

Dr.Berkten BERKALP*
Prof.Dr.İsfendiyar CANDAN*

Dolaşım sistemindeki trombusun, kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Trombosit ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu koroner arterlerde, kalp boşluklarında, protez kapaklarda değişik derecelerde olmakta, bu da tedavi ve profilaktik yaklaşımları etkilemektedir (1).

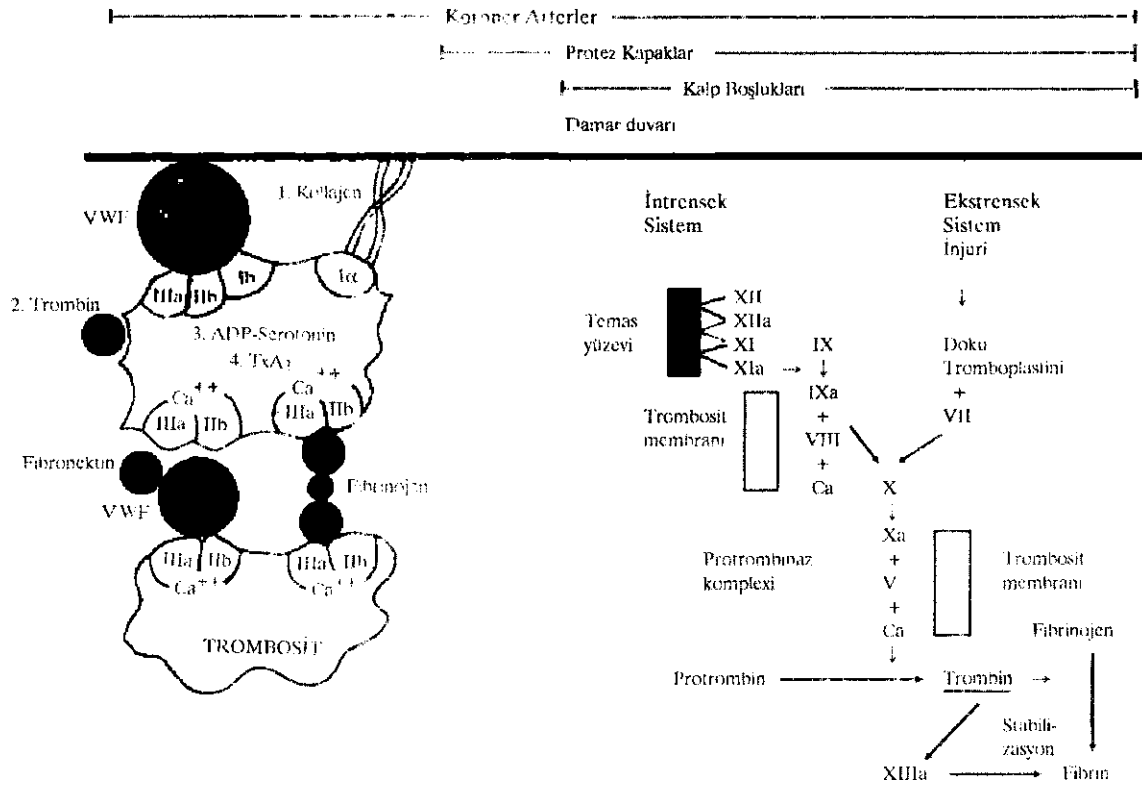
Trombositler sağlam endotele yapışmazlar. Damar endotelinde hafif bir hasar olursa trombositler bir tabaka oluşturmak üzere buraya bağlanır, subendotelial örterler (2). Arteriosklerotik plak rüptürü veya anjioplastide olduğu gibi arteriyel injuri çok ciddi ise, başlıca kollajen içeren arteriyel media komponentleri dolaşımdaki kanla karşılaşır. Bunun sonucu trombositler aktive olarak trombus gelişir (2,3). Trombosit adezyon ve agregasyonunda trombosit membran reseptörleri önem taşır. Glikoprotein la direkt olarak subendotelial kollajene bağlanır. Glikoprotein Ib subendotelial yüzeydeki Von Willebrand faktörle trombositlerin temasında çok önemli görülmektedir. Trombosit membranındaki glikoprotein Hb/IIIa, trombositlerin adezyon ve agregasyonunda rol oynamakta ve aralarında Von Willebrand faktör ve fibronektinin de bulunduğu değişik kan proteinlerine reseptörlük yapmaktadır (4). Trombosit adezyonunda vasküler hasarın derecesi yanında, hasarlı bölgeye trombosit transportu da önemlidir. Transport, damarın merkezi ve duvarı arasındaki kan akım hızı farkı olan duvar makaslama hızı ile ilgilidir. Orta büyüklükteki stenotik arterlerde olduğu gibi, duvar makaslama hızı yüksek ise trombosit birikimi fazla olmaktadır (5).

Trombosit adezyonunu takiben, sitoplazmik kalsiyum artışına dayanan trombosit agregasyonu gelişir. Hasarlı damardan çıkan kollajen ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile oluşan trombin intrasito-

plazmik kalsiyum salinim uyararak trombositlerde kontraksiyona neden olur. Böylece trombosit membran reseptörlerinin (glikoprotein IIb/IIIa) konfigürasyonlarında değişiklik olur, fibrinojen ve Von Willebrand faktör için bağlanma yerleri açığa çıkar, agregasyon artar. Ayrıca trombosit kontraksiyonu intrasitoplazmik granüllerden ADP ve serotonin salınımını uyarır, komşu trombositleri aktive eder ve agregasyonu artırır. Kalsiyum trombosit membranından arakidonik asit salınımını ve vazokonstriktör potent trombosit agreganı olan tromboxan A2 yapımına yol açar (4,6).

Derin vasküler hasar kollajenin açığa çıkması yanısını ekstrensek ve intrensek pıhtılaşma sistemleri aracılığıyla trombin oluşumunu uyarır. Ekstrensek sistem protein-fosfolipid karışımı olan doku tromboplastin ile aktive olur. Doku tromboplastin! faktör VU'yi aktive eder ve birlikte faktör X'un aktivasyonunda kofaktör olarak rol alırlar, intrensek pıhtılaşma sisteminde gerekli tüm faktörler kanda bulunur, kanın negatif şarjlı yüzey (subendotelial kollajen) veya yabancı yüzey (test tübünün cam duvarı) ile teması sistemi aktive eder. Faktör XIFnin hızlı yüzey aktivasyonu için kallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen gereklidir. Faktör XIIa faktör XFin faktör XIa'ya dönüşümüne yol açar. Faktör XIa faktör IX'u aktive eder. Oluşan faktör IXa faktör VIII ile birlikte faktör X'u aktive eden bir kompleks oluşturur. Faktör X'un maksimum aktivasyonunda trombosit fosfolipit ve kalsiyum gereklidir. Faktör Xa, faktör V, kalsiyum, trombosit fosfolipit varlığında protrombini (faktör II) trombine dönüştürür. Trombin fibrinojeni fibrine çevirir, faktör XIIFü aktive ederek fibrini stabilize eder ve trombosit agregasyonuna neden olur. Trombositler ve koagülasyon sistemi arteriyel

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji
ABD, ANKARA



Şekil 1. Trombosit aktivasyon yolları ve İntrinsik-ekstrinsik koagülasyon sistemi (Ca⁺ *: Kalsiyum VWF: Von Willbrand faktörü) Ayrıntılı bilgi için metne bakınız.. J Am Col Oarshol 12: 78A S4A. 1988

trombus oluşumunda yakından ilişkilidirler (7) (Şekil 1).

Koroner arterlerde, kalp boşluklarında, protez kapaklarda trombus ve emboliye neden olan patolojik mekanizmalar farklı olduğundan bunları ayrı ayrı inceleyelim.

Koroner Arterler

Aterosklerozun progresyonunda, akut koroner sendromların ve değişik vasküler hastalıkların patogenezinde vasküler injuri ve trombus temel olaydır (8). Üç tip vasküler injuri bildirilmiştir.

Tip 1: Önemli yapısal değişiklik olmadan endotel hücrelerinin fonksiyonlarında değişiklik olması.

Tip 2: Lamina elastika interna ve media bozulmadan gelişen intima hasarı, endotel soyulması.

Tip 3: İntima ve media hasarı ile endotel soyulması.

Tip 2'de geçici trombosit birikimi olur. Tip 3'de trombosit ve koagülasyon sistemi trombus ge-

lişimine, devamlı vasküler oklüzyona neden olur. Unstable anjinalı hastaların bir bölümünde fissür şeklindeki tip 3 vasküler hasar labil trombus ile geçici damar oklüzyonu ve iskemiyi yaratırken, bazı hastalarda daha uzun süreli oklüzyon infarktiis veya ani ölüme götürür. Miyokart infarktüsü ülser şeklindeki tip 3 vasküler hasarla sürekli ve sabit trombotik koroner oklüzyon ve yetersiz kollateral dolaşım sonucu gelişebilir. Anjioplasti veya spontan-farmakolojik trombolizisten sonra rezidüel stenoz veya trombus varlığı akut vasküler trombus ve reoklüzyona predispozisyon yaratabilir (2,9). Anjioplasti sonrası tip 3 vasküler hasar trombus oluşumu yanısıra değişik selüler growth faktörlerin salınımına ve hiperplastik cevaplara neden olmaktadır. Trombosit endotel ve düz kas hücrelerinden salınan growth faktörlerin etkisiyle düz kas hücrelerinde progresif intima] proliferasyon fibrointimal kalınlaşma olmakta, trombusun eklenmesiyle lümen kısmi veya total oklüzyon gelişmektedir (10,11). Koroner ven greftlerinde kısmen yüksek basınçlı akım, hiperkolesterolemi, sigara gibi faktörler tip 2 hasarı oluşturabilirler. Normalde olması gereken reendotelizasyon görülmez. Düz kas

hücre proliferasyonu ve hyalin matrikste artış ile intimada kalınlaşma olur. Greftte 1-5 yıl içinde gelişen aterosklerotik değişiklikler, oklüziv olan ve olmayan trombus teşekkülü greft fonksiyonunu etkileyebilir (12).

Kalp Boşlukları

Intrakaviter trombus patogeneğinde patolojik Virchow tarafından açıklandığı üzere endotel hasarı, dolaşım stazı ve hiperkoagulabilite rol oynamaktadır. Endotel hasarı miyokard infarktüsünden sonraki ilk günlerde ve sol ventrikül anevrizmalı, dilate kardiyomiyopatili hastalarda tanımlanmıştır. Endotel hasarı subendotelial dokunun dolaşan kanla karşılaşmasına ve trombus oluşumuna yol açmaktadır. Hipokinetik veya diskinetik alanlarda staz sol ventrikülde murat trombüse neden olurken atrial fibrilasyon, mitral darlığı, kalp yetmezliğinde atrial mekanik aktivitenin bozulması atrial trombus oluşumuna katkıda bulunur. Makaslama hızının düşük olduğu staz halinde trombositlerden çok koagülasyon sisteminin aktivasyonu intrakaviter trombus patogeneğinde rol oynar. Akut miyokard infarktüsünden sonra olduğu gibi hiperkoagulabl durumlarda da tromboembolizm sık görülür (1). Dinamik dolaşım güçlerine bağlı olarak trombotik materyel hareket eder ve embolilere neden olur (13). Sol ventrikül anevrizma kesesi içinde staza bağlı gelişen trombus, dolaşımından izole olduğu için emboliye karşı korunmayı sağlar. Akut miyokard infarktüsü ve dilate kardiyomiyopattaki mural trombus dolaşımdaki kanla temasta olduğundan kolayca emboliye sebep olabilir.

Patogenez Kapaklar

Mekanik protezler biyolojik olanlara göre daha çok trombojeniktir. Endokart, sütür ve protez arasındaki yüzeyler trombosit aktivasyonundan daha önemli oranda koagülasyon sistemini uyarır. Protezlerde anormal hemodinamik özellikler, akım stazı, fibrin birikimi ve trombosit agregasyonuna neden olur (14). Biyolojik protezler yapılarındaki doğal materyel, yapraklardaki piliabilite, aksial akım profili sıklık sinüzoidal yıkanma nedeniyle az trombojeniktir (15).

Tromboembolik Risk Sınıflaması Ve Antitrombotik Tedavi

Tromboembolik olayın patogenezi ve anatomik lokalizasyonu antitrombotik tedavi seçeneğini belirler. Tedavinin şiddeti tromboembolizm riskine bağlıdır. Tromboembolizm insidansı yılda %6'nın üstünde olanlar yüksek, %2-6 olanlar orta, %2'nin

altında olanlar düşük risk gruplarını belirler (Tablo 1)•

Arteriel sistemde yüksek risk grubunda bulunan UNSTABLE ANGINA'da infarktüs ve kardiyovasküler ölüm riski yüksektir. Veterans Administration Cooperative Study'de 12 hafta süreyle 324 mg/gün aspirin kullanımının unstable angina'da ölüm ve miyokard infarktüsü insidansını azalttığı gösterilmiştir (16). Altı ay süreyle günde 500 mg ticlopidin kullanımının ölüm ve miyokard infarktüsü insidansını %50'nin üzerinde azalttığı ileri sürülmektedir (17). Bazı çalışmalarda akut dönemde heparin kullanımını önerilmektedir. Heparin aspirine üstün bulunmuş ve heparin tedavisi refrakter angina sıklığını azaltmıştır (18). Unstable anginalı hastalarda düşük doz aspirin (80 mg/gün) ve heparin (aktive tromboplastin zamanı kontrolün 1,5-2 misli olacak şekilde) kombinasyonu çökeffektif olabilir. Bu konu üzerinde büyük klinik çalışmaların gerekliliği vurgulanmaktadır. Akut dönemden sonra 325 mg/gün aspirin önerilmektedir (1). Unstable angina'da trombolitik tedavinin yeri kesin değildir. Bu hastalarda iskelemlerle ilgili arterin total oklüzyonu infarktüsle ilgili arterdekine göre önemli derecede düşük orandadır, Unstable angina'da trombus yavaş gelişir, trombus kısmen organize duruma gelmiştir. Trombus plak içinde de olabilir, intralümenal trombus az oranda görülmektedir. Bu nedenlerle trombolitik tedavi sonuçları yetersizdir (19,20). Bu konuda ileri çalışmalar gereklidir.

Arteriel sistemde yüksek risk grubunda yer alan AKUT MİYOKART İNFARKTÜSÜ'nde tip 3 vasküler hasar ve üzerinde gelişen trombus patogeneğinde önemli rol oynar (3). Q'suz miyokart infarktüslerinde trombus lizisi veya vazospazm geçmesiyle sağlanan spontan erken reperfüzyon miyokart nekrozunu sınırlamaktadır (21). Yaygın nekroz olan Q'lu infarktüslerde yetersiz kollateral dolaşım ve devamlı trombotik koroner oklüzyon söz konusudur. Prognoz infarktüsün büyüklüğü ve infarktüsle ilgili arterin açıklığına bağlıdır. Reperfüzyon miyokardın korunmasında önemlidir. Semptomların başlamasından sonraki ilk 6 saatte olguların %80'inde total oklüzyon vardır. Bu oran 6 saatten sonra infarktüsle ilgili arterde spontan lizise bağlı olarak %60'a inmektedir. Trombolitik tedavi hızlı ve invaziv olmayan reperfüzyon için en uygun yaklaşımdır (22).

Trombolitik Tedavi İndikasyonları (23)

1. Yetmişbeş yaşın altında olanlar 2, Üç inferior derivasyonun 2'sinde, iki birbirini izleyen pre

kordiyal derivasyonda veya DI aVI.'de 0.1 mV ST segment yüksekliği (nitrogliserin ile geçmeyen), 3. Nitrogliserin ile geçmeyen 20-30 dakika süren iskemik miyokardiyal ağrı 4. Semptomların başlamasından bu yana geçen süre 4-6 saatten az olmalı.

Trombolitik Tedavi Kontrendikasyonları

1. İskemik ağrının başlamasından sonra devam eden ağrı ve ST segment yüksekliği olmadan 6-12 saatten fazla zaman geçmesi. 2. Yetmişbeş yaşın üstünde olanlar 3. Kontrolsüz hipertansiyon (180/110 mmHg) 4. EKG de sol ventrikül hipertrofisi 5. Önceden serebrovasküler olay veya geçici iskemik ataklar 6. Uzun süreli kardiyopulmoner resüsitasyon, barsak, mesane gibi kompresif olmayan yerlere müdahale, koterizasyon 7. Sol dal bloğu 8. Aktif kanama, kanama diyatezi 9. Dilate kardiyomyopati veya orai antikoagülasyon 10. İleri ve terminal hastalıklar 11. Hamilelik

Önceden koroner bypass cerrahisi ve kardiyojenik şok trombolitik tedavi için kontrendikasyon oluşturmaz.

Akut miyokart infarktüsünde intravenöz rekombinan doku tipi plazminojen aktivatörü (rt-PA) ve streptokinase'm karşılaştırıldığı TIMI-1 çalışmasında rt-PA reperfüzyonun sağlanmasında streptokinase'a göre daha başarılı bulunmuştur (24). Reperfüzyon insidansı streptokinase için %63, rt-PA için %90 şeklinde bildirilmiştir. Streptokinase tek basma mortaliteyi azaltmakta, streptokinase'a aspirin ilavesi daha da etkin olmaktadır (25).

Trombolizisten sonra reoklüzyon insidansı ilk 24 saatte %8, tüm hastane periyodunda ise %10-20'dir. Reoklüzyon trombolizisin yeterliliğine, 90 dakikada infarktla ilgili arterin rezidüel minimal çapma bağlıdır. Rezidüel trombus derin hasarlı arter duvarından daha trombojeniktir ve rezidüel stenoz trombus teşekkülünü artırır (26).

Reoklüzyonun önlenmesi için yeni jenerasyon trombolitik ajanlar veya sinerjistik etkili trombolitik ajanların kullanımı önerilmektedir. rt-PA'nın urokinase veya streptokinase ile kombinasyonu single-chain urokinase-type plasminogen activator'u reoklüzyon oranını azaltmaktadır (27,28).

Akut miyokart infarktüsünde aspirinin değeri Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) ile ortaya konulmuştur (25). Miyokart infarktüsü şüphesinden sonra ilk 24 saatte (ortalama 5 saat) gelen hastalarda 5 hafta içinde plasebo grubuna göre vasküler mortalitede azalma, tek başına streptokinase verilenlerde %25, tek başına aspirin verilen-

lerde %23, kombine tedavi uygulananlarda %42 olarak bulunmuştur. Aspirinin bu etkisi spontan rekanalize olan hastalarda reinfarktın önlenmesi ile ilgili olmalıdır. Aspirinin streptominase ile kombine verildiği hastalarda reinfarkt %50 azalma göstermiştir (25). Akut miyokard infarktüsünde mümkün olduğu kadar erken dönemde, trombolitik tedavi verilsin, verilmesin 160-325 mg/gün aspirin verilmesi, bu tedaviye hastaneden çıktıktan sonra da devam edilmesi önerilmektedir (29).

Akut miyokart infarktüsünden sonra antikoagulan tedavi tartışmalıdır. Antikoagulan tedavinin infarktın yayılımını önlemesi veya tekrarlayan infarktı azaltması, mortaliteyi azaltması, sol ventrikülde mural trombus ve sistemik embolizmin engellenmesi, derin ven trombusu ve pulmoner embolizmin önlenmesi gibi faydaları konusunda çalışmalar arasında çelişkiler vardır (30-32). Büyük çalışmalarla antikoagulan kullanımı ile reinfarktüs hızında azalma olduğu gösterildiği halde, sadece randomize çalışma sonuçları toplandığında mortalitede anlamlı azalma (%20) görülür (33). Akut miyokart infarktüsünden sonraki ilk haftada ölüm ve reinfarktüs riskinin yüksek olması nedeniyle aspirin ve antikoagulan kombinasyonu yararlı olabilir (1). Akut miyokart infarktüsünde trombolitik tedavi uygulanan hastalarda heparinin etkisi kesin değildir. International TPA versus Streptokinase Mortality Trial'da mortalite ve reinfarktüs oranında trombolitik tedavi ve yüksek doz subkutan heparin verilenlerde sadece trombolitik tedavi alanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca heparin alan grupta kanama komplikasyonu yüksektir. Vasküler rekanalizasyonu takiben rezi-düel trombusun belirgin trombojenik etkisinden dolayı trombolizisten sonra 3-7 günlük dönemde heparin tedavisi uygundur (34). Topol ve arkadaşlarına göre trombolizisin etkinliğinin artırılması için infarktın erken döneminde düşük dozlarda bile heparin yararlıdır (35). Deneysel çalışmalarda streptokinase, urokinase ve rt-PA ile oluşturulan trombolizisin heparinle artırıldığı gösterilmiştir (36,37). Che-sebro ve arkadaşlarının miyokart infarktüsünde tedavi önerileri şöyle: Reoklüzyonun düşük oranda görüldüğü rt-PA 10 mg inisiyal bolusu takiben 1 mg/kg (70 mg'a kadar) 1 saatte verilir, beraberinde 1.500.000 Ü streptokinase'da 1 saatte uygulanır. Trombolitik tedavi hemen başlanan heparinle birlikte yapılır. Litik ajanla 150 Ü/kg heparin bolus şeklinde verilir, sonra heparin seviyesini sürdürmek için saatte 1.000 Ü şeklinde infüzyona başlanır. Heparin infüzyonuna 12 saat sonra başlanabilir. 3-5 gün süreyle heparin aktive parsiyel tromboplastin zamanı kontrolün 2-3 misli olacak şekilde verilir. Aspirin tedavisine hemen 160 mg/gün dozunda başlanır, be-

lirsiz süre devam edilir. İntravenöz nitroglicerine ampirik vazodilatasyon arteriel spazmı azaltmakta stenozun minimal lümen çapını arttırmakta, infarktla ilgili arter ve stenozda makaslama güçlerinde azalmaya neden olmaktadır. Trombosit inhibisyonuna katkısı ile tromboz ve retrombozisi de azaltır (23). İtalyanların çok merkezli bir araştırması olan SÇA-Tİ çalışmasında intravenöz streptokinazla tedavi edilen akut miyokart infarktüsülü hastalarda 12.500'ü heparinin günde iki defa subkutan verilmesinin mortaliteyi ve mural trombusu azalttığı gösterilmiştir (38).

Akut miyokart infarktüsünde akut rutin anjiyoplasti gerekli görülmemektedir. Retrombozisi riskini artırarak zararlı olabilir. Fakat devam eden, tekrarlayan iskemisi olanlarda herhangi bir zamanda veya efor testi (+) olanlarda, kalp yetmezliği olanlarda düşünülebilir (39,40). Rezidüel mural trombusun sürekli lizisini sağlayan tedavi, düşük doz aspirin (80 mg/gün) ve warfarin'le antikoagulan tedavidir. Böylece minimum kanama riski ile maksimum antitrombotik tedavi uygulanır. Devam eden iske mi veya ciddi rezidüel stenoz olmayanlarda tek başına 160 mg/gün aspirin yeterli olabilir (23). Von Willebrand faktörü gibi adeziv glikoproteinlerin blokörlerinin rolü veya glikoprotein reseptör IIb/IIIa'nın antikorı gibi trombosit glikoprotein reseptör blokörlerinin rolü ileri araştırmayı gerektirir. Trombus oluşumunun önlenmesi, trombolizisin hızlanması yönünden spesifik trombin inhibitörlerinin kullanımı ümit vericidir (41). Düşük doz aspirin kullanılsın veya kullanılmınsın başlangıçta 1-3 ay oral antikoagulan kullanımı rezidüel trombusun lizisinde artışa ve aterosklerotik lezyonların progresyonunda azalmaya neden olabilecektir.

Koroner anjiyoplasti sırasında, damar duvarındaki önemli hasar akut trombotik oklüzyonlara ön cülük edebilir. Başarılı anjiyoplastiden sonra akut reoklüzyon hastaların %5'inde görülmekte, intimal hiperplazi ve trombus organizasyonuna bağlı geç stenoz ise genellikle 3-6 ay içinde hastaların % 25-35'inde olmaktadır (8,42). Aspirin, aspirin ve dipirydamole veya ticlopidine ile ön tedavinin anjiyoplasti sırasında ve sonrasında koroner oklüzyon ve infarktüs insidansını azalttığını gösteren çalışmalar vardır (43-46). Bu çalışmalarda heparin de kullanılmıştır. Klinik olarak yalnızca heparinin akut dönemindeki oklüzyonlar-üzerindeki etkisi incelenmiştir, fakat deneysel çalışmalarda heparin dozu ile trombosit birikimi ve trombus arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (47). Bu nedenle anjiyoplasti sırasında yüksek doz heparin kullanılmaktadır. Anjiyoplasti arasında akut trombotik komplikasyonlar nedeniyle aspirinle ön tedavinin anjiyoplasti sırasında yeterli hepariniza-

syonla birlikte kullanılması önerilmektedir. Geç resteriz üzerinde değişik trombosit inhibitörlerinin heparin veya wartarınle antikoagulasyonun yararlı etkisi saptanmamıştır (44-46,48). Bununla birlikte uzun süreli aspirin tedavisi kronik koroner arter hastalığında iskemik konipli kasyonlardan sekonder korunma amacıyla önerilmektedir (49).

Koroner arter cerrahisinden sonra koroner ven greft hastalığı kardiyak morbidite ve mortalite üzerinde çok önemlidir. Postoperatif 1. ayda her distal anastomoz için oklüzyon oranı %8-18, birinci yılda, %16-26, beşinci yılın sonunda ise %35'dir. Ven greftlerinde erken postoperatif dönemde trombotik oklüzyon tip III injuri ile ilişkilidir. Bir yıl içinde oluşan intimal hiperplazi, tekrarlayan tip II injuri, trombosit agregasyonu ve mitojen salınımına bağlıdır. Bir yılın ötesinde ise spontan ateroskleroza benzer şekilde lipit akümülyasyonu düz kas hücre proliferasyonu ve trombus teşekkülü ile ateroskleroz oluşur (50). Çalışmalara göre dipirydamole ile birlikte veya tek başına aspirin veya ticlopidine preoperatif veya operasyondan hemen sonra verilirse greft oklüzyon insidansı azalır (51). Preoperatif aspirin postoperatif kanama riskini arttırdığından preoperatif dipirydamole önerilir, operasyondan sonra günde 325 mg aspirin tek başına kullanılır. Antitrombotik tedaviye ilave olarak intraoperatif heparin bu yüksek risk grubunda trombozisin önlenmesi için gereklidir (51).

Saphen ven greft açıklığı üzerinde antikoagulan tedavinin rolü tartışmalıdır. Bu konuda aspirinle belirgin başarı elde edildiğinden antikoagulan kullanımının önerilmesi zordur. Geç greft oklüzyotunda antitrombotik tedavinin yararlı etkileri çok fazla değildir. Trombotik ve iskemik olayların gelişiminde orta risk grubunu oluşturan bu hastaların uzun süreli aspirin tedavisi altında olmaları yararlıdır (29).

Arteriyel Sistemde Orta Risk Grubu

Miyokart infarktüsünden sonra kronik dönem kardiyak morbidite ve mortalite yönünden sol ventrikül disfonksiyonu, ventriküler aritmiler, tekrarlayan infarktüs gibi değişik faktörlere bağlı olduğundan antitrombotik tedavinin bu hastalardaki yararını belirlemek zordur. Bununla birlikte yapılan çalışmalardan çıkarılabildi sonuçlara göre miyokart infarktüsünden sonra trombosit inhibitörleri vasküler mortaliteyi %13, nonfatal reinfarktüsü %31, nonfatal stroke'ı %42, tüm önemli vasküler olayları %25 oranında azaltır. Aspirin tek başına dipirydamole ile kombinasyonuna göre en az onun kadar etkin sulfinpyrazone'a göre ise daha etkindir (52).

Postinfarkt antikoagulan kullanımı reinfarktüs ve ölüm riskini azaltmaktadır (53). Postinfarkt kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önlenmesi

Tablo 1, Kalp hastalıklarında tromboembolizm risk sınıflaması

Lokalizasyon /	Tromboembolik Risk		
	Yüksek (>%6/yıl)	Orta (%2-6/yıl)	Düşük (<%2/Yıl)
Arteriyel Sistem Trombosit t Fibrin	Unstable angina Akut MI Trombolitik tedavi sonrası PTCA-eiken dönem SVBG-erken dönem	Kronik stable angina MI sonrası kronik dönem ITCA-kronik dönem SVBO-kronik dönemi	Kardiyovasküler hastalıklardan primer korunma
Kalp boşlukları Fibrin	Af-öncüsel emboli AI-nötral darlığı	Af-diğer organik kalp hastalıkları] Anterior Mİ sonrası erken dönemi Dilate kardiyomyopati	Af-idiopatik Kronik sol ventrikül anevrizması
Protez, kapaklar Fibrin • Trombosit	Fski mekanik protezler Mekanik protezler önceden emboli	Yeni mekanik protezler Biyoprotezler-Af	Biyoprotezlesinüs ritmi

MI: Miyokard Enfarktüsü, PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, SVBG: Saphen Veil Bypass Greft. (Am J Cardiol 65: 38C-44C. 1990)

Tablo 2. Patogenez ve risk sınıflamasına göre antitrombotik tedavi

Lokalizasyon	Tromboembolik Risk		
	Yüksek (> %6/Yıl)	Orta (%2-6/Yıl)	Düşük (<%2/YU)
Arteriyel Sistem	Anti agregan ve heparin (akut dönemde, yararlı)	Anti agregan; antikoagulan da etkin (kanama riskinde artış)	Koroner arter hastalığı riski yüksek olanlarda anti agregan
Kalp boşlukları	Antikoagulanı (PT 1,5-2X kontrol) (INR 3,0-4,5)	Antikoagulanı (PT 1,3-1,5X kontrol) (INR 2,0-3,0)	
Protez kapaklar	Antikoagulanı (PT 1.5-2X kontrol) (INR 3,0-4,5) t antiagregan	Antikoagulanı (INR 3,0-4,5 [*] 2,0-3,0) 1**]	

PT: Prothrombin Time, INR: International Normalized Ratio of Prothrombin Suppression

[*] Mekanik protezler, [**] Atrial fibrilasyonu olan biyoprotezler (Am J Cardiol 65: 38C-44C. 1990)

için yapılan sekonder korunmada aspirin veya anti-koagulan kullanımı desteklenmektedir. Günde 325 mg aspirin alımı uzun süreli antikoagülasyona göre daha ucuz, güvenli ve kolay alınabilirliği gibi avantajlara sahiptir

Kronik stable anginalı hastalarda trombosit inhibitörleri miyokard infarktüsü ve yeni lezyon oluşumu

insidansını azaltmakta, fakat önceki lezyonların progresyonunu önleyememektedir (49).

Arteriel sistemde düşük risk grubu: Aspirin ile sağlıklı kişilerde yapılan primer korunma ile ilgili iki çalışmada serebral kanama riskinde hafif artışa rağmen miyokard infarktüsü insidansında azalma görüldü (54,55). 40 yaşın üstündeki erkeklere, koroner

arter hastalığı için risk faktörleri varsa veya diğer vasküler hastalıklar varsa aspirin önerilebilir, ayrıca, bu hastalarda risk faktörlerinin kontrolü de birinci derecede önemlidir.

Sonuç olarak, arteriyel sistemde trombus trombosit ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile olur. Yüksek risk grubunda trombosit inhibitörü ve antikoagulan tedavi, orta risk grubunda trombosit inhibitörü veya antikoagulan düşük risk grubunda ise trombosit inhibitörü önerilir (Tablo 2).

KALP BOŞLUKLARI: Sol atrium ve sol ventrikülde trombus dolaşım stazma bağlı pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sonucu oluşur. Trombositlerin rolü önemli değildir. Düşük risk grubundaki hastalar dışında bu tip hastaların çoğunun tedavisindeki antikoagulan ajanlar kullanılır (Tablo 1,2).

Yüksek risk grubundaki hastalar; atrial fibrilasyonu olan ve son iki yıl içinde sistemik emboli geçirmiş veya mitral stenozu bulunan olgulardır. Emboli anamnezi olan hastalarda ilk 1 veya 2 yılda embolik risk % 10-20 kadardır (56). Antikoagulanlarla prospektif randomize çalışmalar olmamasına rağmen, belirgin risk artışı, protrombin zamanı kontrolün 1,5-2 katına çıkacak şekilde (INR: 3,0-4,5) antikoagulan tedaviyi gerektirir (1). Mitral stenoz ve atrial fibrilasyonu varlığında emboli riski yaklaşık yılda %6'dır. Randomize olmayan çalışmalarda antikoagulan tedavinin embolizm insidansını %25 azalttığı gösterilmiştir (57). Protrombin zamanı kontrolün 1,3-1,5 misli uzayacak şekilde (INR:2,0-3,0) antikoagulan tedavi verilmelidir. Hipertiroidisi olan atrial fibrilasyon vakalarında ötiroid ve sinüs ritmi olana kadar antikoagulan tedavi uygulanmalıdır.

Orta risk grubunda atrial fibrilasyon ve diğer organik kalp hastalığı olan kişiler vardır, kardiyoembolik stroke'ların %50'sini açıklar. Antikoagulan alan hastaların (%0,7/yıl) almayanlara göre (%5,5/yıl) daha düşük sistemik emboli insidansı gösterdiği belirlenmiştir (58). Nonvalvülopatik atrial fibrilasyonlu hastalarda warfarin stroke ve geçici iskemik atak insidansını %75 azaltmıştır, aspirin ise plaseboya göre üstün bulunmamıştır (59). Protrombin zamanı kontrolün 1,3-1,5 misli olacak şekilde (INR 2,0-3,0) antikoagulan tedavi yapılmalıdır.

Atrial fibrilasyon 60 yaşın altında erişkinlerde %0,4, 60 yaşın üstünde ise %2-4 oranında bulunur. Paroksizmal veya kronik atrial fibrilasyonun romatizma! olan ve olmayan kalp hastalığı, tirotoksikoz gibi çeşitli nedenleri vardır ve tromboembolik komplikasyon riski yüksektir. Özellikle atrial fibrilasyonun başlangıcında siktir. Atrial fibrilasyon ile birlikte stroke, geçici iskemik atak gibi semptomatik veya asemptomatik serebral infarktler, serebral kan akı-

mında azalma olabilir. Atrial fibrilasyonun önemli nedenlerinden biri olan tirotoksikoz olgularında aynı yaşta fakat sinüs ritminde olanlara göre embolik olaylarda artış saptanmamış, fakat bir yıllık periyotta sinüs ritmindeki tirotoksik hastalarda, sinüs ritminde tirotoksik olmayanlara göre emboli insidansı yüksek bulunmuştur. Bu da elektrokardiyografik bulgulara bakmadan tirotoksikozun süratle tedavi edilebilmesi gereğini ortaya koyar (60).

Paroksizmal atrial fibrilasyonun antiaritmik ilaçlarla birlikte çok agresif profilaktik tedavisi muhtemelen kronik atrial fibrilasyon gelişimini önler ve embolik komplikasyon riskini de azaltır. Bunun yanı sıra embolizmin başlangıç bulgusu olarak stroke gelişme olasılığı antitrombotik tedavinin önemini ortaya koyar (60). Stroke'ın önlenmesinde atrial fibrilasyon olgularında oral antikoagulan kullanımı konusunda tartışmalar vardır. Romatik atrial fibrilasyon olgularında antikoagulasyon stroke'dan korunmada etkilidir. Romatizma! kalp hastalığı olmayanlarda atrial fibrilasyon gelişenlerde emboli sıklığı antikoagulan tedavi verilenlerde azdır (58).

Orta risk grubundaki hastalarda orta derecede fakat kesin bilinmeyen emboli riski vardır, kardiyoembolik stroke'ların yaklaşık 9%50'sini oluşturur. Bir retrospektif çalışmada antikoagulan olan hastaların olmayanlara göre daha düşük sistemik emboli insidansı göstermişlerdir (29). Randomize Copenhagen Atrial Fibrillation Aspirin Anticoagulation (AFASAK) trialın sonuçlarına göre nonvalvülopatik atrial fibrilasyonlu hastalarda warfarin stroke ve geçici iskemik atak insidansını %75 oranında azaltır. Aspirinle ise plaseboya göre daha iyi sonuçlar alınmadı. Bu sonuçlar warfarin kullanımını desteklemesine rağmen antikoagulan tedaviden çok yarar gören subgruplar henüz diferansiye edilememiştir. İndikasyon olduğunda protrombin zamanını kontrolün 1,3-1,5 mislinde tutacak warfarin dozu uygundur (INR 2,0 3,0) (30).

Akut anterior miyokart infarktüslerinin 1/3'ünde sol ventrikülde mural trombus gelişir. Mural trombus vakalarının yaklaşık %10'unda sistemik emboli gelişir. Akut infarkt hastalarının %2-5'inde sistemik emboli oluşur. İnfarktın ilk haftasında embolizm insidansı yüksektir, kısa süreli antikoagulasyon emboli hızını %25-75 azaltır (31-33). Yüksek doz subkütan heparinin (2x12.500Ü/gün) anterior miyokart infarktüsünde mural trombus insidansını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (14,34,38,61). Kalp yetmezliği veya atrial fibrilasyonu da olan anterior infarktli hastalar aktive trombolastin zamanı kontrolün 1,5-2 misli olacak şekilde heparinle tedavi edilmeli, bunu protrombin zamanı kontrolün 1,3-1,5 katı olacak şekilde warfarin tedavisi izlemelidir (INR: 2.0-3.0).

Warfarin kalp yetmezliği, önemli ventrikül disfonksiyonu, devam eden ekokardiyografik mural trombus varlığı dışında 1-3 ay sonra kesilebilir. Tedavinin kesilmeyeceği grupta optimum antikoagülasyon süresi ise belli değildir (62).

Dilate kardiyomiyopati hastalar da sistemik emboli için orta risk grubunda yer alırlar. İdyopatik dilate kardiyomiyopati hastalarda sağ ve sol ventrikül mural trombus sıklığı patolojik incelemelerde yüksek bulunmuştur (63). Dilate, kontraktilitesi azalmış sol ventrikülden dolaşım stazı ve düşük makaslama hızı koagülasyon sisteminin aktivasyonuna neden olur. Bu hastalarda mural trombus ventrikül anevrizmalarındaki gibi izole olmadığından, trombus kökenli emboliler gelişebilir. Antikoagulan tedavi almayanlarda sistemik emboli oranı yılda %3,5 iken, antikoagulan tedavi alanlarda bu oran "0"dır. Bu da özellikle belirgin kalp yetmezliği veya atrial fibrilasyonu olanlarda kronik warfarin tedavisini desteklemektedir (64).

Organik kalp hastalığı olmayıp atrial fibrilasyonu olan, 60 yaş üzerindeki hastalar (lone veya idiyopatik atrial fibrilasyon) ve akut miyokart infarktüsünden sonra 3 aydan fazla zaman geçen sol ventrikül anevrizmalı hastalar emboli riski yönünden düşük risk grubunu oluştururlar. Lone atrial fibrilasyon sıklığı paroksizmal atrial fibrilasyon olgularının %5-25'ini, kronik atrial fibrilasyon olgularının ise %0,6'sını oluşturur (60). Sol ventrikül anevrizmalarında kese içindeki trombus tabakalanmıştır, endokarda yapışık, hareketsiz kese içinde yer alan trombusun sol ventrikülün çıkış yoluna itilme olasılığı düşüktür. Lone atrial fibrilasyon ve kronik sol ventrikül anevrizmalarında düşük emboli riski nedeniyle antikoagulan tedavi önerilmemektedir.

Sonuç olarak, kalp boşluklarında trombus ve embolizm pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile ilgilidir. Değişik şiddette antikoagulan tedavi yüksek ve orta risk grubunda önerilirken, düşük risk grubunda bu tedavi gerekemeyebilir (Tablo 2).

PROTEZKAPAKLAR: Protez kapakların trombojenitesi primer olarak koagülasyon sisteminin, sekonder olarak da trombositlerin aktivasyonu ile ilgilidir. Tromboemboli riski mekanik kapaklarda biyolojik kapaklara göre daha fazladır.

Protez kapaklar içinde yüksek risk grubunu; eski mekanik protez kapağı olan (1970'li yılların ortasından önce takılan) hastalarla, mekanik protezi olan ve önceden emboli geçiren hastalar oluşturur. Atrial fibrilasyon ve sol ventrikülden trombus varsa bunlarda risk artışına neden olurlar (65). Protrombin zamanı kontrolün 1,5-2 misli olacak şekilde (INR: 3,0-4,5) ömür boyu warfarin kullanımı tromboembolizmden

korunmada önemli bir faktördür. Antiagregan ilaçlar tek başlarına yeterli korunma sağlayamazlar. Warfarin tedavisine rağmen sistemik embolizm olursa tedaviye 300-400 mg/gün dipyridamole ilave edilmelidir. Mekanik kalp kapağı olanlarda kanama olursa dipyridamole ile birlikte protrombin zamanı kontrolün 1,3-1,5 katı olacak şekilde düşük şiddette warfarin tedavisi düşünölmelidir. Aspirin ve warfarinin kombine kullanımı durumunda 500 mg/gün üzerindeki aspirin dozları gastrointestinal kanama riskini arttırmaktadır. Bu nedenle mekanik protezli yüksek riskli hastalarda warfarin ile dipyridamole önerilmektedir (66).

Bütün diğer mekanik protezler orta risk grubundadır. Protrombin zamanı kontrolün 1,5-2 misli (INR: 3,0-4,5) olacak şekilde kronik antikoagulan tedavi verilir. Bu grupta özellikle mitrale bioprotez kapak takılmış ve atrial fibrilasyonu olan hastalar yer alırlar. Bu hastalar yaklaşık 3 ay protrombin zamanı 1,3-1,5 katı olacak şekilde (INR: 2,0-3,0) warfarin dozuyla postoperatif dönemde tedavi edilmelidirler. Eđer atrial fibrilasyon sürerse antikoagulan tedavi belirsiz bir süre devam edecektir. Bioprotez takılan hastalarda operasyon sırasında sol atriumda trombus yoksa, sistemik emboli anamnezi alınmıyorsa, atrial fibrilasyonu yoksa, aort kapağına bioprotez takılmışsa emboli riski düşük olan bu grupta antitrombotik tedaviye gerek yoktur (67). Bioprotezli hastalarda trombosit inhibitörlerinin etkisi konusunda randomize ve kontrollü çalışmalar yoktur.

Sonuç olarak, yüksek risk grubunda antikoagulan ve trombosit inhibitörü, orta risk grubunda sadece antikoagulan tedavi önerilir. Düşük risk grubu için antitrombotik tedaviye gerek yoktur (Tablo 1,2).

Protez kalp kapağı olan hastalarda antikoagulan tedaviyle ilgili olarak bazı özel durumlar vardır. Bunlardan birisi kardiyak olmayan cerrahi müdahaledir. Yedi-10 gün için antikoagulan tedavinin geçici olarak kesilmesi çok riskli değildir. Riski minimum yapmak için kontrendikasyon yoksa operasyondan 4-5 gün önce warfarinin kesilmesi, aktive parsiyel tromboplastin zamanı kontrolün iki misli olacak şekilde heparin verilmesi ve 300-400 mg/gün dipyridamole başlanması önerilir. Heparin infüzyonu operasyondan 4-5 saat önceye kadar devam etmelidir. Günde 15.000 ünite subkutan heparin operasyon günü ve hemen sonrasında verilebilir. Warfarin tedavisi operasyondan sonra en kısa zamanda başlamalıdır (65).

Protez kapak endokarditlerinde antikoagulan tedavi tromboembolik komplikasyonları azaltmakla birlikte, intrakranial kanama riski önemlidir, % 14 oranında bildirilmiştir. Sinüs ritmindeki hastalarda

doğal veya bioprotez kapağı tutan komplikasyonsuz infektif endokardit olgularında antikoagulan tedavi önerilmemektedir (65).

Tromboembolik olaylardan sonra antikoagulas-yona başlama zamanı da önemlidir. Serebral tromboembolilerde bu konuda tartışma sözkonusudur. İkinci bir emboli ilk olaydan hemen sonra olabilir. Fakat acil antikoagulasyonun özellikle büyük embolik infarktli hastalarda kanamaya sebep olarak morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir. Hemorajik transformasyonu ekarte etmek için stroke'dan 48 saat sonra serebral bilgisayarlı tomografi yapılan, küçük ve orta büyüklükte embolik stroke geçiren ve hipertansif olmayan hastalarda acil antikoagulasyon önerilir. Antikoagulan tedavi sırasında embolik stroke geçiren protez kapaklı hastalarda, antikoagulan tedaviye 5-7 gün ara verilerek hemoraji yönünden serebral bilgisayarlı tomografi alınır. Hemorajik komplikasyon olanlarda antikoagulasyon 8-10 gün ertelenmelidir (29).

Mekanik protez kapak takılmış hastalarda hamilelik durumunda önerilen 2 tip yaklaşım vardır. Birincisi tüm hamilelik süresince aktive parsiyel tromboplastin zamanı kontrolün 1,5 misli olacak şekilde subkutan heparin enjeksiyonlarıdır. Doğumdan 1 hafta önce heparin infüzyonuna geçilir, doğumun başlamasına kadar sürdürülür, ikinci yaklaşımda ise, hamileliğin 13. haftasına kadar heparin verilir sonra, 3. trimestrin ortasına kadar warfarin kullanılır takiben doğuma kadar yeniden heparine geçilir. Bu yaklaşımın embriyopatik değil, fetopatik oluşu kullanımını engeller. Antitrombotik ajanların hamilelik sırasında tromboembolizmi önleyici etkileri anlamlı değildir (65).

Kapak Hastalıklarında Sistemik Embolizm

Valvüler kalp hastalığı içinde sistemik embolizm sıklıkla mitral kapak lezyonlarında olur. Mitral kapak hastalarının klinik olarak %20'sinde, otopsi çalışmalarında ise %40-45'inde sistemik emboli saptanmıştır (68,69). Mitral kapağın durumu, hastanın yaşı, atrial fibrilasyonun varlığı, sol atrium büyüklüğü sol atriumda trombus oluşumunu etkileyen faktörlerdendir. Mitral kapak hastalarında antitrombotik tedavi aşağıda özetlenmiştir (70).

1. Kronik veya paroksizmal atriyal fibrilasyon ile komplike mitral kapak hastalığında warfarin kullanılmalıdır. Protrombin zamanı kontrolün 1,3-1,5 katına kadar (INR: 2,0-3,0) uzatılmalıdır.

2. Sistemik emboli ile komplike mitral kapak hastalığında protrombin zamanı kontrolün 1,5-2 ka-

tı (INR: 3,0-3,5) olacak şekilde warfarin kullanılmalıdır. Warfarin bir yıl süreyle verilmeli, tekrarlayan emboliler yoksa doz kontrolün 1,3-1,5 katı olacak şekilde azaltılmalıdır.

3. Sistemik emboli protrombin zamanı kontrolün 1,5-2 katı olacak şekilde yüksek doz warfarine rağmen tekrarlıyorsa 225-400 mg/gün dipyridamol ilave edilmelidir.

Aort kapak hastalarında, mitral kapak lezyonu veya atrial fibrilasyon eşlik etmiyorsa sistemik emboli sıklığı düşüktür. Bu hastalarda antitrombotik tedavi gerekli değildir (70,71).

Mitral kapak prolapsusunda hasta asemptomatik, komplikasyon yok ise tedaviye gerek yoktur. Geçici iskemik ataklar oluyorsa 325-1.000 mg/gün aspirin verilmelidir. Buna rağmen iskemik ataklar tekrarlıyorsa protrombin zamanı kontrolün 1,3-1,5 misli olacak şekilde warfarin kullanılır. Atrial fibrilasyon veya önemli mitral yetmezliği varsa protrombin zamanı kontrolün 1,3-1,5 katı olacak şekilde warfarin verilir. Sistemik emboli olanlarda protrombin zamanı kontrolün 1,5-2 misli olacak şekilde warfarin verilir sonra protrombin zamanı kontrolün 1,3-1,5 katı olacak şekilde warfarine devam edilir (71).

Mitral anulus kalsifikasyonu atrial fibrilasyon mitral darlık veya yetmezlik ile birlikte değilse sistemik tromboembolizm nadirdir. Sistemik tromboemboli olmayanlarda antitrombotik tedavi gerekli değildir. Sistemik tromboembolizm olgularında bir yıl süreyle protrombin zamanı kontrolün 1,5-2 katı olacak dozda warfarin kullanılır, sonra tedavi protrombin zamanı kontrolün 1,3-1,5 katı olacak şekilde sürdürülür. Mitral anulus kalsifikasyonu atrial fibrilasyon veya önemli mitral kapak hastalığı ile beraberse warfarin protrombin zamanı kontrolün 1,3-1,5 katı olacak şekilde verilir (71).

Derin Ven Trombusu Ve Pulmoner Emboli

Derin ven trombusu bazı primer hastalıklarda sık görülen bir komplikasyondur. Baldır ven trombuslarının çoğu spontan lizise uğrar, fakat hastaların %20'sinde yaygın trombus oluşur ve büyük venlere doğru proksimal yayılım gösterir. Pulmoner embolilerin %50'si de bu yayılan trombuslardan kaynaklanır, pulmoner emboliden ölümlerin 2/3'ü ilk 30 dakikada olmaktadır. Pulmoner embolilerin %80'i periferik derin ven trombusu semptomları olmadan gelişir. Derin ven trombusu ve pulmoner emboli riski yüksek olan hastalarda optimal tedaviyle korunma sağlanmalıdır. Derin ven trombusu venöz staz ve koagülabilitate değişiklikleri sonucu oluşmaktadır (72).

Derin ven trombozunu önlemek için agregasyonu ile trombus oluşumunun önlenmesi için anti-trombosit ajanlar kullanılır. Dextran ven trombusunun aspirinle azaldığı, valvüler emboli (akut miyokard) ise aspirinle değişmediği belli edilmiştir (72). Dextran 70 sıklıkla venöz trombozu önlemede kullanılır. Trombosit adeziviteini azaltır, trombosit agregasyonu ve salınım reaksiyonu baskular, trombositlerin elektriksel negatifliği artar, von Willebrand faktörün plazma seviyesi azalır. Dextran plâzmadaki fibrin gerilim gücünü azaltır, plâzma plazminin lize duyarlılığını artırır. Ayrıca völinu serigletler oluştuktan kan akımını arttırarak sızı önler (73).

Warfarin ve diğer oral antikoagulan ajanlar venöz trombusun önlenmesinde çok etkililer. Elektif cerrahi olgularında operasyondan önce tedaviye başlanarak yeterli zamanın geçmesi gerektirir. Rekonstruktif kalça cerrahisi gibi ortopedik müdahalelerde oral antikoagulan tedavi derin ven trombusunda % 66, pulmoner embolide %80 azalma sağlamıştır (72). Operasyon sırasında ve sonrasında yüksek kanama riski nedeniyle bu ilaçlar kısmen düşük dozlarda kullanılmaktadır. Düşük dozda subkutan heparin operasyondan sonra derin ven trombusuna karşı ideal profilaktik ajandır. Kanama riski oluştur-

maz, pulmoner embolinin önlenmesinde yararlıdır (75). Düşük molekül ağırlıklı heparin ve semisenteetik heparin analogları önerilebilir (72,76).

Akut miyokard infarktüsünde derin ven trombusu ve pulmoner embolinin önlenmesinde erken ambulasyon yararlıdır. Yetmiş yaşın üstünde, yaygın infarktlerde, önceden infarktüs geçirenlerde, şok ve kalp yetersizliğinde düşük dozda heparini takiben warfarinle idame tedavisi yapılmalıdır (72).

Derin ven trombusunda tedavinin amacı trombusun yayılmasını ve pulmoner emboliyi önlemektir. Semptomatik bakiir ven trombuslarında ve popliteal vene yayılan trombus olgularında warfarinle devam edilmek üzere heparin tedavisi verilir. Heparin 7-10 gün süreyle kullanılır. Komplikasyonsuz venöz tromboembolizm için genellikle 3 ay oral antikoagulan tedavi önerilir. Devamlı trombus predispozisyonu veya tekrarlayan trombus 1 yıla kadar warfarin tedavisini gerektirir (72).

Pulmoner embolide tedavi derin ven trombusunda olduğu gibidir. Masif emboli sağ kalp yetersizliği, hipotansiyon, %30-40 mortaliteyle birliktedir. Bu durumlarda utokinase veya streptokinase ile trombolitik tedavi yararlıdır (72).

KAYNAKLAR

1. Fuster V, Stein B, Halperin J, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in cardiac diseases. An approach based on pathogenesis and risk stratification. *Am J Cardiol* 1990; 65:38C-44C.
2. Fuster V, Badieron L, Chen M, Ambrose JA, Badieron D, Chesebro JH. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77:1213-20.
3. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53:303-73.
4. Hawiger J. Formation and regulation of platelet and fibrin hemostatic plug. *Hem pathol* 1987; 18:111-22.
5. Badieron L, Badieron B. Mechanism of arterial thrombosis in nonparallel streamlines: platelet thrombi grow on the apex of stenotic severely injured vessel wall. Experimental study in the pig model. *Clin Invest* 1989; 81:1134-39.
6. Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolism and interactions between platelet and vessel wall. *N Engl J Med* 1979; 300:1142-47.
7. Stein B, Fuster V. Antithrombotic therapy in acute myocardial infarction. Prevention of venous, left ventricular and coronary artery thromboembolism. *Am J Cardiol* 1989; 64:33B-40B.
8. Ip JH, Fuster V, Badieron L, et al. Synergism of accelerated atherosclerosis, site of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Vasc Cell Growth* 1990; 13:1667-72.
9. Gelin R, Fuster V, Ambrose JA. Anatomic physiologic link between the acute coronary syndromes. *Circulation* 1986; 74:2-5.
10. Waller BF, Gelfand ED, Rogers H, et al. Early and late morphological changes in major epicardial coronary arteries after PTCA. *Am J Cardiol* 1984; 53(Suppl):42C-44C.
11. O'Hara J, Naito S, Asada S, et al. Ultrastructural study of proliferating and migrating smooth muscle cells at the site of PTCA as an explanation for restenosis (abstr). *Circulation* 1988; 78(Suppl II):290-1.
12. Arkison JB, Forman BB, Vaughn WK, et al. Morphologic changes in long term saphenous vein bypass grafts. *Chest* 1985; 88:341-8.
13. Fuster V, Halperin J. Left ventricular thrombi and cerebral embolism. *N Engl J Med* 1989; 320:392-94.
14. Chesebro JH, Adams PC, Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *JACC* 1986; 8(suppl):41B-56B.
15. Edmunds LH. Thrombotic ve bleeding complications of prosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:430-45.
16. Lewis JD, Davies JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in man with unstable angina. results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309:396-403.

17. Violi F, Scrutini D, Cimminielli C et al. STAI (Study of Ticlopidine in Unstable Angina) (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1989; 13(Suppl A):238A.
18. Theroux P, Ouimet H, Me Cans J, Latour JG, Jolly P et al. Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319:1105-11.
19. Lawrence JR, Shephard JT, Bone J et al. Fibrinolytic therapy in unstable angina. A controlled clinical trial. *Thromb Res* 1980; 17:767-73.
20. Vetovec GW, Leinbach RC, Gold HK, Crowley MJ. Intracoronary thrombolysis in syndromes of unstable ischemia: Angiographic and clinical results. *Am Heart J* 1982; 104:946-52.
21. Timmis AD, Griffin B, Crick JCP et al. The effects of early coronary patency on the evolution of myocardial infarction: A prospective arteriographic study. *Br Heart J* 1987; 58:345-51.
22. Dewood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalance of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902.
23. Chesebro JH, Badimon L, Fuster Valentin: New approaches to treatment of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:12C-19C.
24. Chesebro JH, Knattened G, Roberts R, Borer J, Chohen LS, Dalen J, Dodge HF, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76:142-54.
25. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group Randomized trial of intravenous streptokinase oral aspirin or both or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2:349-60.
26. Fuster V, Stein B, Badimon L, Chesebro JH. Antithrombotic therapy after myocardial reperfusion in acute myocardial infarction. *JACC* 1988; 12:78a-84a.
27. Van der Werf F, Vanhaecke J, de Grost H et al. Coronary thrombolysis with recombinant single chain urokinase-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; 74:1066-70.
28. Topol EJ, Califf RM, George BS et al. Coronary arterial thrombolysis with combined infusion of r-TPA and urokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1988; 77:1100-07.
29. John IP, Fuster V, Fay WP, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in cardiac disease *Cardiology* 1990; 25:1-39.
30. Turpie AGG. Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:20C-23C.
31. Report of The Working Party on Anticoagulant Therapy in Coronary Thrombosis to The Medical Research Council. Assesment of short term anticoagulant administration after cardiac infarction. *Br Med J* 1969; 1:335-42.
32. Results of a Cooperative Clinical Trial. Anticoagulants in acute myocardial infarction *JAMA* 1973; 225:724-9.
33. Chalmers TC, Matta RJ, Smith H, Kunzkr AM. Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977; 297:1091-96.
34. Second Report of the Working Party on Anticoagulation in Coronary Thrombosis to the Medical Research Council: An assesment of long term anticoagulant administration after acute myocardial infarction. *Br Med J* 1964; 2:837-43.
35. Topol EJ, George BS, Kericiakes DJ, Stump DC et al. A randomized control trial of intravenous tissue plasminogen activator and early intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 79:281-6.
36. Cercek B, Lew AS, Sato Y et al. Heparin enhances experimental thrombolysis by preventing new thrombin deposition (abstr). *Circulation* 1985; 111:11-94.
37. Cercek B, Lew AS, Hod H, Yano J, Reddy NK, Ganz W. Enhancement of thrombolysis with tissue plasminogen activator by pretreatment with heparin. *Circulation* 1986; 74:583-7.
38. The SCATI (Studio sulla calciparina nell' Angina e nella Trombose Ventriculare nell' Infarto) Group. Randomised controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989; 2:182-6.
39. Topol EJ, Califf RM, George BS, Keretakis DJ, Abbottsmith CW, et al. And the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction study group. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317:581-8.
40. TIMI Research Group: Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction TIMI II A Results *JAMA* 1988; 2849-58.
41. Heras M, Chesebro JH, Penny WJ, Bailey KR, Badimant, Fuster V. Effects of thrombin inhibition on the development of acute platelet-thrombus deposition during angioplasty in pigs. Heparin versus recombinant hirudin, a specific thrombin inhibitor. *Circulation* 1989; 79:657-65.
42. Me Bride W, Lange RA, Hillis DC. Restenosis after succesful coronary angioplasty: Pathophysiology and prevention. *N Engl J Med* 1988; 318:1734-37.
43. Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor I, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 1987; 76:125-34.
44. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1989; 318:1714-19.
45. White CW, Knudson M, Schmidt D et al. Neither ticlopidine, nor aspirindipyridamole prevents restenosis post PTCA: Results from a randomised placebo controlled multicenter trial (abst) *Circulati* 1987; 76:213-4.

46. While CW, Chaitman B, Lassar TA et al. Antiplatelet agents are effective in reducing the immediate complication of PTCA. Results from the ticlopidine multicenter trial. *Circulation* 1987; 76(Suppl IV):400-10.
47. Ileras M, Chesebro III, Penny WJ, Bailey L, Lam LYT, Holmes DR, Reeder OS, Badimon L, Paster V. Importance of adequate heparin dosage in arterial angioplasty in a porcine model. *Circulation* 1988; 76(Suppl IV) IV-400.
48. Thornton MA; Gruntzig AR, Hollman J et al. Coumadin and aspirin in the prevention of restenosis after PTCA. A randomised study. *Circulation* 1984; 69:721-7.
49. Chesebro JH, Webster MW, Smith HC et al. Antiplatelet therapy in coronary disease progression-reduced infarctions and even lesion progression (abstr). *Circulation* 1989; 80(Suppl II):II-266.
50. Busier V, Chesebro JH. Role of platelets and platelet inhibitor in coronary artery vein graft bypass disease. *Circulation* 1986; 73:227-32.
51. Goldman S, Copeland J, Morilz T, Henderson W, Zadina K, Oviatt T, Dohert, J, Read R, Chesler H, Sako Y et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988; 77:1324-32.
52. Antiplatelet Trialists' Collaborative: Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet-treatment. *Br Med J* 1988;296:320-31.
53. Smith P, Aniesen II. Oral anticoagulants reduce mortality, reinfarction and cerebrovascular events after myocardial infarction-WARIS Study (abstr.) *Fair Heart J* 1989; 10(Suppl.):264.
54. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med.* 1989; 321:129-35.
55. Pelo R, Gray R, Collins R, Wheatly K, Hennekens C, et al. A randomized trial of the effects of prophylactic daily aspirin among male British doctors. *Br. Med J* 1988; 296:313-16.
56. Laperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: New ideas and persisting dilemmas *Stroke*, 1988; 19:937-41.
57. Dunn M, Alexander J, de Silva R, Hildner F. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation *Chest* 99 (suppl) 1989; 118S-127S.
58. Doy D, Marchand E, Gagne P et al. Usefulness of anticoagulation therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1986; 112:1039-43.
59. Peterson P, Gotfredsen J, Boysen O, Andersen F.D, Andersen B. Placebo controlled, randomised trial of Warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; 1:175-9.
60. Peterson P. Thromboembolic complications of atrial fibrillation and their prevention: A Review. *Am J Cardiol* 1990;65:42C-28C.
61. Turpie AGO, Robinson JO, Doyle, DJ, Mulji AS, Misbkel GJ, Ssealy BJ, Cairns JA, Skingley L, Gent M. Comparison of high dose with low dose subcutaneous.
62. Strattan JR, Resnick AD. Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation* 1987; 75:1004-11.
63. Roberts WC, Seigel Jr, Mc Namus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: Analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987;60:1340-55.
64. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47:525-31.
65. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Prevention of thromboembolism induced by prosthetic heart valves. *Scmin Tromb Memos* 1988; 14:50-4.
66. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, Mc Goon DC, Plnfh JR, Puga FJ, Wallace RB, Denicson GK, Orszulak TA, Pebler JM, Schoff IIV. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement. Danger of aspirin compared with dipyridamole, *Am J Cardiol* 1983; 51:1537-41.
67. Stein PD, Kantrowitz A. Antithrombotic therapy in mechanical and biological prosthetic heart valves and saphenous vein bypass grafts. 1989; *Chest* 95 (suppl 2):1075-1175.
68. Deverall PB, Obley PM, Smith DR, Watson DA, Whitkerw. Incidence of systemic embolism before and after mitral valvotomy. *Thorax* 1968; 23:530-6.
69. Graham GK, Taylor JA, Ellis LB. Studies in mitral stenosis. *Arch Intern Med* 1951; 8:532-36.
70. Dalen JH, Hirsh J (eds). Second ACCP Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1989; 66 (suppl): IS-168S.
71. Levine HJ, Panker SG, Salzman E. Antithrombotic therapy in valvular heart disease *Chest.* 1989; 95 (suppl 2) 98S-106S.
72. Vijay Kakkar. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism *Am J Cardiol* 1990; 65:50C-54C.
73. Gniber UP, Saldeen T, Brokop T, Eklof B, Eriksson I, et al. Incidence of fatal postoperative pulmonary embolism after prophylaxis with dextran 70 and low dose heparin: an international multicentre study. *Br Med J* 1980; 280:69-72.
74. Browse NL, Hall III. Effect of dipyridamole on the incidence of clinically detectable, deep vein thrombosis. *Lancet* 1969;2:718-21.
75. International multicentre trial. Prevention of postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet* 1975; 2:45-51.
76. Thomas DP, Morton RE, Borrowcliff TW, Mullay B, Johnson EA. Antifactor Xa of heparin sulfate. *Thromb Res* 1979; 14:501-6.