)	Tedavi yok	30	15 (%50)	4 (%13,3)
Sandset ve ark. (36)1990	Dalteparin	42	15 (%35,7)	0	Tedavi yok	50	17 (%34)	1 (%2)
Turpie ve ark. (37)1987	Danaparoid	50	2 (%4)	1 (%1,8)	Tedavi yok	25	7 (%28)	2 (%8)
Turpie ve ark. (38)1992	Danaparoid	45	4 (%8,9)	9 (%20)	Düşük doz UFH	42	13 (%31)	9 (%21,4)
Dumas ve ark. (39)1994	Danaparoid	89	13 (%14,6)	17 (%19,1)	Düşük doz UFH	90	17 (%18,9)	11(%12,2)
Hillbom ve ark. (1) 1998	Enoxaparin	106	14 (%13,2)	21 (%19,8)	Düşük doz UFH	106	24 (%22,6)	28 (%26,4)

rak inmeli hastalarda DVT profilaksisini araştıran çalışmalar da mevcuttur (Tablo II).

Hillbom ve ark. günde tek doz enoxaparinin akut iskemik inmede tromboembolik komplikasyonları önlemede UFH'den daha iyi etkinlik ve güvenilirlik profili olduğunu bildirmiştir (1). Turpie ise danaparoid ile iki çalışma yapmıştır. Birinci çalışma çift-kör plasebo kontrollüdür. Tedavi sonrası kranial bilgisayarlı tomografinin değerlendirilmediği bu çalışmada danaparoid grubunda 2/50 (%4), plasebo grubunda ise 7/25 (%28) oranında DVT saptanmıştır (37). İkinci çalışmada ise çift-kör randomize çalışmada danaparoid düşük doz UFH ile karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası kranial bilgisayarlı tomografinin de değerlendirildiği bu çalışmada danaparoid grubunda DVT oranı 4/45 (%8,9), UFH grubunda 13/42 (%31) olarak bildirilmiştir. Hemorajik komplikasyonlar açısından iki grup arasında fark bulunamamıştır. Enfarkt alanının hemorajik transformasyon oranları danaparoid grubunda %9,3, UFH grubunda %5,6 ( $p>0.01$ ) olarak bulunmuştur (38). Profilaksisi değerlendiren çalışmaların ortak özellikleri; örneklem büyüklüklerinin küçük olması, DVT'nu önlemedeki etkinlikleri ile beraber güvenilirliklerinin de iyi olduklarının belirtmeleridir .

İnmeli hastalarda DVT profilaksisi, rehabilitasyon servislerinin de önemli bir problemidir. Ancak rehabilitasyon birimlerinde yapılmış çalışmalar daha çok DVT insidansı ile risk faktörlerini belirlemeye yöneliktir. Ginsberg ve ark. rehabilitasyon programındaki tromboembolik inmeli 103 hasta üzerinde plasebo kontrollü yaptıkları çalışmada 2 mg varfarinin etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmişlerdir. Bir-iki hafta içinde INR'yi 2'nin altında tuttuktan sonra, 2 mg varfarin sabit dozu ile görece olarak proksimal DVT'nda %80, tüm DVT'larında %60 risk azalması bulmuşlar ve majör ekstrakranial kanama saptamışlardır (40).

### DVT Profilaksisinde Diğer Yöntemler

Elastik kompresyon çorapları inme sonrası sık kullanılan bir yöntemdir. Buna karşın elastik kompresyon çorapları ile inmeli hastalarda yapılan bir çalışmada DVT insidansında azalma saptanmış ama azalma istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (41). Aralıklı pnömotik kompresyon diz ve kalça replasmanı uygulanacak hastalarda DVT önlenmesi için etkin iken, inme hastalarında yapılmış bir çalışmaya rastlanamamıştır (42). Aspirinin cerrahi hastalarında DVT riskini üçte bir oranında azalttığı bildiri-

lirken, IST'da aspirinin etkisi anlamlı bulunmamıştır (25).

### Sonuç

İnmeli hastalarda DVT tanı, tedavi ve profilaksi açısından önemli sorun olmaya devam etmektedir. DVT insidansı inmelenin rehabilitasyon aşamasında da yüksektir. Asemptomatik vakaların çokluğu ve teşhisindeki güçlük dikkati çekmektedir. İnmeli hastalarda antikoagülasyon önemli riskler getirmektedir, ancak şu an için tedavide ve profilakside daha iyi bir yöntem yoktur. Hastalara profilaksi uygularken DVT'nun yarattığı riskler ile antikoagülasyonun inmeli hastalarda yaratacağı risk ve faydalar göz önüne alınmalıdır.

Yapılacak çalışmalar ile asemptomatik olguların tanısını kolaylaştırıcı tanı stratejileri geliştirilmeli, DVT profilaksisinde antikoagülasyon dışındaki yöntemleri de içeren optimal profilaksi yönteminin bulunması hedeflenmelidir. Ayrıca rehabilitasyon sürecinde profilaksi ve DVT tedavisini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

### KAYNAKLAR

1. Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K, Tatlisumak T, Sarna S, Kaste M. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106:84-92.
2. Oczkowski WJ, Ginsberg JS, Shin A, Panju A. Venous thromboembolism in patients undergoing rehabilitation for stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:712-716.
3. Pambianco G, Orchard T, Landau P. Deep vein thrombosis: Prevention in stroke patients during rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:324-330.
4. Desmukh M, Bisignani M, Landau P, Orchard TJ. Deep vein thrombosis in rehabilitating stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil* 1991;70:313-316.
5. Noel P, Gregoire F, Capon A, Lenort P. Atrial fibrillation as a risk factor for deep vein thrombosis and pulmonary emboli in stroke patients. *Stroke* 1991;22:760-762.
6. Theodorou SJ, Theodorou DJ, Kakitsubata Y. Sonography and venography of the lower extremities for diagnosing deep vein thrombosis in symptomatic patients. *Journal of Clinical Imaging* 2003;27:180-183.

7. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001;32:262-267.
8. Şenel K, Şuma S, Cerrahoğlu M, Deniz O, Cerrahoğlu L. Detection of deep vein thrombosis by color doppler imaging in stroke patients. *J Rheum Med Rehab* 1997;8(3):225-229.
9. Comerota AJ. Clinical and diagnostic evaluation of deep venous thrombosis. In: Rutherford RB. *Vascular Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000: 1937-1940.
10. Estrada CA, McElligott J, Dolezal JM, Cunningham PR. Asymptomatic patients at high risk for deep venous thrombosis who receive inadequate prophylaxis should be screened. *Southern Medical Journal* 1999;92:1145-1150.
11. Byrne JJ. Phlebitis: a study of 748 cases at the Boston City Hospital. *New Engl J Med* 1955;253:579-586.
12. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. *Ann Surg* 1998;208:227-240.
13. Meissner MH, Strandness DE. Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis. In: Rutherford RB ed. *Vascular Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000, p.1920-1936.
14. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. *Stroke*. 1996;27:415-420.
15. Subbarao J, Smith J. Pulmonary embolism during stroke rehabilitation. *Ill Med J* 1984 May;165(5):328-332.
16. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep vein thrombosis of the legs after strokes. *BMJ*. 1976;1:1178-1183.
17. Stein PD. Silent pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:145-146.
18. Merli GJ. Low-molecular-weight heparins versus unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:9-16.
19. Hirsh J, Levine M. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992;79:1-17.
20. Weitz J. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-698.
21. Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, Planchon B, Ninet J, Sie P, Silsiguen M, Combe S. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993 Jul 12;153(13):1541-6.
22. de Valk HW, Banga JD, Wester JW, Brouwer CB, van Hesen MW, Meuwissen OJ, Hart HC, Sixma JJ, Nieuwenhuis HK. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995; Jul 1;123(1):1-9.
23. Lindmarker P, Holmstrom M, Granqvist S, Johnsson H, Lockner D. Comparison of once-daily subcutaneous Fraxiparin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1994; Aug;72(2):186-90.
24. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; Dec 14;333(24):1588-93.
25. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-1581.
26. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA*. 1998; Apr 22-29;279(16):1265-72.
27. The FISS-bis Investigators Group: Fraxiparin in ischemic stroke study (FISS-bis). *Cerebrovascular Disease*. 1998; 8(suppl 4):19.
28. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-

- blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet*. 2000; Apr 8; 355 (9211): 1205-10.
29. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. *Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators*. *Stroke*. 2001; Jan; 32 (1): 22-9.
  30. Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet*. 2001 Sep 1;358(9283):702-10. Erratum in: *Lancet* 2001; Oct 13;358(9289):1276.
  31. Adams HP. Emergent use of anticoagulation for treatment of patients with ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:856-861.
  32. Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000; Jul; 31 (7):1770-8.
  33. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, Hawkey CJ, Macey DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet* 1977; Oct 15; 2(8042): 800-1.
  34. McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing* 1986; Mar; 15(2):84-8.
  35. Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Otolander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis* 1989; 19(5):245-50.
  36. Sandset PM, Dahl T, Stiris M, Rostad B, Scheel B, Abildgaard U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 1990; Oct;16 Suppl:25-33.
  37. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, Andrew M, Magnani HN, Hull RD, Gent M. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet* 1987; Mar 7;1(8532):523-6.
  38. Turpie AG, Gent M, Cote R, Levine MN, Ginsberg JS, Powers PJ, Leclerc J, Geerts W, Jay R, Neemeh J, et al. A low-molecular-weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1992; Sep 1; 117 (5): 353-7.
  39. Dumas R, Woitinas F, Kutnowski M, Nikolic I, Berberich R, Abedinpour F, Zoeckler S, Gregoire F, Jerkovic M, Egberts JF, et al. A multicentre, double-blind, randomized study to compare the safety and efficacy of once-daily ORG 10172 and twice-daily low-dose heparin in preventing deep-vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. *Age Ageing*. 1994; Nov;23(6):512-6.
  40. Ginsberg JS, Bates SM, Oczkowski W, Booker N, Magier D, MacKinnon B, Weitz J, Kearon C, Cruickshank M, Julian JA, Gent M. Low-dose warfarin in rehabilitating stroke survivors. *Thromb Res*. 2002; Sep 15;107(6):287-90.
  41. Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *Q J Med* 2000; 93:359-364.
  42. Roth EJ. Prevention of thromboembolism in stroke rehabilitation patients. *Top Stroke Rehabil* 1998;5:68-74.

#### YAZIŞMA ADRESİ

İlker Yağcı  
Ergin Sokak 39/9  
06580 Mebusevleri /ANKARA  
drilkery@yahoo.com