



# Akut Derin Ven Trombozlu Hastalarda Kalsiyum Dobesilat Etkisi

## The Effect of Calcium Dobesilate in Acute Deep Venous Thrombosis Patients

Ahmet Aksoy, Nail Sirek

**Amaç:** Akut derin venöz tromboz (DVT) hastalarının medikasyonuna kalsiyum dobesilatın eklenmesi ile semptomların gerilemesine yararlı etkilerinin olabileceği düşünüldü.

**Yöntemler:** Ekim 2010-2011 tarihlerinde akut DVT tanısıyla 88 olgu değerlendirildi. Olgular iki grup halinde ayrıldı. Her iki gruba on günlük tek doz enoxaparin ve sonrasında coumadin verilerek altı ay süresince antikoagüle edildi. Grup A olgulara tedaviye ek olarak kalsiyum dobesilat günlük total 1,5 gr olarak verildi. Grup B olgular ise kontrol grubu olarak yalnızca antikoagüle edilerek takip edildi. Her iki gruptaki olgular tanı konduktan sonra 2. hafta, ilk, ikinci ve altıncı ay venöz duplex ultrasonografi (VDU) ve klinik muayene ile değerlendirildiler.

**Bulgular:** VDU'de grup A olguların 24'ü 2. haftada, 16'sı ilk ay, 4'ü 2. ay, grup B olguların 28'i 2. hafta, 8'i ilk ay, 8'i de 2. ay kontrolünde subakut dönem izlendi. Bacak ödemi, grup A olguların 26'sı 2. hafta, 8'i ilk ay, 8'i 2. ay ve 2 olgu da 6. ay kontrolünde normal sınırlara geriledi. Grup B olguların 25'i 2. hafta, 8'i ilk ay, 6'sı 2. ay ve 5 olgu da 6. ay kontrolünde normal sınırlara geriledi. Bacak ağrısı, grup A olguların 36'sı 2. hafta, 8'i ilk ay kontrolünde, grup B olguların 30'u 2. hafta, 14'ü ilk ay kontrolünde azaldı.

**Sonuç:** Akut DVT olguların medikasyonuna kalsiyum dobesilat eklenmesi, semptomların gerilemesinde katkıda bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut derin venöz tromboz (DVT), kalsiyum dobesilat, enoxaparin

**Objective:** It was thought that addition of calcium dobesilate to therapy would have a beneficial influence on improving the symptoms in the patients who receive medication for acute deep venous thrombosis (DVT).

**Methods:** A total of 88 patients with acute deep venous thrombosis (DVT) were evaluated between October 2010-2011. Patients were divided into two groups. In both groups, the patients were anticoagulated with one dose enoxaparine daily for ten days and then warfarin during 6 months. A total of 1.5 g/day calcium dobesilate was added to therapy which the patients were given in group A. The patients who were in group B were followed with only anticoagulant treatment as a control group. All patients in both groups were evaluated with physical examination and venous duplex ultrasonography (VDU) in the second week, 1, 2 and 6 months after diagnosis of disease.

**Results:** Subacute findings in VDU were seen in 24 patients in the second week, 16 in first month, 4 in the second month in group A, 28 them in the second week, 8 in the first month, 8 in the second month control in group B. Leg edema returned to normal limits in the 24 patients in the second week, 8 of them in the first month, 8 of them in the second month, 2 of them in the sixth month in group A, 25 in thesecond week, 8 in the first month, 6 in the second month, 5 in the sixth month in group B. It was seen that leg pain was reduced in 36patients in the second week, 8 in the first month in group A, 30 in the second week, 14 in the first month in group B.

**Conclusion:** Added therapy with calcium dobesilate contributes to improving symptoms in patients who have acute DVT.

**Key Words:** Acute deep venous thrombosis (DVT), calcium dobesilate, enoxaparin

Dumlupınar Üniversitesi, S.B. Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Kütahya, Türkiye

### Yazışma Adresi

#### Address for Correspondence:

Ahmet Aksoy, Dumlupınar Üniversitesi, S.B. Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, 4300 Kütahya, Türkiye  
Tel.: +90 505 562 24 21  
E-posta: drahetaksoy@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received Date:  
02.01.2012

Kabul Tarihi/Accepted Date:  
28.11.2012

© Copyright 2013 by Available online at  
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2013 Makale metnine  
www.istanbulmedjergisi.org web sayfasından  
ulaşılabilir.

## Giriş

Derin ven trombozu (DVT), çoğunlukla alt extremitelerdeki derin venlerde tromboz ile seyreden bir patolojidir. Her yaşta görülmekle birlikte genellikle 40 yaşın üzerinde daha sıktır. Derin ven trombozu her 20 insandan birini yaşamının bir döneminde olumsuz yönde etkileyen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Uzun süreli takip ve tedavi, tedavi maliyetini artırmaktadır. Bireylerin işgücü yitimi ekonomik kaybı daha da derinleştirir. Sosyal çevreye adaptasyon, bazı hastalarda geç olmaktadır. Medikal olarak tedavi uyguladığımız akut DVT hastalarının medikasyonuna ek kalsiyum dobesilatın eklenmesi, semptomların üzerinde yararlı etkilerinin olabileceği düşünüldü.

## Yöntemler

Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde Ekim 2010-Ekim 2011 tarihleri arasında akut DVT tanısıyla 88 olgu prospektif değerlendirildi. Olgulardan onam formu ve hastane etik kurul onayı alındı. Çalışmaya gebeler ve antikoagülasyon tedavisi alması sakıncalı hastalar alınmadı. Tüm olgular çalışmayı tamamladı, ek medikasyonu kabul etmeyen olgu olmadı. Olgular rastgele iki grup halinde seçildi. Her iki gruba on günlük tek doz düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olarak enoxaparin (Her 10 kg vücut ağırlığı için 1000 IU) ve son iki gün coumadin ile birlikte verilerek altı ay süresince coumadin ile antikoagüle edildi. Kırk dört olguya tedaviye ek olarak kalsiyum dobesilat yemeklerden sonra günde üç kez total 1,5 gr olarak verildi (Grup A). Diğer 44 olgu ise kontrol grubu olarak yalnızca antikoagüle edilerek takip edildi (Grup B). Her iki gruptaki olgular tanı konduktan sonra ikinci hafta, ilk ay, ikinci ay ve altıncı ay venöz duplex ultrasonografi (VDU) ve klinik muayene

ile takip edildiler. Poliklinik kontrollerinde olguların ödemi her iki bacakta bilek ve baldırın orta üçte birlik bölümünün çevresinin ölçümü yapılarak takip edildi. Bacak ağrısı ise yok, hafif, orta, ciddi şeklinde kaydedildi. Her iki gruptaki olguların antikoagülasyonu coumadin ile sağlandı ve INR 2,5-3 arasında olacak şekilde tedavileri düzenlendi. Tüm olgulara varis çorabı ile kompresyon destek tedavisi sağlandı.

## Bulgular

Çalışmaya 88 olgu alındı. Kırkı kadın (%45,4), 48'i erkek (%54,6) idi. Olguların yaş ortalaması 51,6 (35-74) idi. Grup A olguların yaş ortalaması 51,4, grup B olguların yaş ortalaması 51,8 idi. Kırk sekiz olguda sağ alt ekstremitede (%54,5), 30 olguda sol alt ekstremitede (%34,1), 10 olguda ise bilateral alt ekstremitede (%11,4) akut DVT mevcut idi. Grup A olguların 28'inde (%63,6) sağda, 14'ünde (%31,8) solda, 2'inde (%4,5) bilateral DVT mevcut idi. Grup B olguların 20'sinde (%45,4) sağda, 16'ında (%36,4) solda, 8'inde (%18,2) bilateral akut DVT mevcut idi. Wells klinik olasılık puanlaması (WKOP) ile yüksek olasılık puanı alan grup A'da 41 olgu, grup B'de 43 olgu. Sellülit birlikteliği grup A'da 6 olguda, grup B'de 3 olguda mevcuttu. Lenfanjit birlikteliği grup A'da 3 olguda, grup B'de 2 olguda mevcuttu. (Tablo 1). Grup A olguların 24'ü (%54,5) 2. hafta, 16'sı (%36,4) ilk ay ve 4'ü (%1) 2. ay kontrol VDU'da subakut dönem izlendi. Grup B olguların 28'i (%63,6) 2. hafta, 8'i (%18,2) ilk ay ve 8'i (%18,2) 2. ay kontrol VDU'da subakut dönem izlendi (Tablo 2). Grup A olgulardaki bacak ödemi, 2. haftada 26'sı (%59,1), ilk ay 8'i (%18,2), 2. ay 8'i (%18,2) ve 2 (%4,5) olguda da 6. ay kontrolünde

normal sınırlara geriledi. Grup B olgulardaki bacak ödemi, 2. haftada 25'i (%56,8), ilk ay 8'i (%18,2), 2. ay 8'i (%18,2) ve 5 (%11,4) olguda da 6. ay kontrolünde normal sınırlara geriledi (Tablo 3). Grup A olguların bacak ağrısı, 36'sı (%82) 2. hafta, 8'i (%18) ilk ay kontrolünde azaldı. Grup B olguların bacak ağrısı, 30'u (%68) 2. hafta, 14'ü (%32) ilk ay kontrolünde azaldı (Tablo 4). Grup A olguların aralıklı olarak bakılan karaciğer enzimlerinde yükselme görülmedi.

## Tartışma

Akut DVT olguların tümüne özellikle ilk 10 gün süresince yatak istirahati ve bacak elevasyonu önerildi. Değişik cerrahi gruplar bu sürecin istirahatiz olabileceği ifade etseler de bizim çalışmamızda olgulara istirahat tercih edildi (1). Major pulmoner emboli hiçbir olgumuzda rastlanmadı, pulmoner emboli nedeniyle tedavi başlanılmadı. Olgularımızda trombolitik ve katater uygulamaları yapılmadı. Efektif INR değeri için gerekli aralıklarla olgular poliklinik kontrollerinde tedavileri düzenlendi. INR düzeyi 2,5-3 arasında tutuldu, gruplar arasında belirgin antikoagülasyon düzensizliği izlenmedi (2). Postflebotik sendrom her iki grupta izlenmedi. VDU'da subakut rekanalize trombüs grup B olgularda 2. haftada daha belirgin, 1. ay ve 2. ay kontrollerinde grup A olgularda subakut rekanalize trombüs izlendi. Bizim çalışmamızda akut DVT hastalarında bacak ağrısı özellikle 2. hafta kontrollerinde grup A olgularında daha belirgin azalmaktadır. Bacak ödemi ilk 2 haftadaki ve 6. ay kontrollerinde Grup A olgularda anlamlı azalma görüldü. Diğer kontrol takiplerinde ise anlamlı fark görülmedi. Bacak çap farkı bu olgularda özellikle 2. haftada (erken dönemde) anlamlı olarak azalmaktadır. Grup A olgularda yaklaşık 1,5-2 cm çap azalması 2. hafta belirgin, 6. ay kontrollerinde 0,5-1 cm civarında çap azalması izlendi. Grup B olgularda çap azalması 2. haftada yaklaşık 1-1,5 cm, 6. ay kontrollerinde yaklaşık 0,5 cm civarında idi. Venöz staz ülseri, staz dermatiti, venöz gangren gibi komplikasyonlar izlenmedi. Genelde çalışmaların derin venöz yetersizlikli olgularda kalsiyum dobesilat kullanımı üzerine yapıldığı gözlemlendi (1-3). Bu çalışmadaki iyileşmelerin bazıları kontrollü bir çalışma olmadığından calcium dobesilatın plasebo etkisine ve hastalığın doğal seyrine atfedilebilir (4). Primer olarak etkisi antioksidan özelliği dolayısıyla kapiller permeabiliteyi azaltması, lenfatik drenajı artırması ve kan viskozitesini azaltmasıdır (5). Ayrıca Ruiz ve ark. (6), izole tavşan aortlarının da kalsiyum dobesilatın, endotele bağlı gevşetici faktör salımında artışına yol açtığını, Suschek ve ark. (7) ise bu artışın endotelde salgılanan nitrik oksit (NO) sentetaz aktivitesi artışı ile sağlandığını göstermişlerdir. Bu etkilerine ek olarak çok iyi bilinmese de kalsiyum dobesilat etkin bir antiagregandır. Çörtekoğlu ve ark. (8) tarafından yapılan bir deneysel çalışmada bu etki ile neointimal hiperplazinin belirgin ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Serbest hidroksil radikallerine karşı temizleyici rolü oynadığı, glutatyon üretimi ile antioksidan özelliği olduğu, NO sentezini artırdığı, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği, prostoglandin sentetazı inhibe ettiği, endotel deskamasyonunu önlediği ve kapiller duvarı güçlendirdiği gösterilmiştir (9). Eritrositlerin esneklik

**Tablo 1. Akut DVT olguların demografik özellikleri**

Değişkenler	Grup A (n=44)	Grup B (n=44)
Ortalama yaş	51,4	51,8
Cinsiyet K/E	16/28	24/20
Sağ/sol alt ekstremitede DVT	28/14	20/16
Bilateral alt ekstremitede DVT	2	8
WKOP yüksek olasılık	41	43
Sellülit	6	3
Lenfanjit	3	2
DVT: Akut derin venöz tromboz; WKOP: Wells klinik olasılık puanlaması		

**Tablo 2. Akut DVT olguların subakut döneme geçiş oranları**

	2. hafta	1. ay	2. ay	Toplam
Grup A	24 (%54,5)	16 (36,4)	4 (%1)	44
Grup B	28 (%63,6)	8 (%18,2)	8 (%18,2)	44
Toplam	52	24	12	88
DVT: Akut derin venöz tromboz				

**Tablo 3. Bacak ödemi iyileşme oranları**

	2. hafta	1. ay	2. ay	6. ay	Toplam
Grup A	26 (%59,1)	8 (%18,2)	8 (%18,2)	2 (%4,5)	44
Grup B	25 (%56,8)	8 (%18,2)	6 (%13,6)	5 (%11,4)	44
Toplam	51	16	14	7	88

**Tablo 4. Bacak ağrısı iyileşme oranları**

	2. hafta	1. ay	Toplam
Grup A	36 (%82)	8 (%18)	44
Grup B	30 (%68)	14(%32)	44
Toplam	66	22	88

ve plastisitesinde bir iyileşme, kan hiperviskozitesinde azalma ve lenf dolaşımında iyileşme ve sonuç olarak ödemde bir azalma görülebilmektedir (10).

## Sonuç

Akut DVT hastalarının medikasyonuna ek olarak kalsiyum dobesilat verilmesi, semptomların gerilemesinde katkı vermektedir. Bireylerin günlük hayata daha kolay katılmalarına katkıda bulunmaktadır.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

## Yazar Katkıları

Fikir - A.A., N.S.; Tasarım - A.A., N.S.; Denetleme - A.A.; Kaynaklar - A.A., N.S.; Malzemeler - A.A., N.S.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.A., N.S.; Analiz ve/veya yorum - A.A., N.S.; Literatür taraması - A.A., N.S.; Yazıyı yazan - A.A., N.S.; Eleştirel İnceleme - A.A., N.S.; Diğer - A.A., N.S.

## Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Evliya Çelebi Training and Research Hospital.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

## Author Contributions

Concept - A.A., N.S.; Design - A.A., N.S.; Supervision - A.A., N.S.; Funding - A.A., N.S.; Materials - A.A., N.S.; Data Collection and/or Processing - A.A., N.S.; Analysis and/or Interpretation - A.A., N.S.; Literature Review - A.A., N.S.; Writing - A.A., N.S.; Critical Review - A.A., N.S.; Other - A.A., N.S.

## Kaynaklar

1. Ciapponi A, Laffaire E, Roqué M. Calcium Dobesilate for Chronic Venous Insufficiency: A Systematic Review. *Angiology* 2004; 55: 147-54. [\[CrossRef\]](#)
2. Arceo A, Berber A, Trevifio C. Clinical Evaluation of the Efficacy and Safety of Calcium Dobesilate in Patients with Chronic Venous Insufficiency of the Limbs. *Angiology* 2002; 53: 539-44. [\[CrossRef\]](#)
3. Pecchi S, Franco V, Damiani P. Calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Clin Ter* 1990; 132: 409-17.
4. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Asses* 2006; 10: 11-168
5. Oudega R, Hoes AW, Moons KG. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med* 2005; 143: 100-7. [\[CrossRef\]](#)
6. Ruiz E, Lorente R, Tejerina T. Effects of calcium dobesilate on the synthesis of endothelium-dependent relaxing factors in rabbit isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 711-6. [\[CrossRef\]](#)
7. Sırschek C, Kolb H, Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvascular endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1502-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Cortelekoglu T, Bozkurt AK, Ustundag N, Koksak C, Sayin AG. The effects of clopidogrel and calcium dobesilate on intimal hyperplasia following vascular injury. *Acta Chir Belg* 2006; 106: 206-10.
9. Androulakis G, Panoyis PA. Pletysmographic confirmation of the beneficial effect of calcium dobesilate in primary varicose veins. *Angiology* 1989; 40: 1-4. [\[CrossRef\]](#)
10. Angen F. On behalf of the Swiss study group. Efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency. *Curr Ther Res* 1995; 56: 346-7. [\[CrossRef\]](#)