

## Akut Myokart İnfarktüsünde Antikoagülasyon

Adalet GÜRLEK\*

Akut myokart infarktüsünde antikoagülasyonun yararları ilk defa 30 yıl önce Wright ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür. Bu araştırmacılar dicumarol ve heparinin akut myokart infarktüsünden sonraki 6 hafta içerisinde mortaliteyi azalttığını ileri sürdüler.

1948'den 1966'ya kadar yayınlanmış olan antikoagülasyonun akut myokart infarktüsündeki yararları incelendiğinde, bu araştırmaların çoğunun hassas kriterlere dayanmadığı görülmüştür (Myokart infarktüs kriterleri, kontrollerin seçimi, randomizasyon vs.). Akut myokart infarktüsünde antikoagülasyonun yararları şu şekilde özetlenebilir:

1. Bacaklardaki derin ven trombozisinin ve pulmoner embolinin önlenmesi
2. Kalp içinde teşekkül eden trombüslerden meydana gelebilecek sistemik embolilerin önlenmesi
3. Myokardial nekrozun genişlemesine karşı profilaksi
4. Myokart infarktüsü ile ilgili mortalitenin azaltılması

**Venöz Tromboz:** Venöz sahada teşekkül eden trombüs yavaşlamış kan akımına bağlıdır. Fazla miktarda fibrin ihtiva eder ve antikoagülen ilaçların etkisine daha iyi cevap verir. Akut myokart infarktüsünden sonra yatakta kalma süresi ne kadar uzun ise alt ekstremitelerde trombüs meydana gelmesi ihtimali o kadar artar. Son yıllarda radyoaktif<sup>125</sup> ile işaretlenmiş fibrinojen scanning ile yapılan araştırmalar akut myokart infarktüsünden sonra bacaklarda derin ven trombozunun % 22-37 oranında görüldüğünü göstermektedir. Çok hassas olan bu metot ancak baldır ve popliteal bölgedeki derin venlerin trombozunu tespit etmekte ileofemoral sistemdeki trombüslerin tesbitinde yararlı olamamaktadır. Bununla beraber ileofemoral sistemde doğrudan trombüs teşekkül etmesinden ziyade baldır venlerinde teşekkül eden trombüslerin % 20-25'inin uzayıp gelişerek bu sistemi işgal edip yayıldığı kabul edildiğine göre baldırda yapılan tesbit yukarı için de bir ölçü olabilmektedir. İleofemoral sistemdeki trombüslerin de % 40-50'sinin pulmoner

emboli meydana getirebileceği saptanmıştır. Baldır ven trombozunun % 50'sinin akut myokart infarktüsünden sonraki üç gün, % 75'inin ise 5-7 gün içinde oluştuğu anlaşılmıştır.

Derin ven trombozunun fizik bulgulara dayanan teşhisinin % 50 nisbetinde yanlış olabileceği otopsi çalışmalarından anlaşılmıştır. Akut myokart infarktüsünden bir hafta sonra derin ven trombozisinin insidansı ortalama % 33'tür. Bu insidans özellikle bazı gruplarda daha fazladır. Örneğin sol ventrikül yetmezliğinin bulunması insidansı artırır (% 40-50). Şok bulduğunda ve önceden mevcut olan angina pektoris ve aritmili hastalarda % 50-60'tır. Emerson ve arkadaşları yaşın diğer önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir. 50 yaşın altındaki hastalarda derin ven trombozisi insidansı % 2.5 iken, 70 yaşın üstündeki hastalarda ise % 71'dir. Obesite, variköz venler, anamnezde myokart infarktüsünün bulunması tromboemboli riskini yükseltir. Bu vak'alar yüksek riskli vakalardır. Bu vakalarda antikoagülasyon özellikle gereklidir.

### Derin Ven Trombozisinin Pulmoner Emboli İle İlişkisi:

Kakkar ve arkadaşları bacadaki venöz trombozis ile pulmoner emboli arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır.

1. Derin venlerden orijin alan trombüsün % 75-80'i embolizasyon yapmaz. Sadece o bölgede lokalizedir.
2. Derin venlerdeki trombüsün % 20-25'i proksimale doğru uzayarak popliteal ve ileofemoral sistemi içine alır. Bu durum baldırdaki trombüsün inisial formasyonundan 3 gün sonra ortaya çıkar.

Akut myokart infarktüsünden sonra bacadaki derin ven trombozisinin önlenmesinde antikoagülasyonun etkisi Tablo — I'de gösterilmiştir.

### Antikoagülen Ajanlarla Akut Myokart İnfarktüsülü Hastalarda Pulmoner Embolizmin Önlenmesi:

Antikoagülasyon akut myokart infarktüsülü hasta-

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı Uzman Doktoru

larda baldır venlerindeki derin ven trombozisinin formasyonunu önler ve pulmoner embolinin sıklığını azaltır. Tablo — 2'de derin ven trombozisi olan ve olmayan hastalarda pulmoner embolizmin insidansı görülmektedir. Tablo — 3'de de akut myokart infarktüsünden sonra pulmoner embolizmin önlenmesinde antikoagülasyonun etkisi görülmektedir.

#### Periferik Arterial Embolide Antikoagülasyonun Etkisi:

Kalb içinde teşekkül eden trombüslerden meydana gelebilecek periferik arteriel emboli üzerine antikoagülasyonun etkisi: Kalbden böbrek, beyin, ekstremiteler ve mezenter sisteme olabilecek embolilerin klinikte tesbiti pulmoner emboliye nazaran daha kolaydır. Arteriel sahadaki trombüsün teşekkülü her ne kadar venöz sahadakinden farklı ise de antikoagülan ilaçlar yine de pıhtının trombosit çekirdeğinden büyüyerek yayılmasını önlemede etkili olabilirler. Yapılan çalışmalar akut myokart infarktüsünden sonra antikoagülanların sistemik arteriel emboli insidansını azalttığını göstermiştir. Örneğin bir araştırmada serebral embolizasyon antikoagüle edilmemişlerde

% 4 olduğu halde antikoagüle edilmişlerde bu oran % 1'e düşmüştür.

Hilden ve arkadaşları antikoagülan alan hastalarda post mortem yapılan çalışmalarda kardiyak müral trombüs insidansının % 24, kontrol grubunda ise % 58 olduğunu göstermişlerdir. Periferik emboli insidansında ise önemli bir fark saptanmamıştır (% 3.6 - % 5.4).

#### Myokart Nekrozunun Yayılması:

Bazı araştırmalarda antikoagülan ilaçların myokart nekrozunun yayılmasını önlediği bildirilmiştir. British Medical Research grubunun çalışmasında heparin - phendion verilen vak'aların hastanede reinfarkt oranı sadece phendion verilenlere göre belirgin farklı değildi. Drapkin ve Mersley'in çalışmaları da bunu desteklemiştir.

Antikoagülan ilaçların hastane mortalitesine etkisi de araştırılmış, myokart infarktüsü sonrası kısa süreli antikoagülan verilen hastaların ölüm oranlarında değişiklik görülmemiştir.

Tablo - 1  
Akut Myokart İnfarktüsünden Sonra Bacaktaki Derin Ven Trombozisinin Azaltılmasında Antikoagülasyonun Etkisi

Çalışma	Total	Hasta sayısı		Trombozisli hastalar (%)	
		Antikoagülan tedavi yapılanlar		Antikoagüle grup	Kontrol grup
Nicolaides ve ark.	31	18	5.5		
Handley ve ark.	48	24	0		29
Wray ve ark.	92	46	6.5		22

Tablo - 2  
Derin Ven Trombozisi Olan ve Olmayan Hastalarda Pulmoner Embolinin İnsidansı

Çalışma	Total	<sup>125</sup> I scanning'i pozitif hastalar		<sup>125</sup> I scanning'i negatif hastalar	
		Pulmoner emboli		total	Pulmoner emboli
Kakkar ve ark.	40	4	92		0
Murray ve ark.	18	4	37		0
Lambie ve ark.	1b	1	64		0
Hill ve ark.	35	2	120		0
Total	116	12	336		0
(%)	24	10.3	76		0

**Klinik Uygulama:**

Heparin 3 metodla verilebilir:

1. İntermittant (i.v.)
2. Sürekli (i.v)
3. Deri altı yolu

En sık kullanılan intermittant (i.v) yoldur. Önce 10.000 veya 15.000 ü'den sonra her 6 saatte bir 10.000 ü zerke edilir. Zerkten önceki pıhtılaşma zamanı inisial pıhtılaşma zamanının 2-2.5 misli olmalıdır. Sürekli (i.v) heparin verilmesi daha güçtür. % 5'lik dextroz veya izotonik sodyum klor solüsyonunun bir litresi içine 30.000 ü heparin konur. İlk 30 dak.'da 100 ml, sonra saatte 40 ml hesabı ile verilir.

Deri altı zerk yöntemi: 6 saatte bir deri altına 10.000 ü heparin zerk edilir, bu yol çoğunlukla koruyucu amaçla kullanılır

Küçük doz heparin yöntemi: 1962 yılında Sharnoff ve arkadaşları post-operatif hastalarda ufak dozda heparini trombo embolizmi önlemek için kullanmışlardır. Küçük doz heparin tedavisinin koagülasyonu geciktirmesi primer olarak dolaşımdaki antitrombin-3 (anti faktör-10-A) bağlanma hızını arttırıp faktör-10'u inaktive edecektir. Faktör-10 koagülasyon olayının son safhasının başlangıcında etkilidir. Bunun fonksiyonu ile ilgili ufak bir müdahale pıhtılaşmanın önemli bir derecede etkilenmesine sebep olur. Fakat ufak doz heparin ancak o zamana kadar trombus teşekkül etmemiş ise etkili olur. Bu bakımdan ufak dozlar gelişmekte olan trombotik hadiseler etkili olmaz. Myokart infarktüsünün hemen başında verilmelidir. Tedavi bir aydan sonra kesilebilir. Akut myokart infarktüsünde ufak dozda heparin ilk 12 saat içerisinde başlanmak üzere 12 saatte bir 5000 ü deri altına verilmelidir. Mini doz heparinle tedavi edilmiş 127 hastalık bir grupta I<sup>125</sup> işaretli fibrinojenle yapılan takipte 10 gün devam eden tedavi sonunda derin ven trombozu oranı % 3.2 olarak bulunmuştur. Kontrol hastalarında bu oran % 17.2 olarak bulunmuş ve kanama komplikasyonu görülmemiştir.

Gallos ve arkadaşları bir başka çalışmada ise myokart infarktüsü şüpheli edilen 78 hastaya günde 3 kez küçük doz heparin vermişlerdir. 10. gün I<sup>125</sup> ile işaretli fibrinojen sintigrafisi yapılmış ve tedavi edilmiş hastalarda venöz trombus % 2.6 iken kontrollerde % 22 bulunmuştur. Flebografi yapılmış ve baldır venlerinden trombus insidansının azalması yanında ileo-femoral damarlarda da yayılma hızında azalma görülmüştür. Bu hasta grubunda pulmoner emboli hiç görülmemiş, sonuçta küçük doz heparin derin ven trombusunun elimine edilmesine kanama tehlikesini arttırmadan hatta hemorajik riski olan hastalarda bile etkili olduğu belirtilmiştir.

**Oral Antikoagülanlar:**

Coumarin Türevleri:

Bishydroxycoumarin: İlk bulunan oral antikoagü-

landır. Rezorbsiyonu yavaştır. 72 saatte terapötik düzeye varır, bırakıldığında 2-5 günde prot. zamanı normalleşir. İlk gün 300, ikinci gün 200 mg verilir, daha sonra 75 mg ile devam edilir.

Ethyl bicoumacetate (Tromexan): En çabuk emilen, en çabuk atılan antikoagülandır. Başlangıçta ilk iki gün günde 900-1200 mg, daha sonra günde 300-600 mg verilir. Ayarlaması güç bir antikoagülandır.

Warfarin sodium (Coumadin): Sık kullanılan oral antikoagülanlardandır. Etkisi 36 saatte başlar, ilk iki gün 30-50 mg, daha sonra günde 5-10 mg verilir.

**Antikoagülan tedavinin kontrendikasyonları:**

- *Gastrointestinal kanama hikayesi*
- *Hemorajik diatez bulunduğu bilinmesi*
- *Önemli karaciğer hastalığı*
- *Akut alkolizm*
- *Böbrek yetmezliği ve azotemi*
- *Malign veya akselere hipertansiyon*
- *Yeni serebrovasküler hadise*
- *Hastanın kooperasyon kusuru*
- *Laboratuvar kusuru*
- *70 yaşın üstündeki hastalar*

Bir çok çalışmada 70 yaşın üstünde olanlar, bilinen hemorajik diatezi olanlar, ülseri olanlar, belirgin sistemik hipertansiyonu, malignite veya karaciğer hastalığı olanlara antikoagülan tedavi verilmemiştir. Bunlar ekarte edilince ciddi kanama insidansı da azalır. British Médicale Research grubu heparin ve phenindion verilen hastaların sadece 30'unda (% 4.3) kanama görmüşlerdir. Sadece phenindion alanların ise % 8'inde (% 1.1) kanama olmuş, kanamaya bağlı ölüm bildirilmemiştir. Otopside iki grupta eşit oranda hemoperikardium, supintimal hemoraji ve hemorajik infarkt görülmüştür. Emerson ve arkadaşlarına göre héparine bağlı kanama olasılığı 70 yaşın altındakilerde % 0.5 iken, 70 yaşın üstündeki hastalarda % 2'dir.

**Antikoagülanların Pıhtılaşmaya Etkisi:**

Heparin pıhtılaşma şemasının hemen hemen bütün kademelerini etkiler, fakat daha çok trombin faaliyetini inhibe eder ve protrombinin trombine çevrilme mekanizması üzerine etkilidir. Coumarinler Faktör II, VII, IX ve X sentezini azaltmak sureti ile etkilerini gösterirler.

**Akut Myokart infarktüsünde****Antikoagülan Endikasyonları:**

İyi riskli komplikasyonsuz akut myokart infarktüsünde antikoagülasyon tercih edilmez. Komplikasyonun nedeniyle yatış süresi uzayacak hastalarda transmural infarktüs belirtileri henüz ortaya çıkmamış, çor erken safhada yakalanmış hastalarda ilerleyici bir klinik tablo gösteren stabil olmayan angina pektoris vak'alarında antikoagülan tercih edilmelidir.

Russek riskli vak'aların kriterlerini şu şekilde belirtmiştir:

1. Önceden geçirilmiş myokart infarktüsü ve tromboembolik epizotlar, pulmoner emboli veya mevcut tromboflebit

2. Alt ekstremitelerde varis
3. Devamlı göğüs ağrısı
4. Şok
5. Kalpde belirgin genişleme
6. Yaygın infarktüs
7. Galo ritmi
8. Konjestif kalp yetmezliği
9. A. fibrilasyon, flutter veya ventriküler taşikardi gibi ritm bozuklukları
10. Belirgin şişmanlık
11. Hastaların 70 yaşın üstünde olması
12. Emboliye predispozisyon yaratan diğer durumlar.

Tedavinin süresi 6 ay ile 2 yıl arasında vakanın

durumuna göre karşılaştırılır. 2 yıldan fazla süreli koagülasyonun yararı kanıtlanmamıştır.

#### Bugünkü Tavsiyeler:

Yüksek doz heparine, hem periferik hem pulmoner emboliyi önlemesi nedeniyle hastalarda hemoraji riski yoksa, hastaneye yatar yatmaz başlamalıdır. Akut myokart infarktüsülü hastalarda yatak istirahatinde iken önce heparin, sonra oral antikoagülan verilmelidir. Antikoagülasyona infarktüstten sonraki 34 hafta devam etmelidir.

70 yaşın üstündeki hastalara, malignité, ciddi hipertansiyon veya daha önceden gastrointestinal kanama geçirenlere derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi önlemek amacı ile mini doz heparin uygulanmalıdır. Tedavi yatak istirahati devresinde ve bundan sonra bir kaç gün daha verilmelidir.

Kanama riskine rağmen bu hastalarda ventriküler anevrizma, aktif trombozis, aritmi ve serebral embolizasyon tehlikesi varsa küçük doz heparin etkisiz olacağı için tam tedavi şeması uygulanmalıdır.

Tablo - 3  
AMI'den Sonra Pulmoner Embolinin Önlenmesinde Antikoagülasyonun Etkisi

Çalışma	Hasta sayısı	Hastaların dağılımı	Pulmoner emboliye bağlı ölüm (%)*	Pulmoner embolinin klinik insidansı*	Otopside infarktüs ve pulmoner emboli (%)**
Wright ve ark.	800	Antikoagülan alan (432) Antikoagülan almayan (368)	6	5.2 9.4	. . . .
iliklen ve ark.	800	Antikoagülan alan (371) Antikoagülan almayan (429)	1.4 4		3 2.8
British Medical Research Council	1427	Heparin ve Phenindion (712) Yalnız Phenindion (715)	. . . .	2.2 5.5	1.2 5.6
V. A. Cooperative	999	Antikoagülan alan (500) Antikoagülan almayan (99)	0.0 0.6	2.0 4.8	0.0/0.0 32.0/9.7***

\* Akut Myokart İnfarktüsülü toplam hastanın yüzdesi

\*\* Otopsilerin yüzdesi

\*\*\* 32.0 Pulmoner emboli yüzdesi; 9.7 İnfarktüs yüzdesi

#### KAYNAKLAR

1. William H., Frisman: Anticoagulation in myocardial infarction: Modern approach to an old problem. Am. J. Cardiol. January 17, 1979.
2. Hilden T., Raasehou F., Iversen K., Schwartz M.: Anticoagulants in acute myocardial infarction. Lancet. 2:327-331, 1961.
3. Veterans Administration Cooperative Clinical Trial. Anticoagulants in acute myocardial infarction. J.AA1.A. 225:724-729, 1973.
4. Nicolaides A.N., Kakkar V.V.: Myocardial infarction and deep-vein. Thrombosis. Br. Med. J. 1:432-434, 1971.

5. Handley A.J.: Low dose heparin after myocardial infarction. Lancet. 2:623-624, 1972.
6. Handley A.J., Emerson P.A., Fleming P.R.: Heparin in the prevention of deep vein thrombosis after myocardial infarction. Br. Med. J. 436-438, 1972.
7. Kakkar V.V.: Venous thrombosis after myocardial infarction. Lancet, 1:258-259, 1972.
8. Kakkar V.V.: Peripheral venous scanning with I<sup>125</sup>-tagged fibrinogen. Lancet, 1:910, 1972.
9. Drapkin A., Merskey C: Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. J.A.M.A., 222:541-548, 1972.
10. Modan B., Shani M., Scher S.: Reduction of hospital mortality from acute myocardial infarction by anticoagulant therapy. N. Eng. J. Med. 292:1359-1362, 1975.