



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**ÇOK YÜKSEK TROMBÜS YÜKÜ OLAN ENFARKT İLİŞKİLİ
ARTERLERDE ULTRA YAVAŞ ALTEPLAZ İNFÜZYONU**

DR. ALPEREN ALTINBAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2025



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**ÇOK YÜKSEK TROMBÜS YÜKÜ OLAN ENFARKT İLİŞKİLİ
ARTERLERDE ULTRA YAVAŞ ALTEPLAZ İNFÜZYONU**

DR. ALPEREN ALTINBAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ UFUK YILDIRIM

SAMSUN-2025

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesinde öğrenciyken bana kardiyolojiyi sevdiren, uzmanlık eğitimim boyunca da üzerime çok emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Özcan Yılmaz, Prof. Dr. Okan Gülel, Prof. Dr. Murat Meriç, Prof. Dr. Korhan Soylu, Prof. Dr. Serkan Yüksel'e ve bu büyük aileyi kanatları altında bir arada tutan Prof. Dr. Mahmut Şahin'e; sevgilerini her daim üzerimde hissettiğim ve en az onlarınki kadar da sevgi beslediğim değerli hocalarım ve abilerim Doç. Dr. Ömer Gedikli, Doç. Dr. Murat Akçay, Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Yıldırım ve Dr. Öğr. Üyesi Metin Çoksevim'e; birlikte çalışmaktan zevk ve gurur duyduğum, yerini asla dolduramayacağım asistan arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Ayrıca akademik destekleri bir yana; duygusal desteğini de hissettiğim, beni dinleyeceği zamanı bilen, anlamaya çalışan, en önemlisi de güven veren, tez danışmanım, değerli hocam ve abim Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Yıldırım'a; tüm iyi niyeti ve çalışkanlığıyla yükümüzü hafifleten, ne zaman ona gidecek olsam derdimi dert edinen, güzel gülüşüyle içimizi ısıtan, değerli hocam ve abim Dr. Öğr. Üyesi Metin Çoksevim'e; çalışmaktan çok keyif aldığım, iş bitirici, babacan, huysuz ama tatlı, değerli hocam ve abim Doç. Dr. Murat Akçay'a, sevgisini her daim hissettiğim, dünyanın en eğlenceli öğretim üyesi, değerli hocam ve abim Doç. Dr. Ömer Gedikli'ye ayrı bir teşekkürü borç bilirim.

Harika bir hemşire olmaları bir yana, harika birer abla olan, sevgi hoşgörü ve sadakatleriyle kalbimde sınımsız yer edinmiş Canan Gülboy ve Emine Yıldırım başta olmak üzere, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm hemşire arkadaşlarıma; sevgisiyle, saygısıyla, fedakarlıklarıyla hep yanımda hissettiğim, her sıkıntıda ulaşabildiğim, sevgili abim Orhan Cin'e ve iş ortamını keyifli hale getiren tüm personel arkadaşlarıma; çalıştığım günleri özlemle anacağım kateter laboratuvarındaki tüm hemşire ve teknisyen arkadaşlarıma ve tabii ki sıra dışı ama bir o kadar da keyifli Metin Terzi abime; elimiz kolumuz olmuş, hatıramda gülümseyen yüzleriyle yer edinecek tüm sekreter arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Son olarak da hayatımın her döneminde her daim yanımda olan ve fedakarlıklarını hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime; biricik sığınağım, sol ventrikülüm, sevgili eşim Selin Altınbaş'a sonsuz teşekkür ederim.

BEYAN

‘Çok Yüksek Trombüs Yüğü Olan Enfarkt İlişili Arterlerde Ultra Yavaş Alteplaz İnfüzyonu’ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

Amaç: Çok yüksek trombüs yükü (ÇYTY) distal embolizasyon, no-reflow ve majör olumsuz kardiyovasküler olaylar açısından akut miyokart enfarktüsü (ME) hastaların yüksek riskli bir alt grubunu oluşturur. Optimal tedavi stratejisinin belirsiz olduğu bu hasta grubunda, ultra yavaş alteplaz infüzyonu ile ertelenmiş stentleme (ES) stratejisinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Prospektif gözlemsel olarak tasarlanan bu çalışmaya 30 hasta alındı. Akut ME tanısıyla koroner anjiyografi yapıp enfarkt ilişkili arterde (EİA) ÇYTY saptanan ve operatör tarafından ES stratejisinin uygun görüldüğü hastalara, antegrad akımın mevcut olması ve devam eden iskemik semptomların olmaması koşuluyla, yarı doz (50 mg) ultra yavaş (1 mg/sa) alteplaz infüzyonu verildi. Yip ve arkadaşları tarafından tanımlanan kriterlerden en az 2 tanesinin bulunması ÇYTY olarak tanımlandı. Kontrol anjiyografide TIMI trombüs derecesi, lüzum halinde yapılan stentleme sonrası no-reflow gelişimi, ayrıca periprosedürel majör (BARC 3 ve 5) ve minör (BARC 1 ve 2) kanama değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol anjiyografide TIMI derece 0, 1 ya da 2 trombüs görülmesi olarak tanımlanan protokol başarısı 26 (%86,7) hastada mevcuttu. Dört (%13,3) hastada kontrol anjiyografide TIMI derece 3 trombüs görüldü. On beş (%50,0) hastada stentleme ihtiyacı ortadan kalkarken, stentleme yapılan 15 hastanın yalnızca 1 tanesinde no-reflow gelişti. Majör kanama hiçbir hastada görülmezken, 6 (%20,0) hastada minör kanama görüldü.

Sonuç: EİA’da ÇYTY saptanan akut ME hastalarında, antegrad akımın mevcut olması ve devam eden iskemik semptomların olmaması durumunda, yarı doz ultra yavaş alteplaz infüzyonu ile ES stratejisi etkin ve güvenlidir.

Anahtar Sözcükler: Akut Miyokart Enfarktüsü, Alteplaz, Çok Yüksek Trombüs Yükü, Ertelenmiş Stentleme, No-Reflow

ABSTRACT

Objective: Very high thrombus burden (VHTB) constitutes a high risk subgroup of patients with acute myocardial infarction (MI) for distal embolization, no-reflow and major adverse cardiovascular events. We aimed to evaluate the efficacy and safety of a deferred stenting (DS) strategy with ultra slow alteplase infusion in this patient group in whom the optimal treatment strategy is uncertain.

Patients and Method: This prospective observational study included 30 patients. Patients diagnosed with acute MI who underwent coronary angiography and were found to have a VHTB in the infarct related artery (IRA), for whom a DS strategy was deemed appropriate by the operator, were administered a half dose (50 mg) ultra slow (1 mg/h) alteplase infusion, provided that antegrade flow was present and ongoing ischemic symptoms were absent. VHTB was defined as the presence of at least two of the criteria described by Yip et al. On control angiography, TIMI thrombus grade, no-reflow development after stenting if necessary, and periprocedural major (BARC 3 and 5) and minor (BARC 1 and 2) bleeding were evaluated.

Results: Protocol success, defined as TIMI grade 0, 1 or 2 thrombus on control angiography, was present in 26 (86.7%) patients. In four patients (13.3%), TIMI grade 3 thrombus was observed on control angiography. While the need for stenting was eliminated in 15 (50.0%) patients, no-reflow developed in only 1 of 15 patients who underwent stenting. Major bleeding was not observed in any patient, whereas minor bleeding occurred in 6 patients (20.0%).

Conclusion: In acute MI patients with VHTB on IRA, DS strategy with half dose ultra slow alteplase infusion is effective and safe in the presence of antegrade flow and absence of ongoing ischemic symptoms.

Keywords: Acute Myocardial Infarction, Alteplase, Very High Thrombus Burden, Deferred Stenting, No-Reflow

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	ii
ÖZET	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akut Koroner Sendrom ve Miyokart Enfarktüsü.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Tanı ve triyaj.....	2
2.1.2.1. 4 Evrensel miyokart enfarktüsü tanımı	2
2.1.2.2. AKS şüphesiyle gelen hastaya tanısal yaklaşım.....	2
2.1.3. Risk sınıflandırması ve tedavi stratejisi.....	3
2.1.3.1. STEMI ön tanısı konulan hastalar.....	3
2.1.3.1.1. STEMI’de fibrinoliz ve farmakoinvazif strateji	3
2.1.3.1.2. STEMI’de primer perkütan koroner girişim stratejisi	3
2.2. Akut Koroner Sendrom ve Trombüs.....	6
2.2.1. Tanım ve etiyoloji.....	6
2.2.2. Patofizyoloji	7
2.2.3. Planlama	9
2.2.4. Akut fazda antitrombotik tedavi	9
2.2.4.1. Oral antitrombosit tedavisi.....	10
2.2.4.1.1. Oral antitrombosit tedavinin yükleme dozunun zamanlanması.....	12
2.2.4.2. İV antitrombosit tedavisi-GPIIb/IIIa inhibitörleri.....	13
2.2.4.3. Antikoagülan Tedavi	15
2.2.4.4. İntrakoroner fibrinoliz.....	17
2.2.5. Vazodilatörler	20
2.2.6. Erişim yeri	20
2.2.7. Anjiyografik görüntüleme	21
2.2.8. Hedef lezyonu belirleme	22
2.2.9. Damarın tellenmesi	23

2.2.10. İntrakoroner trombüsün yönetimi.....	25
2.2.10.1. Antegrad akım var mı?.....	25
2.2.10.2. Trombüs içinden tel geçişi ve balon anjiyoplasti.....	25
2.2.10.3. Trombüs büyüklüğü.....	26
2.2.10.4. Süregelen iskemi.....	26
2.2.10.5. Sadece antitrombotik tedavi ile tekrar anjiyografi.....	27
2.2.10.6. Trombektomi, filtre veya lazer.....	27
2.2.10.6.1. Trombektomi.....	27
2.2.10.6.2. Trombüs aspirasyonu çalışmaları, sonuçları ve kılavuz önerisi.....	29
2.2.11. Hemen stentleme.....	30
2.2.11.1. AKS’de sorumlu lezyonun mutlaka stentlenmesi gerekir mi?.....	30
2.2.12. Periprosedürel intrakoroner görüntüleme.....	31
2.2.12.1. Stentleme öncesi.....	31
2.2.12.2. Stentleme sonrası.....	31
2.3. Ertelenmiş Stentleme.....	32
2.3.1. Trombüs yükünün sınıflandırılması ve çok yüksek trombüs yükü.....	34
2.3.2. No-reflow fenomeni ve trombüs ilişkisi.....	36
2.3.3. Trombüs yükünün azaltılması ve yeniden görüntüleme.....	39
2.3.3.1. GPIIb/IIIa inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmalar.....	39
2.3.3.2. Fibrinolitikler ve alteplaz çalışmaları.....	41
2.3.3.2.1. Farmakoinvaziv stratejide alteplaz.....	43
2.3.3.2.2. Protez kapak trombüsünde alteplaz.....	44
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	49
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	49
3.1.1. Dahil edilme kriterleri.....	49
3.1.2. Dışlama kriterleri.....	49
3.2. Çalışmanın Amacı.....	50
3.2.1. Primer sonlanım noktası.....	50
3.2.2. Sekonder sonlanım noktası.....	50
3.3. Çalışma Protokolü.....	50
3.3.1. Protokolün özeti.....	50
3.3.2. Koroner anjiyografi öncesi.....	51
3.3.2.1. Tanımlamalar.....	52
3.3.3. Koroner anjiyografi.....	52

3.3.4. Antitrombotik rejim ve alteplazın uygulama protokolü	53
3.3.5. Kontrol koroner anjiyografi ve lüzum halinde yapılan stentleme	54
3.3.5.1. Tanımlamalar	54
3.3.6. Periprocedürel kanama riski ve sınıflandırması	55
3.3.6.1. CRUSADE kanama risk skorlaması	55
3.3.6.2. BARC kanama sınıflandırması	56
3.4. İstatistiksel Analiz.....	57
4. BULGULAR.....	58
4.1. Hastaların Klinik Özellikleri.....	58
4.2. İlk Koroner Anjiyografideki Bazal ve Prosedürel Özellikler	60
4.3. İkinci Koroner Anjiyografideki Bazal ve Prosedürel Özellikler	63
4.4. Fibrinolitik Tedavi Başarısı	65
4.4.1. Protokol başarıları.....	65
4.4.2. Teknik başarı	65
4.4.3. Prosedürel başarı	66
4.5. Olumsuz olaylar ve güvenlik.....	66
5. TARTIŞMA	68
5.1. Trombüs ve No-Reflow	68
5.2. Çok Yüksek Trombüs Yükünün Tanımlanması	70
5.3. Ertelenmiş Stentleme Stratejisi.....	71
5.3.1. ÇYTY olan hastalarda GPIIb/IIIa inhibitörlerinin yetersizliğinin olası mekanizması.....	72
5.3.2. Ertelenmiş stentleme stratejisinde fibrinolitikler.....	73
5.3.3. Ertelenmiş stentleme stratejisinin avantajları ve dezavantajları.....	74
6. SONUÇ	77
7. KAYNAKLAR.....	78
8. EKLER	88
Ek 1. Orijinallik Raporu	88
Ek 2. TİTCK Çalışma Onay Belgesi	89

KISALTMALAR

a2-AP	: alfa2-antiplazmin
ACC/AHA	: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği
ACT	: Aktif pıhtılaşma zamanı
AKS	: Akut koroner sendrom
aPTT	: Aktif parsiyel tromboplastin zamanı
ARC-HBR	: Akademik Araştırma Konsorsiyumu – Yüksek Kanama Riski
AT	: Antitrombin
b.i.d.	: Günde iki kez
cTFC	: Düzeltilmiş TIMI ereve sayısı
YTY	: Çok yüksek trombüs yükü
DM	: Diyabetes mellitus
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ES	: Ertelenmiş stentleme
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
GPIIb/IIIa	: Glikoprotein IIb/IIIa
HDR	: Hedef damar revaskülarizasyonu
HIT	: Heparinin indüklediği trombositopeni
HITS	: Heparinin indüklediği trombositopeni tromboz sendromu
HS	: Hemen stentleme
HT	: Hipertansiyon
İATT	: İkili antitrombosit tedavisi
İD	: İdame dozu
İSS	: İlaç salınımlı stent
İV	: İntravenöz
İVUS	: İnvasküler ultrasonografi
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı

KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KY	: Kalp yetersizliği
LAD	: Sol ön inen arter
LMCA	: Sol ana koroner arter
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MACE	: Majör olumsuz kardiyovasküler olaylar
ME	: Miyokart enfarktüsü
MIMM	: Minimal invaziv mekanik müdahale
MR	: Manyetik rezonans
MVO	: Mikrovasküler obstrüksiyon
NSTE-AKS	: ST segment elevasyonsuz akut koroner sendrom
NSTEMI	: ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü
o.d.	: Günde bir kez
OCT	: Optik koherens tomografi
p-PKG	: Primer perkütan koroner girişim
p.o.	: Ağız yoluyla
P2Y12_i	: P2Y12 inhibitörü
PAİ	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PKG	: Perkütan koroner girişim
PKT	: Protez kapak trombozu
r-PA	: Reteplaz
RCA	: Sağ koroner arter
RDC	: Referans damar çapı
re-ME	: Tekrarlayan miyokart enfarktüsü
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
SC	: Subkütan
SS	: Standart sapma
STE	: ST segment elevasyonu
STEMI	: ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü
SVG	: Safen ven grefti
SVH	: Serebrovasküler hastalık

t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü (alteplaz)
TAFİ	: Trombinle aktifleştirilebilir fibrinoliz inhibitörü
TIMI	: Thrombolysis in Myocardial Infarction
TİTCK	: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TNK	: Tenekteplaz
UFH	: Fraksiyone olmayan heparin
USAP	: Kararsız anjina pectoris
YD	: Yükleme dozu
YTY	: Yüksek trombüs yükü



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Koagülasyon kaskadı	8
Şekil 2. Antitrombotik ilaçların farmakolojik hedefleri	10
Şekil 3. STEMI hastalarında p-PKG öncesi görüntüleme	22
Şekil 4. AKS hastasında intrakoronar trombüsün yönetimi	25
Şekil 5. Hemen stentleme ve ertelenmiş stentlemenin sonuçları	33
Şekil 6. Fibrin spesifik fibrinolitiklerin etki mekanizması ve fibrinoliz inhibitörleri	42
Şekil 7. Çalışma yönteminin algoritması	51
Şekil 8. ÇYTY olan RCA'nın yarı doz ultra yavaş alteplaz ile başarılı yönetimi	55
Şekil 9. Alteplaz öncesi ve sonrası trombüs uzunluğunun karşılaştırmalı grafiği	65

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. AKS’de koroner trombüs yükünü etkileyen faktörler	7
Tablo 2 AKS’de oral P2Y12 inhibitörleri	11
Tablo 3. AKS’de GP IIb/IIIa inhibitörleri	14
Tablo 4. Antikoagölan ilaçların farmakolojik özellikleri	15
Tablo 5. AKS’de antikoagölan rejimi	15
Tablo 6. Fibrin spesifik fibrinolitik ajanlar ve farmakolojik özellikleri	18
Tablo 7. Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları	18
Tablo 8. AKS’de intrakoroner vazodilatör ajanlar ve dozları	20
Tablo 9. TIMI trombüs derecelendirmesi	34
Tablo 10. Yip trombüs sınıflandırması	35
Tablo 11. Modifiye TIMI trombüs sınıflandırması	36
Tablo 12. No-reflow fenomeniyle ilişkili faktörler	36
Tablo 13. TIMI akım derecelendirmesi	38
Tablo 14. MBG derecelendirmesi	38
Tablo 15. ES stratejisinde GPIIb/IIIa inhibitörlerinin kullanıldığı RKÇ’ler .	39
Tablo 16. Farmakoinvaziv stratejide antitrombotik tedavi	43
Tablo 17. Alteplazın uygulanma şekilleri	46
Tablo 18. ES stratejisinde alteplazın kullanıldığı çalışmalar	48
Tablo 19. CRUSADE kanama riski skorlaması	56
Tablo 20. BARC kanama sınıflandırması	56
Tablo 21. Hastaların klinik özellikleri	58
Tablo 22. İlk koroner anjiyografideki bazal ve prosedürel özellikler	61
Tablo 23. İkinci koroner anjiyografideki bazal ve prosedürel özellikler	63
Tablo 24. Primer ve sekonder sonlanım noktaları	67
Tablo 25. Laboratuvar değerlerindeki değişim	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyadaki ölümlerin en sık sebebi kardiyovasküler hastalıklar (KVH), KVH içinde ise akut koroner sendromlardır (AKS) (1).

AKS hastalarında, perkütan koroner girişim (PKG) yoluyla epikardiyal arterde TIMI 3 akım sağlanarak enfarktüsle ilişkili miyokardın optimal reperfüzyonu, günümüzde altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir (2). Ancak yüksek trombüs yükü (YTY) olan vakalar, AKS'lerin komplikasyon riski artmış, yüksek riskli bir alt grubunu oluşturmaktadır. Güçlü antitrombotik tedavilerin mevcut olmasına rağmen, büyük intrakoroner trombüs; distal embolizasyon, yavaş akım, no-reflow (yeniden akım olmaması), stent trombozu, kısa ve uzun vadeli majör olumsuz kardiyovasküler olaylar (MACE) için risk faktörü olmaya devam etmektedir (3-8). İntrakoroner trombüsün yönetimi için optimal strateji belirsizliğini korumaktadır ve bu durumla karşılaşan girişimsel kardiyologlar için zorluk yaratmaktadır (9).

Bu hastalarda antitrombotik tedavinin optimize edilip trombüs yükü azaltıldıktan sonra yapılan 'ertelenmiş stentleme (ES)' stratejisi, birçok çalışma ve meta-analizde 'hemen stentleme (HS)' stratejisine üstün çıkmıştır (10-18). Trombüs yükünün azaltılması amacıyla en sık kullanılan ajan olan glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) inhibitörleri, çok yüksek trombüs yükü (ÇYTY) olan damarlarda yetersiz kalabilmektedir (6, 19-21). Protez kapak trombozunda (PKT) etkin ve güvenli olduğu gösterilen ultra yavaş alteplaz infüzyonu, koroner trombotik lezyonların tedavisinde de sıkça kullanılmaktadır (6, 22, 23).

Çalışmamızda, akut miyokart enfarktüsü (ME) tanısıyla koroner anjiyografi (KAG) yapıp, enfarkt ilişkili arterde (EİA) ÇYTY saptanan ve operatör tarafından ES stratejisinin uygun görüldüğü hastalara, bolus doz uygulamaksızın yarı doz (50 mg) ultra yavaş (1 mg/sa) alteplaz uygulayarak; protokolümüzün trombüs boyutu ve iskemik klinik sonuçlar üzerinden etkinliğini, ayrıca kanama komplikasyonları üzerinden güvenliğini değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Koroner Sendrom ve Miyokart Enfarktüsü

2.1.1. Epidemiyoloji

ACC/AHA'nın (Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği) 2024'te yayımladığı istatistik raporuna göre, tüm dünyada ölümlerin en sık nedeni KVVH'dir. Aynı zamanda gelişen tüm tedavi yöntemlerine rağmen, önemli bir morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. KVVH'nin en yaygın alt tipi olan koroner arter hastalığının (KAH) genellikle ilk klinik ortaya çıkış şekli AKS'dir ve kardiyovasküler (KV) ölümlerin yaklaşık yarısının sebebidir (1).

2.1.2. Tanı ve triyaj

2.1.2.1. 4. Evrensel miyokart enfarktüsü tanımı

En az bir değeri, üst referans sınırının 99. yüzdelik diliminin üzerinde olması şartıyla, bir kardiyak biyobelirteçte (tercihen yüksek hassasiyetli kardiyak troponin T veya I) artış ve/veya azalmanın saptanmasına ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az birisinin olması ME tanısını karşılar (2).

- Miyokart iskemisinin semptomları.
- Yeni iskemik elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri.
- EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişimi.
- Canlı miyokart kaybının veya iskemik etiyolojiyle (vasküler yatak dağılımı) tutarlı, yeni bölgesel duvar hareketi anormalliğinin görüntüleme kanıtı.
- Anjiyografi veya otopside tespit edilen intrakoroner trombüs.

2.1.2.2. AKS şüphesiyle gelen hastaya tanısal yaklaşım

Dinlenme halinde 12 derivasyonlu EKG, AKS şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde birinci basamak tanı aracıdır. EKG'nin, ilk tıbbi temas anında hemen çekilmesi ve 10 dakika içinde hekim tarafından yorumlanması önerilir. İlk EKG'ye dayanarak, AKS şüphesi olan hastalar iki ön tanıya ayrılabilir:

- 1) Akut göğüs ağrısı (veya göğüs ağrısına eşdeğer belirti/semptomlar) ve EKG'de kalıcı ST segment yükselmesi (veya ST segment yükselmesi eşdeğerleri) olan hastalarda ön tanı: ST segment yükselmeli ME (**STEMI**).

- 2) Akut göğüs ağrısı (veya göğüs ağrısına eşdeğer belirti/semptomlar) olan ancak EKG'de kalıcı ST segment yükselmesi (veya ST segment yükselmesi eşdeğerleri) olmayan hastalarda ön tanı: ST segment yükselmesiz AKS (**NSTE-AKS**). Bu hastalarda geçici ST segment yükselmesi, kalıcı ya da geçici ST segment depresyonu veya T dalgası anormallikleri gibi diğer EKG değişiklikleri gözlenebilir. Alternatif olarak EKG normal de olabilir.

Bu kategorideki hastaların çoğunda, kardiyak troponin seviyelerinde tipik bir yükselme ve düşüş görülecek (dördüncü evrensel ME tanımına göre ME kriterlerini karşılayarak), bu da ST segment yükselmesiz ME (**NSTEMI**) olarak nihai tanıyı alacaktır. Diğer bazı hastalarda ise troponin seviyesi 99. persantilin altında kalacak ve bu hastalara da kararsız anjina pectoris (**USAP**) nihai tanısı konacaktır (2).

2.1.3. Risk sınıflandırması ve tedavi stratejisi

2.1.3.1. STEMI ön tanısı konulan hastalar

Bu hastalar acil reperfüzyon tedavisi için sınıflandırılmalıdır. Yani primer perkütan koroner girişim (p-PKG) stratejisi veya tanıdan itibaren 120 dakika içinde p-PKG yapılamıyorsa fibrinoliz tedavisi uygulanmalıdır (2).

2.1.3.1.1. STEMI’de fibrinoliz ve farmakoinvazif strateji

Farmakoinvazif stratejinin bir parçası olarak fibrinoliz tedavisi semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içinde uygulanmalıdır. Semptom başlangıcından itibaren 12 saatten sonra başvuran hastalarda ise her durumda p-PKG fibrinolyze tercih edilmelidir (2).

Fibrinoliz uygulanan hastalarda, eğer fibrinoliz başarısız olursa (yani fibrinolitik uygulamadan sonraki 60-90 dakika içinde $<50\%$ ST segment çözünürlüğü) veya hemodinamik ya da elektriksel instabilite, kötüleşen iskemi veya devam eden göğüs ağrısı varsa kurtarıcı PKG yapılması önerilmektedir. Başarılı fibrinoliz uygulanan hastalar ise erken invazif anjiyografiye yönlendirilmelidir (yani litik bolus enjeksiyonundan itibaren 2-24 saat içinde) (2).

2.1.3.1.2. STEMI’de primer perkütan koroner girişim stratejisi

Semptom başlangıcından itibaren 12 saat içinde başvuran hastalarda rutin acil anjiyografi ve (gerektiğinde) PKG’nin klinik yarar sağladığı açıkça belirlenmiştir.

Ancak semptom başlangıcından itibaren 12 saatten fazla süre geçmiş STEMI hastalarında rutin p-PKG stratejisinin değeri daha az belirgin olarak ortaya konulmuştur (2).

Semptom başlangıcından sonraki 12-48 sa içinde başvuran ve devam eden semptomları olmayan 347 STEMI hastasında yapılan küçük bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ), rutin p-PKG stratejisinin miyokardı kurtarma ve uzun dönem hayatta kalma oranlarını, konservatif tedaviye kıyasla iyileştirdiğini gösterdi (24, 25). Bu gözlem, FAST-MI programından elde edilen üç ulusal gözlemsel çalışmanın verilerinin yakın tarihli bir analiziyle de desteklendi (26-28). Ancak ACC/AHA hastaların fayda göreceği süre sınırını 24 sa olarak belirlemiştir. Bu bilgiler ışığında, gri zonda kalan süredeki rutin p-PKG konusunda, Avrupa Kalp Cemiyetinin (ESC) ve ACC/AHA'nın önerisi şu şekildedir:

- **ESC:** Semptom başlangıcından itibaren 12-48 sa içinde başvuran STEMI hastalarında rutin p-PKG stratejisi düşünülmelidir (2A/B) (2).
- **ACC/AHA:** Semptom başlangıcından itibaren 12-24 sa içinde başvuran stabil STEMI hastalarında, klinik sonuçları iyileştirmek için PKG düşünülmelidir (2A/B-NR) (29).

Ancak ME sonrası 3-28 gün içinde enfarkt ilişkili arterin (EİA) kalıcı tıkanıklığı olan stabil hastalarda yapılan geniş çaplı OAT çalışması, yalnızca tıbbi tedaviye kıyasla, ek olarak yapılan rutin PKG'nin klinik yarar sağlamadığını bildirmiştir (28). Bu hastalar kronik total tıkanıklığı olan hastalar gibi yönetilmelidir (2). Rutin p-PKG'nin önerilmediği süreleri konusundaki ESC ve ACC/AHA'nın önerileri şu şekildedir:

- **ESC:** Semptom başlangıcından 48 saat sonra başvuran ve devam eden iskemik semptomları olmayan STEMI hastalarında tıkanık EİA'nın rutin PKG'si önerilmez (3/A).
- **ACC/AHA:** Semptom başlangıcından itibaren 24 sa geçmiş, asemptomatik ve şiddetli iskemi kanıtı olmayan STEMI hastalarında, total oklüde damara p-PKG önerilmemektedir (3-faydasız/B-R) (29).

2.1.3.2. NSTE-AKS ön tanısı konulan hastalar

Bu hastalar için yatış sırasında risk sınıflandırmasına dayalı invazif bir strateji önerilmektedir. Aşağıdaki çok yüksek risk kriterlerinden birini taşıyan NSTE-AKS hastalarına acil anjiyografi ve gerektiğinde PKG ile acil invazif strateji önerilmektedir (2).

- Hemodinamik instabilite veya kardiyojenik şok.
- Tıbbi tedaviye dirençli tekrarlayan veya devam eden göğüs ağrısı.
- Devam eden miyokart iskemisine bağlı olduğu düşünülen akut kalp yetmezliği.
- Başvuru sonrası hayatı tehdit eden aritmiler veya kardiyak arrest.
- Mekanik komplikasyonlar.
- İskemiye işaret eden tekrarlayan dinamik EKG değişiklikleri (özellikle aralıklı ST segment yükselmesi).

Aşağıdaki yüksek risk kriterlerinden birini taşıyan NSTE-AKS hastalarına ise hastanede yatış sırasında erken invazif strateji (yani 24 saat içinde) düşünülmesi önerilmektedir (2).

- ESC'nin yüksek duyarlıklı troponin algoritmalarına göre doğrulanmış NSTEMI tanısı.
- Dinamik ST segment veya T dalgası değişiklikleri.
- Geçici ST segment yükselmesi.
- GRACE risk skoru >140.

Çok yüksek veya yüksek risk kriterlerini karşılamayan hastalar için (genellikle NSTE-AKS klinik şüphesi bulunan ama troponin yükselmesi olmayan veya ME kriterlerini karşılamayan ama troponin yüksekliği olan hastalar) uygulanacak strateji, klinik şüphe derecesine göre planlanmalıdır. USAP için yüksek şüphe taşıyan hastalar için hastanede yatış sırasında invazif strateji önerilirken, düşük şüphe taşıyan hastalar için seçici invazif yaklaşım önerilmektedir (2).

2.2. Akut Koroner Sendrom ve Trombüs

AKS hastalarında PKG, günümüzde standart tedavi olarak kabul edilmektedir (2). Ancak YTY olan vakalar komplikasyon riski artmış, yüksek riskli bir alt grubu oluşturmaktadır. Güçlü antitrombotik tedavilerin mevcut olmasına rağmen, intrakoroner trombüs; distal embolizasyon, yavaş akım, no-reflow, stent trombozu, kısa ve uzun vadeli MACE için risk faktörü olmaya devam etmektedir (3, 4). İntrakoroner trombüsün yönetimi için optimal strateji belirsizliğini korumaktadır ve bu durumla karşılaşan girişimsel kardiyologlar için zorluk yaratmaktadır (9).

2.2.1. Tanım ve etiyoloji

AKS, genellikle aterosklerotik risk faktörleri zemininde, plak rüptürü ve plaktan trombojenik bileşenlerin salınmasının ardından trombüs oluşumu ile karakterize aterosklerotik sürecin sonucunda meydana gelir (5, 6). STEMI ile başvuran hastaların %91,6'sında anjiyografik olarak EİA'da tromboze lezyon görülebilmektedir. Belirgin intrakoroner trombüs (TIMI derece ≥ 2) ise, STEMI hastalarının %70'inde (7), tüm AKS hastalarının %16,4'ünde bildirilmiştir (3).

Ayrıca kateterizasyon ve anjiyografi, balon anjiyoplasti, stent implantasyonu ya da intravasküler ultrasonografi (İVUS) sırasında yapılan koroner manipülasyonlara bağlı iyatrojenik olarak da ortaya çıkabilir (5). Öte yandan aterosklerozun olmamasına rağmen, özellikle genç hastalarda spontan koroner trombüs vakaları da bildirilmiştir (6). Literatüre göre trombotik koroner arter tıkanıklıklarının diğer önemli nedenleri arasında koroner arter embolisi, koroner arter ektazisi, hiperkoagülabilité durumu, kokain kullanımı, aort diseksiyonu, hematolojik veya malign bozukluklar, vaskülit ve vazospazm bulunmaktadır (5, 6).

Sağ koroner arter (RCA), muhtemelen daha az dallanma noktasıyla ilişkili olarak trombüsün proksimal yayılımı nedeniyle, daha fazla trombüs yüküne sahip olma eğilimindedir (3, 8, 30). Özellikle sol ana koroner arter (LMCA) veya sol ön inen arterde (LAD) oluşan masif trombüs genellikle kardiyojenik şok, akut akciğer ödemi, kardiyak arrest, malign aritmiler veya ani kardiyak ölümle sonuçlanır (5, 6, 9).

Safen ven greft (SVG) hastalığı için PKG, distal embolizasyon, no-reflow ve daha yüksek periprosedürel ME oranı açısından, doğal (nativ) koroner arterlere yapılan müdahalelere göre daha kötü sonuçlar verir. Bu büyük baypas damarları (özellikle

trombüs içeren eski greftler), müdahale sırasında kötü sonuçlara katkıda bulunabilecek aterosklerotik yük geliştirme eğilimindedir (4).

AKS sırasında trombüs yükü hastaya, lezyona, hastalığa veya PKG ile ilgili çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir (Tablo 1) (3).

Tablo 1. AKS’de koroner trombüs yükünü etkileyen faktörler

Kategori	Faktör
Hasta ilişkili	Hiperkoagülabilité, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, vaskülit, hiperhomosisteinemi ve lökositoz Sigara içme ve madde bağımlılığı (kokain ve metamfetamin) Erkek cinsiyet
Lezyon ilişkili	Akut plak rüptürü ve kompleks morfoloji
Damar ilişkili	Yavaş koroner akım (slow flow) Morfoloji: büyük arter (>4 mm), ektazi, anevrizma, SVG, RCA
MI ilişkili	Geç başvuru (>12 saat) Devam eden iskemi ile Q dalgalı ME Kardiyojenik şok Başarısız fibrinoliz
PKG ilişkili	Kılavuz tel, balon veya stent ile trombüs oluşumunun tetiklenmesi Antitrombotik tedavinin yetersiz optimizasyonu Heparin kaynaklı trombositopeni (HIT)

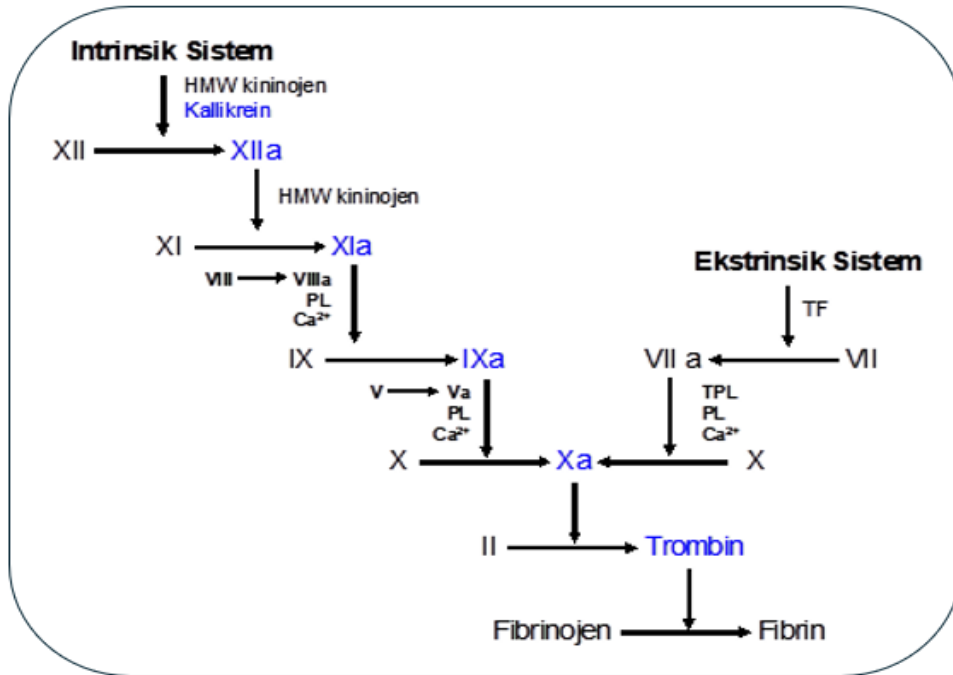
AKS, akut koroner sendrom; MI, miyokart enfarktüsü; PKG, perkütan koroner girişim; RCA, sağ koroner arter; SVG, safen ven grefti. Kaynak: Kumar ve ark. (3).

2.2.2. Patofizyoloji

Aterosklerotik plağın rüptürü veya erozyonu trombüs oluşumuna yol açarak AKS’ye yol açar. Vakaların yaklaşık %70’inde, akut koroner tromboz rüptüre aterosklerotik bir plak sonrasında oluşur ve kalan %30’unda ise plak erozyonu akut trombüs oluşumunun sebebidir. Erozyona veya rüptüre yatkın plakların çoğunda ince bir fibrotik başlık ve lipidle dolu büyük bir çekirdek bulunur. Bu çekirdekte, yoğun bir şekilde lipid dolu makrofajlar (köpük hücreler) bulunur. Plağın omuz bölgesi, plak bozulması için en zayıf noktadır. Trombüs oluşumu, intrinsek ve ekstrinsek olmak üzere iki ana koagülasyon yolunun aktivasyonu ile gerçekleşir ve bu yollar, fibrin oluşturmak için ortak bir nihai yolla birleşir (Şekil 1). Fibrin yapısı, hemostatik tıkaçı daha da stabilize

etmek için organize olan trombositlerin ve dolaşımdaki diğer hücrelerin birikmesini destekler (3, 4).

Aterosklerotik bir plağın erozyonu, trombojenik subendotelyal matriksin dolaşımdaki trombositlere maruz kalmasına yol açarak, trombositlerin yapışmasını (adhezyonu), agregasyonunu ve beyaz trombüs oluşumunu başlatır. Arteriyel yaralanma bölgesinden doku faktörünün (TF) serbest bırakılması, fibrinojeni fibrine dönüştüren trombinin oluşumuna yol açan ekstrinsik koagülasyon kaskadını aktive eder. Ekstrinsik yol verimsizdir, az miktarda trombin üretir ancak bu trombin, faktör V ve VIII'in aktivasyonunu destekleyerek intrinsik koagülasyon yolu ile trombin üretimini artırır. Bu amplifikasyon aşamasında, trombinin daha verimli üretimi, fibrin yapısını güçlendirerek pıhtıyı sağlamlaştırır. Bu süreç trombositler, eritrositler, inflamatuvar hücreler ve fibrin açısından zengin olan kırmızı trombüs oluşumuna yol açar. Böylece trombüs giderek bozulması daha da zor bir hale gelir (3, 4). Aktive olan trombositlere ek olarak serotonin ve diğer güçlü vazokonstriktörler; adenosin difosfat (ADP), tromboksan A2, oksijen türevi serbest radikaller, endotelin ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi agregasyon ajanlarını serbest bırakır. Böylece trombüs giderek büyümeye devam eder (3).



Şekil 1. Koagülasyon kaskadı.

HMW, yüksek molekül ağırlıklı; PL, fosfolipitler; TF, doku faktörü; TPL, tromboplastin. Maviyle yazılanlar koagülasyon faktörlerinin aktif hallerini temsil etmektedir.

2.2.3. Planlama

STEMI hastalarında enfarktüs boyutunu en aza indirmek ve mortaliteyi azaltmak için acil reperfüzyon gerektiği göz önüne alındığında, planlama için genellikle sınırlı zaman vardır. Yine de temel planlama bileşenleri önemlidir. Önceden yapılan revaskülarizasyon işlemlerinin (örn. daha önce stentleme öyküsü olan STEMI hastalarında stent trombozu olabilir, koroner baypas öyküsü olan hastalarda baypas damar anatomisinin bilinmesi tanısal anjiyografiyi hızlandırabilir), kalp fonksiyonlarının (örn. önceden düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) olan AKS hastalarında kardiyojenik şok gelişme riski daha yüksektir), mevcut komorbiditelerin (örn. böbrek yetmezliği, diyabet, gelecekte yapılması gereken ameliyatlara vb.) ve hastaya verilen ilaçların bilgisi gereklidir (9).

2.2.4. Akut fazda antitrombotik tedavi

AKS'lerin trombotik lezyonlarını tedavi etmek için güçlü antitrombotik ilaçların (hem antitrombosit hem de antikoagülan) erken uygulanması kritik öneme sahiptir. ESC kılavuzu tarafından özetlenen AKS'de antitrombotik ilaçların farmakolojik hedefleri (Şekil 2) aşağıda gösterilmiştir (2).

(%6,9'a karşı %9,3, P=0,006) ve kanama komplikasyonlarında artış izlenmedi (%4,8'a karşı %5,4, P=0,46) (33). Bu nedenle, ESC PKG'ye yönlendirilen AKS hastalarında prasugrelın tikagrelora tercih edilmesini önermektedir (2A/B) (2). İkili antitrombotik tedavisi (İATT) koroner trombüsü olan AKS hastalarında daha da önem arz etmektedir. Daha az etkili ve daha değişken trombotik inhibisyonu ile karakterize klopidoğrel, yalnızca prasugrel veya tikagrelor kontrendike olduğunda, erişilemediğinde veya ≥ 1 majör veya ≥ 2 minör Akademik Araştırma Konsorsiyumu-Yüksek Kanama Riski (ARC-HBR) kriteri bulunması gibi kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda kullanılmalıdır. Ayrıca yaşlı hastalarda da (≥ 70 yaş) klopidoğrel kullanımı düşünülebilir. PKG sırasında oral P2Y₁₂ ile önceden tedavi edilmeyen, entübe edilmiş veya oral ilaç alamayan hastalarda ise kangrelor gibi intravenöz (İV) P2Y₁₂ düşünülmelidir (2, 3, 9). Tablo 2, mevcut oral P2Y₁₂ ilaçların farmakolojisini ve dozlarını özetlemektedir (2).

Tablo 2. AKS'de oral P2Y₁₂ inhibitörleri

Klopidoğrel

Ön ilaçtır ve geri dönüşümsüz reseptör blokajı yapar.

300–600 mg YD, ardından 75 mg o.d. İD. KBH'de doz ayarlanması gerekmez.

Etki başlangıç süresi: 2-8 sa

Fibrinolizde: 300 mg YD (>75 yaş hastalar için 75 mg).

Tikagrelor

Ön ilaç değildir ve geri dönüşümlü reseptör blokajı yapar.

180 mg YD, ardından 90 mg b.i.d. İD. KBH'de doz ayarlanması gerekmez.

Etki başlangıç süresi: 30 dk-4 sa

KE: Daha önce hemorajik inme geçirmiş olmak.

Prasugrel

Ön ilaçtır ve geri dönüşümsüz reseptör blokajı yapar.

60 mg YD, ardından 10 mg o.d. İD. <60 kg hastalarda 5 mg o.d. İD önerilir. ≥ 75 yaşındaki hastalarda dikkatli olunmalı, tedavi gerekli görülürse 5 mg o.d. İD kullanılmalıdır. KBH'de doz ayarlanması gerekmez.

Etki başlangıç süresi: 30 dk-4 sa

KE: Daha önce hemorajik veya iskemik inme geçirmiş olmak.

ACT, aktif pıhtılaşma zamanı; AKS, akut koroner sendrom; aPTT, aktif parsiyel tromboplastin zamanı; b.i.d., günde iki kez; İD, idame dozu; KBH, kronik böbrek hastalığı; KE, kontrendikasyon; o.d., günde bir kez; YD, yükleme dozu. Kaynak: 2023 ESC AKS Kılavuzu (2).

2.2.4.1.1. Oral antitrombosit tedavinin yükleme dozunun zamanlanması

Ön tedavi genellikle bir P2Y12i olan antitrombosit ilacın KAG'den önce ve dolayısıyla koroner anatomi bilinmeden verildiği bir stratejiyi ifade eder. AKS ortamında ön tedavi ile potansiyel bir fayda hipotezi öne sürülmüş olsa da P2Y12i ile rutin bir ön tedavi stratejisini destekleyen büyük ölçekli RKÇ'ler eksiktir (2).

a) STEMI hastalarında P2Y12i ön tedavisi

ATLANTIC çalışması, STEMI tanısı ile p-PKG yapılan hastalarda P2Y12i'nin farklı zamanlarda başlatılmasının etkinlik ve güvenliğini test eden tek RKÇ'dir. Bu çalışmada hastalar, p-PKG merkezine nakil sırasında veya anjiyografi öncesinde hemen tikagrelor YD alacak şekilde randomize edildi. İki tedavi stratejisi arasındaki medyan zaman farkı 31 dakikaydı. Ön tedavi stratejisi ile ST elevasyonu çözünürlüğü veya sonuç TIMI akımında anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta majör ve minör kanama oranları aynıydı (34, 35). Bu sonuçları, SWEDHEART kayıtlarından elde edilen, STEMI hastalarındaki gerçek yaşam verileri de desteklemekteydi. Prasugrel ön tedavisi ise STEMI hastalarında doğrudan araştırılmamıştır (2).

b) NSTEMI hastalarında P2Y12i ön tedavisi

ACCOAST çalışması, prasugrel ön tedavisinin iskemik sonuçlar açısından bir yarar sağlamadığı gibi, kanama riskini de önemli ölçüde artırdığını gösterdi. Bu çalışmada, ön tedavi grubunda ilk YD ile koroner anjiyografinin başlaması arasındaki medyan süre 4,4 saat idi (36). ISAR-REACT 5 çalışmasında, rutin ön tedavi ile uygulanan tikagrelor stratejisinin, anjiyografi esnasında uygulanan prasugrel stratejisine göre daha düşük etkili olduğu gösterildi (33). DUBIUS çalışması da bu soruyu ele alarak başladı ancak anlamlı bir fark ortaya koymadığı için erken sonlandırıldı (2).

Güncel veriler ışığında ESC'nin P2Y12i ön tedavisi ile ilgili önerileri aşağıdaki şekilde özetlenebilir (2):

- p-PKG planlanan STEMI tanısı konulmuş hastalarda bir P2Y12i ile ön tedavi düşünülebilir (2B/B).
- NSTEMI tanısı konulmuş hastalarda, erken invaziv strateji planlanıyorsa (<24 sa) koroner anatomi bilinmeden P2Y12i ile rutin ön tedavi önerilmez (3/A).

- NSTEMI tanısı konulmuş ve invaziv anjiyografi için beklenen bir gecikme (>24 sa) olan hastalarda, kanama riskine göre P2Y12_i ile ön tedavi düşünülebilir (2B/C).
- P2Y12_i ön tedavisi almamış olan ve PKG'ye yönlendirilen tüm AKS hastalarında, PKG sırasında YD önerilmektedir (1/A).

2.2.4.2. İV antitrombosit tedavisi-GPIIb/IIIa inhibitörleri

GPIIb/IIIa inhibitörleri, GPIIb/IIIa reseptör bağlanması için von willebrand faktör (vWF) ve fibrinojen ile rekabet ederek trombosit agregasyonunun son yolunu engeller. Bu ajanlar tüm agonistlere karşı trombosit yanıtını hızlı ve güçlü bir şekilde inhibe eder, bu nedenle P2Y12_i'den daha güçlü antiagreganlardır. Mevcut İV GPIIb/IIIa inhibitörlerinin farmakolojik özellikleri tablo 3'te açıklanmıştır (2, 3).

AKS hastalarında PKG yapılsa dahi GPIIb/IIIa inhibitörlerinin rutin kullanımının ek bir fayda sağladığına dair güçlü bir kanıt yoktur, aksine kanama komplikasyonlarını artırdıkları gösterilmiştir (2, 37).

GPIIb/IIIa inhibitörlerinin anjiyografik olarak kanıtlanmış trombüsü eritmede ve TIMI akışını sağlamada etkili olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (3). Ancak bazı çalışmalarda, majör iskemik olayların oranında azalma gözlemlenmiş olsa da HS yapılanlarda TIMI 3 akım elde edilme oranını anlamlı ölçüde artırmadığı izlenmiştir (38, 39). Hatta YTY olan hastalarda, no-reflowu önleyemediği ve klinik sonuçları değiştirmediği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (19, 40). Bu bulgular, GPIIb/IIIa inhibitörlerinin tromboze lezyonlarda faydalı yönleri olmasına rağmen, YTY olan hastalarda sınırlı etkisi olduğunu vurgulamaktadır (8, 19). Bu tedavinin henüz geniş çaplı RKÇ'ler ile desteklenmediği de bilinmelidir (2, 41). GPIIb/IIIa inhibitörlerinin AKS hastalarında kullanımı konusunda ESC önerileri şunlardır (2):

- AKS hastalarında GPIIb/IIIa inhibitörlerinin rutin kullanımı önerilmemektedir (3/A).
- PKG sırasında no-reflow veya trombotik bir komplikasyon kanıtı varsa kurtarma tedavisi amacıyla GPIIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımı düşünülmelidir (2A/C).

Ayrıca diğer kullanım alanı, PKG sırasında oral P2Y₁₂ ile önceden tedavi edilmeyen, entübe edilmiş veya oral ilaç alamayan hastalardır (2, 3, 41).

Tablo 3. AKS’de GPIIb/IIIa inhibitörleri

Absiksimab

Plazma yarı ömrü: 10-30 dk

Trombosit fonksiyonlarının düzelmesi: yavaş (24-48 sa)

Trombositopeni riski: yüksek (%5)

PKG dozu: 250 µg/kg İV bolus, ardından 12 saate kadar 0,125 µg/kg/dk infüzyon.

Böbrek yetmezliğinde: Doz ayarlaması gerekmez.

KE: Geçirilmiş ICH, 30 gün içinde geçirilmiş iskemik inme, fibrinoliz veya trombosit sayısı <100.000/mm³

Eptifibatid

Plazma yarı ömrü: 2-3 sa

Trombosit fonksiyonlarının düzelmesi: hızlı (4 sa)

Trombositopeni riski: düşük (%1)

PKG dozu: 180 µg/kg İV çift bolus (10 dk arayla), ardından 18 saate kadar 2 µg/kg/dk infüzyon.

Böbrek yetmezliğinde: GFR 30-50 mL/dk için: İlk YD 180 µg/kg İV bolus (22,6 mg’a kadar); İD, 1 µg/kg/dk (7,5 mg/sa’e kadar). İkinci YD (eğer PKG varsa), 180 µg/kg İV bolus (22,6 mg’a kadar. İlk bolustan 10 dk sonra uygulanmalıdır).

KE: Son dönem böbrek yetmezliği (GFR <15), geçirilmiş ICH, 30 gün içinde geçirilmiş iskemik inme, fibrinoliz veya trombosit sayısı <100.000/mm³

Tirofiban

Plazma yarı ömrü: 2 sa

Trombosit fonksiyonlarının düzelmesi: hızlı (4-8 sa)

Trombositopeni riski: düşük (%1)

PKG dozu: 3 dk’da 25 µg/kg İV bolus, ardından 18 saate kadar 0,15 µg/kg/dk infüzyon.

Böbrek yetmezliğinde: GFR ≤60 mL/dk için 5 dakika boyunca 25 µg/kg İV bolus, ardından 18 saate kadar devam eden 0,075 µg/kg/dk idame infüzyonu.

KE: Geçirilmiş ICH, 30 gün içinde geçirilmiş iskemik inme, fibrinoliz veya trombosit sayısı <100.000/mm³

AKS, akut koroner sendrom; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; GP, glikoprotein; ICH, intraserebral hemoraji; İV, intravenöz; KE, kontrendikasyon; PKG, perkütan koroner girişim. Kaynak: 2023 ESC AKS Kılavuzu (2)

2.2.4.3. Antikoagölan Tedavi

Antikoagölasyon AKS hastalarında başlangıç tedavisinde, invaziv stratejide işlem öncesinde ve tedavi sürecinde antitrombotik rejimin önemli bir bileşenidir. Bu nedenle tanı anında tüm AKS hastalarına parenteral antikoagölasyon önerilmektedir. Aşağıda AKS’de kullanılan antikoagölan ilaçların farmakolojisi (Tablo 4) ve doz rejimleri (Tablo 5) hakkında genel bilgiler sunulmuştur (2-4, 9, 42).

Tablo 4. Antikoagölan ilaçların farmakolojik özellikleri

	UFH	Enoksaparin	Bivaliridin	Fondaparinux
Faktör Xa:IIa inh.	1:1	3-4:1	Sadece IIa	Sadece Xa
Etki	Dolaylı	Dolaylı	Direkt	Dolaylı
Mekanizma	AT3 inh.	AT3 inh.	Trombin inh.	AT3 inh.
Fibrin inh.	Yok	Yok	Var	Yok
Yarı ömrü	30-90 dk	4 sa	25 dk	17 sa
Renal klirensi	Yok	Var	Kısmen	Var
HIT •	%3-5	%1	Yok	%0,2
Protamine yanıt	Evet	Kısmen	Yok	Yok

AT3, Antitrombin 3; HIT, Heparinin indüklediği trombositopeni; HITTS, Heparinin indüklediği trombositopeni ve tromboz sendromu; İn, inhibisyon. • Bunların %20-50’sinde HITTS gelişme riski vardır. Kaynak: Opie L.H., Drugs for the Heart, 8st (42)

Tablo 5. AKS’de antikoagölan rejimi

UFH (Fraksiyone Olmayan Heparin)

Başlangıç tedavisi: 70-100 U/kg İV bolus, ardından infüzyon (hedef aPTT 60-80 sn)

PKG sırasında: Eğer GPI veya kangrelor kullanılıyorsa 50-70 U/kg İV bolus (hedef ACT 200-250 sn), bu ajanlar kullanılmıyorsa 70-100 U/kg İV bolus (hedef ACT 300-350 sn)

Enoksaparin (DMAH, Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin)

Başlangıç tedavisi: En az 2 gün boyunca 1 mg/kg b.i.d. SC

GFR <30 ml/dk ise: 1 mg/kg o.d. SC

PKG sırasında: Enoksaparinin son dozu balon şişirilmesinden önceki 8 sa içinde verildiyse ek doza gerek yoktur. 8 sa’ten fazla geçmişse 0,3 mg/kg İV ek bolus yapılmalıdır. İlk defa yapılacaksa 0,5mg/kg İV bolus uygulanmalıdır.

Bivalirudin •

Primer PKG sırasında: 0,75 mg/kg İV bolus, ardından işlemde sonra 4 saat boyunca 1,75 mg/kg/sa İV infüzyon.

GFR <30 mL/dk ise: İdame infüzyonu 1 mg/kg/sa’e düşürülmelidir.

Fondaparinux ►

Başlangıç tedavisi: 2,5 mg/gün SC

PKG sırasında: Tek bir UFH bolusu önerilir. ♦

GFR <20 mL/dk ise: Önerilmez.

ACT, aktif pıhtılaşma zamanı; AKS, akut koroner sendrom; aPTT, aktif parsiyel tromboplastin zamanı; b.i.d., bis in die (günde iki kez); GFR, glomerüler filtrasyon hızı; GPI, glikoprotein inhibitörü; İV, intravenöz; PKG, perkütan koroner girişim; SC, subkutan. • NSTEMI'de veri yetersizliği nedeniyle ESC önerisi bulunmamaktadır. ► OASIS-6 çalışmasının sonucuna göre STEMI'de önerilmemektedir (43). ♦ Kateter trombüsü riski nedeniyle. Kaynak: 2023 ESC AKS Kılavuzu (2)

Genel olarak, AKS hastalarında antikoagülanlar arasında geçişten (switch) kaçınılmalıdır (özellikle UFH ile DMAH arasında), ancak fondaparinuxs tedavisi gören bir NSTEMI hastasının PKG'ye geçmesi durumunda, kateter trombüsü riski nedeniyle yapılan ek UFH bolusu buna istisnadır (44). Antikoagülanlar genellikle PKG sonrası kesilmelidir, ancak trombüs oluşumuyla ilişkili LV anevrizmasının varlığı, antikoagülasyon gerektiren AF veya trombotik komplikasyon (örn. rezidü trombüs varlığı vb.) gibi özel klinik durumlar istisnadır. STEMI hastalarında PKG sonrası bivalirudin kullanıldığında, devamında tam doz infüzyon önerilmektedir (2).

a) Primer PKG uygulanan STEMI hastalarında antikoagülasyon

UFH p-PKG yapılacak STEMI hastalarında risk/fayda oranı gözetilerek standart bakım olarak kabul edilmiştir (2, 9, 45). Bu hastalarda antikoagülasyon invazif işlem sırasında uygulanmalıdır. Primer PKG stratejisi uygulanan hastalarda daha erken bir zamanda antikoagülasyon uygulamasının yararına ilişkin yüksek kaliteli kanıt bulunmamaktadır (2). UFH'ye alternatif olarak düşünülmesi gereken seçenekler arasında enoksaparin ve bivalirudin bulunmaktadır (2, 45). Heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) öyküsü olan AKS hastalarında UFH'ye alternatif olarak bivalirudin önerilmekte, enoksaparin önerilmemektedir. OASIS-6 çalışmasının sonucuna dayanarak, kateter trombüsü riski nedeniyle, p-PKG yapılacak STEMI hastalarında fondaparinuxs önerilmemektedir (2, 43).

b) Anjiyografi ve gerekirse PKG uygulanan NSTEMI hastalarında antikoagülasyon:

NSTEMI tanısı konulmuş, hemen veya erken (yani tanıdan itibaren <24 saat) invazif anjiyografi ve gerektiğinde PKG uygulanması öngörülen hastalarda, tanı anında parenteral antikoagülasyon önerilir. UFH tercih edilen antikoagülan olarak

kabul edilmiştir. Ancak NSTEMI veya PKG yapılması planlanan stabil hastalarda UFH ile enoksaparinin karşılaştırıldığı çalışmaların bir meta-analizinde, mortalite ve majör kanama oranları her iki ajan arasında farklı bulunmamıştır (46). Bu nedenle, enoksaparin bu hastalarda (özellikle pıhtılaşma zamanı takibinin karmaşık olabileceği durumlarda) UFH'ye alternatif olarak düşünülmelidir (2, 3, 9).

Erken invazif anjiyografi (tanıdan itibaren 24 sa içinde) yapılmayan NSTEMI hastalarında, yalnızca farmakolojik tedaviden oluşan uzatılmış bir başlangıç tedavi aşaması olacaktır. Bu hastalarda, OASIS-5 çalışmasında enoksaparin ile karşılaştırıldığında daha olumlu sonuçlar gösteren fondaparinuxun tercih edilmesi önerilmektedir (47). Fondaparinux kullanıldığında, kılavuz kateterde trombus görülme riski bulunduğundan, hasta PKG'ye geçerse tam doz bir UFH bolusu verilmelidir. Ayrıca koroner anjiyografi beklenirken SC enoksaparin kullanılan NSTEMI hastalarında, PKG sırasında İV enoksaparin düşünülmelidir (2, 4).

Güncel veriler ışığında, ESC'nin AKS hastalarındaki antikoagülasyon önerileri şöyle özetlenebilir (2):

- Primer PKG uygulanacak STEMI hastalarında parenteral antikoagülasyon önerilir ve UFH şu anda tercih edilen antikoagülan seçeneğidir (1/A). Bu hastalarda UFH'ye alternatif olarak enoksaparin ve bivalirudin düşünülmelidir (2A/A), ancak fondaparinux önerilmez (3/B) (2, 3, 43, 45).
- NSTEMI hastalarında parenteral antikoagülasyon önerilir. Hemen veya erken anjiyografi ($\pm$ gerektiğinde PKG) uygulanacak NSTEMI hastalarında UFH önerilmekle birlikte (1/A), enoksaparin UFH'ye alternatif olarak düşünülmelidir (2A/B). Erken anjiyografi planlanmayan NSTEMI hastalarında, fondaparinux (PKG sırasında UFH bolusu ile) enoksaparin yerine önerilir (1/B) (2, 46, 47).

2.2.4.4. İntrakoroner fibrinolitik

Fibrinolitik ajanlar plazminojeni; fibrinojeni ve fibrini parçalayarak trombusu eriten doğal bir fibrinolitik ajan olan plazmine dönüştürerek çalışan serin proteazlardır (2, 42). ESC kılavuzu farmakoinvaziv stratejide, kontrendikasyon bulunmayan

hastalarda, fibrinolitik ajan tercihi olarak fibrin spesifik özelliği olanları önermektedir (1/B) (Tablo 6 ve 7).

Tablo 6. Fibrin spesifik fibrinolitik ajanlar ve farmakolojik özellikleri

Farmakolojik Özellik	Alteplaz (tPA)	Reteplaz (rPA)	Tenekteplaz (TNK)
Fibrin Spesifitesi	++	+	+++
Fibrinojen yıkımı	++	+	+++
Plazminojenle bağ	Doğrudan	Doğrudan	Doğrudan
Bolus uygulama	Yok	Var	Var
Yarı ömür (dk)	<5	13-16	20

Kaynak: Opie L.H., Drugs for the Heart, 8st (42).

Tablo 7. Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları

Mutlak Kontrendikasyonlar

- Daha önce geçirilmiş intrakraniyal kanama veya herhangi bir zamanda kaynağı bilinmeyen inme.
- Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme.
- Merkezi sinir sistemi hasarı, neoplazm veya arteriovenöz malformasyon.
- Son bir ay içinde geçirilmiş majör travma/cerrahi/kafa travması.
- Son bir ay içinde gastrointestinal kanama.
- Bilinen bir kanama bozukluğu (menstrüel kanama hariç).
- Aort diseksiyonu.
- Son 24 saat içinde kompresyon yapılamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon).

Görece Kontrendikasyonlar

- Son 6 ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak (GİA).
- Oral antikoagülan tedavi.
- Gebelik veya doğum sonrası 1 hafta içinde olma durumu.
- Refrakter hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg).
- İleri evre karaciğer hastalığı.
- Enfektif endokardit.
- Aktif peptik ülser.
- Uzamış veya travmatik resüsitasyon.

Kaynak: 2023 ESC AKS Kılavuzu (2)

P-PKG esnasında destekleyici ek antitrombotik tedavi olarak fibrinolitiklerin intrakoroner düşük doz uygulamasının değerlendirildiği küçük çaplı çalışmalar, YTY'ye sahip STEMI hastalarında ve trombüs aspirasyonunun başarısız olduğu durumlarda umut verici sonuçlar göstermiş; majör kanama olmaksızın trombüs yükünü azaltarak miyokardiyal reperfüzyonu iyileştirmiştir (48, 49). Ayrıca fibrinolitik ajanların intrakoroner uygulamasıyla, trombüs bölgesinde daha yüksek ilaç konsantrasyonu elde edilerek daha etkili bir fibrinoliz sağlanabileceği düşünülmüş. (48, 50).

İntrakoroner fibrinolizin ilk RKÇ'si, EİA'da büyük trombüs varlığı kanıtlanmış STEMI tanılı hastaların, trombüs aspirasyonu öncesi intrakoroner 200.000 U ürokinaz (n=51) veya salin solüsyonu (n=51) alması için rastgele olarak atandığı DISSOLUTION çalışmasıdır. Ürokinazın intrakoroner kullanımının, majör kanamada anlamlı artış izlenmeden anlamlı olarak daha fazla TIMI 3 akım, miyokardiyal blush derecesi (MBG), STE çözünürlüğü ve daha düşük düzeltilmiş TIMI çerçeve sayısı (cTFC) ile ilişkili olduğu görüldü (51). Buna karşılık, bugüne kadar yapılmış en kapsamlı RKÇ olan, STEMI tanılı 440 hastayı (TIMI akım ≤ 2 ve TIMI trombüs ≥ 2) içeren T-TIME çalışmasından çıkan sonuçlar DISSOLUTION çalışmasının sonuçlarıyla tutarlı değildi. P-PKG sırasında düşük doz intrakoroner alteplaz (10 mg veya 20 mg) verilen hastalarda, 2. ve 7. günde kontrastlı kardiyak manyetik rezonans (MR) ile değerlendirilen mikrovasküler obstrüksiyon (MVO) miktarı, plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde azalmadı. Gruplar arasında MACE açısından da anlamlı fark bulunmadı (52). Ayrıca Xiao ve ark.'nın YTY'ye sahip STEMI hastalarında, trombüs aspirasyonu ve intrakoroner fibrinolizin (10-20 mg proürokinaz) trombüs yükü üzerindeki etkinliğini ve güvenliğini değerlendirdikleri çalışmada; trombüs derecesi, cTFC, MBG 3 oranı ve IMR aspirasyon grubuna kıyasla fibrinoliz grubunda anlamlı derecede daha iyi izlendi ($p < 0.05$). Uzun süreli takipte (12 ay) ise fibrinoliz grubunun, daha az MACE yaşadığı ve kardiyak fonksiyonların daha iyi olduğu gözlemlendi. Bu çalışmada aspirasyona kıyasla intrakoroner fibrinolizin, miyokardın mikrovasküler perfüzyonunu iyileştirmede daha faydalı olduğu sonucu çıkartıldı (53). STEMI hastalarında, düşük doz fibrinolitik tedavinin p-PKG ile birleştirilmesine dayalı 13 çalışmanın bir meta-analizi, bu stratejinin majör kanama riskini arttırmadan trombüs yükünü azaltmada etkin ve güvenli olduğunu, kısa ve uzun dönem sonuçları

iyileştirebileceğini desteklemektedir (50). Ancak ESC ve ACC/AHA kılavuzlarında, fibrinolitiklerin bu stratejide intrakoronar kullanımı için tatmin edici yeterli kanıt bulunmaması nedeniyle öneri bulunmamaktadır.

2.2.5. Vazodilatörler

P-PKG esnasında YTY olan hastalarda, distal embolizasyon ve no-reflow riskini azaltmak veya gelişikten sonra düzeltmek için birçok vazodilatör intrakoronar olarak uygulanabilmektedir. Tablo 6’da bu ajanların uygulama dozları gösterilmiştir. Bu ajanlar şu şekilde sınıflandırılır (3, 54):

1. Öncelikle epikardiyal koroner arterleri genişleten, mikro dolaşım üzerinde az veya hiç etkisi olmayan vazodilatörler (örn. **nitrogliserin**).
2. Hem büyük epikardiyal arterleri hem de küçük direnç arteriollerini genişleten karma etkili vazodilatörler (örn. **sodyum nitroprussid**).
3. Öncelikle koroner mikro dolaşımı genişleten vazodilatörler (örn. **adenozin, kalsiyum kanal blokörleri**).

Tablo 8. AKS’de intrakoronar vazodilatör ajanlar ve dozları

Makrovasküler yatağı genişleten	
Nitrogliserin	50-200 µg (>450 µg VD yapmaz)
Hem makrovasküler hem mikrovasküler yatağı genişleten	
Sodyum nitroprussid	50-300 µg
Mikrovasküler yatağı genişleten	
Adenozin	50-1000 µg
Diltiazem	400 µg
Verapamil	100-250 µg
Nikardipin	50-400 µg

VD, vazodilatasyon. Kaynak: Kaur ve ark. (54) ve Kumar ve ark. (3)’nın çalışmalarından.

2.2.6. Erişim yeri

PKG uygulanan hastalarda erişim kaynaklı kanamalar toplam kanama olaylarının %30-70’ini oluşturmaktadır (55). Erişim bölgesi kaynaklı kanama olaylarını azaltmanın radyal erişim kullanımı ile önemli klinik faydalar sağladığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu konuda AKS hastalarını kapsayan en büyük RKÇ’ler

RIVAL (56) ve MATRIX (57) çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda, radyal erişimin femoral erişime kıyasla erişim bölgesi ile ilişkili kanama, cerrahi erişim bölgesi onarımı ve kan transfüzyonu oranlarını önemli ölçüde azalttığı gösterildi. Diğer birçok çalışmada da radyal erişimin kanama riskini düşürdüğü ve mortalite oranını azalttığı doğrulandı (2, 58). Ancak SAFARI-STEMI çalışmasında, femoral ve radyal erişim arasında, klinik sonuçlarda anlamlı bir fark olmadığı ortaya konuldu (59). Yine de bazı hastalarda (örn. hemodinamik durum veya PKG prosedürü sırasında teknik nedenlere bağlı olarak) radyal erişim yerine femoral erişim seçilebilir. Önceden KABG yapılan hastalarda, greft erişimi radyal yolla zorlayıcı olabileceğinden ötürü, femoral erişim tercih edilebilir. STEMI hastalarında zamanlama çok önemlidir. Eğer radyal erişim ile damara ulaşım zorsa ve reperfüzyon gecikiyorsa, hızlı bir şekilde femoral erişime geçilmesi önerilir. Bu durumda, ‘zaman=kas’ prensibiyle hareket edilmelidir (2, 9). AKS hastalarındaki erişim yeri konusunda ESC önerisi şöyledir (2):

- PKG ile veya değil invaziv değerlendirme yapılacak AKS hastalarında radyal erişimin tercih edilmesi önerilmektedir (1/A)

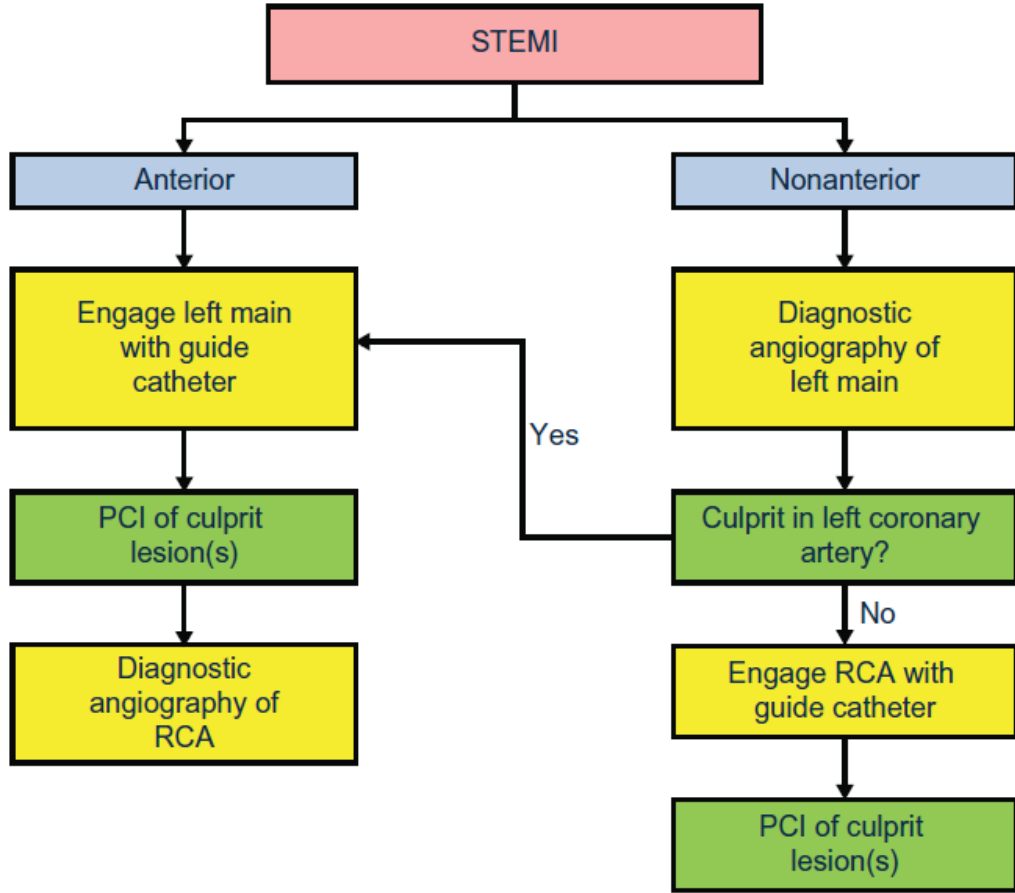
2.2.7. Anjiyografik görüntüleme

STEMI hastalarında, PKG öncesinde hem şüpheli EİA’nın hem de enfarkt ilişkili olmayan arterlerin anjiyografisinin yapılıp yapılmayacağı veya kılavuz kateterle doğrudan hedef damara oturulup, suçlu lezyona anında PKG uygulanmasının daha uygun olup olmadığı tartışmalıdır (9).

Doğrudan EİA’ya oturulup suçlu lezyona PKG stratejisi, kapıdan balona geçiş süresini 8-13 dakika kısaltabilir (60). Ancak suçlu lezyon RCA ise ve sol koroner anatomisi hakkında bilgi olmadan PKG yapılırsa, sonuçlar optimal olmayabilir. Bazı hastalarda önemli LMCA veya çok damar hastalığı bulunabilir ve bu hastalar:

- Hemodinamik desteğe ihtiyaç duyabilir veya
- Uzun vadeli sonuçları iyileştirmek amacıyla KABG daha iyi bir strateji olabilir. Bu nedenle, stent yerleştirilmeden yalnızca balon anjiyoplasti yapılması ve hastanın KABG’ye yönlendirilmesi tercih edilebilir (9)

STEMI hastalarında Emmanouil Brilakis tarafından önerilen görüntüleme sıralaması yaklaşımı şekil 1’de gösterilmiştir (9).



Şekil 3. STEMI hastalarında p-PKG öncesi görüntüleme

PCI, perkütan koroner girişim; RCA, sağ koroner arter; STEMI, ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü.

Kaynak: Brilakis E. Manuel of Percutaneous Coronary Interventions. A Step-by-Step Approach (9)

2.2.8. Hedef lezyonu belirleme

AKS’lerde suçlu lezyonun tanısal anjiyografide belirlenmesi genellikle kolaydır (trombüs ile tıkanıklık olan damar), ancak bazı durumlar zorlayıcı olabilir. Suçlu lezyonu belirlemeye yardımcı olabilecek bulgular şunlardır (9):

- EKG
- Yavaş antegrad akım
- Trombüsü gösteren lümen bulanıklığı (haziness)
- Kollateral akım
- Önceki koroner emboliye işaret eden distal dalların tıkanıklığı
- Hipokinezi alanını ortaya çıkarabilecek sol ventrikülografi veya takotsubo kardiyomiyopatisi gibi alternatif tanıları düşündüren görüntüler

- Plak yırtılmasını, erozyonunu ve trombüsü gösterebilen optik koherens tomografi (OCT) ile intravasküler görüntüleme
- Hipokinezi veya akinezi alanlarını tespit edebilen transtorasik EKO (Aynı zamanda ventriküler rüptür, ventriküler septal defekt ve papiller kas rüptürü gibi mekanik komplikasyonların tanısında da değerli bilgiler sağlar.)

Bazı durumlarda, suçlu lezyon tespit edilemez çünkü semptomlar iskemik değildir (örn. takotsubo kardiyomiyopatisinde olduğu gibi). Diğer durumlarda ise suçlu lezyon anjiyografik olarak görünmeyebilir; bu gibi durumlarda OCT ile intravasküler görüntüleme suçlu lezyon olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir (9). ESC'nin 2023 AKS kılavuzunda, suçlu lezyonun belirsiz olduğu durumlarda OCT'den faydalanılabileceği belirtiliyor (2B/C) (2).

COMPLETE çalışmasının sonuçlarına göre, STEMI hastalarında tam revaskülarizasyon (ya p-PKG sırasında ya da aşamalı olarak) önerilmektedir (61). Kardiyojenik şok bulunan hastalarda ise, CULPRIT-SHOCK çalışmasının sonuçlarına göre akut dönemde yalnızca suçlu lezyona yönelik PKG yapılması önerilmektedir (62).

AKS'de şüpheli suçlu lezyonların koroner fizyolojik ölçümü (FFR, İFR ve QFR) yapılmamalıdır. Çünkü AKS'den kaynaklanan mikrosirkülasyon hasarı olasılığı vardır. AKS hastalarında suçlu olmayan lezyonlar, fizyolojik değerlendirmeye tabi tutulabilir; bu lezyonlarda ölçümler zaman içinde önemli bir değişiklik göstermez (63).

2.2.9. Damarın tellenmesi

AKS hastalarının tedavisinde, trombotik tıkanıklıklardan geçerken tel yerleştirme işlemi, özellikle damarın görünürlüğünün sınırlı olması ve perforasyon riski nedeniyle bazı zorluklar barındırır. Bu durum özellikle açılardan ve yan dalların yerleşiminden kaynaklanan riskler nedeniyle önemli hale gelir. Bu nedenle EİA'nın tromboze olduğu durumlarda kılavuz tel seçimi için aşağıdaki kademeli yaklaşım önerilir (9).

1. Temel kılavuz tel (workhorse tel)

- Başlangıç olarak, hidrofobik uç kaplaması olmayan yumuşak bir temel kılavuz tel (örn. Floppy Wire) kullanılır. Bu seçim, tıkanıklık boyunca ilerlerken perforasyon riskini azaltmaya yardımcı olur.

- Bazı durumlarda bu kılavuz telin ilerletilmesi, kısmi kan akışını geri kazandırabilir ve böylece sonraki işlemleri kolaylaştırarak trombüs yönetimine katkı sağlayabilir.

2. Hidrofobik kaplamalı kılavuz teller

- Eğer temel kılavuz tel ilerleyemiyorsa, hidrofobik uç kaplamalı yumuşak bir kılavuz tele (örn. Sion veya BMW Universal) geçiş yapmak tıkanıklık boyunca daha iyi yönlendirme sağlayabilir.

3. Polimer kaplamalı kılavuz teller

- Zor tıkanıklıklar için, yumuşak polimer kaplamalı kılavuz teller (örn. Fielder FC veya Sion Black) kullanılabilir. Bu teller, daha iyi nüfuz sağlarken yeterince esnek kalır, böylece damar yaralanma riski azaltılmış olur.
- Daha sert polimer kaplamalı kılavuz tellere (örn. Pilot 200) mümkünse geçiş yapılmamalıdır, ancak çok zor lezyonlarda gerekli olabilir. Bu teller perforasyon riskini artırdığı için dikkatle kullanılmalıdır.

4. Filtre telleri veya spider cihazları (onaylı ve mevcutsa)

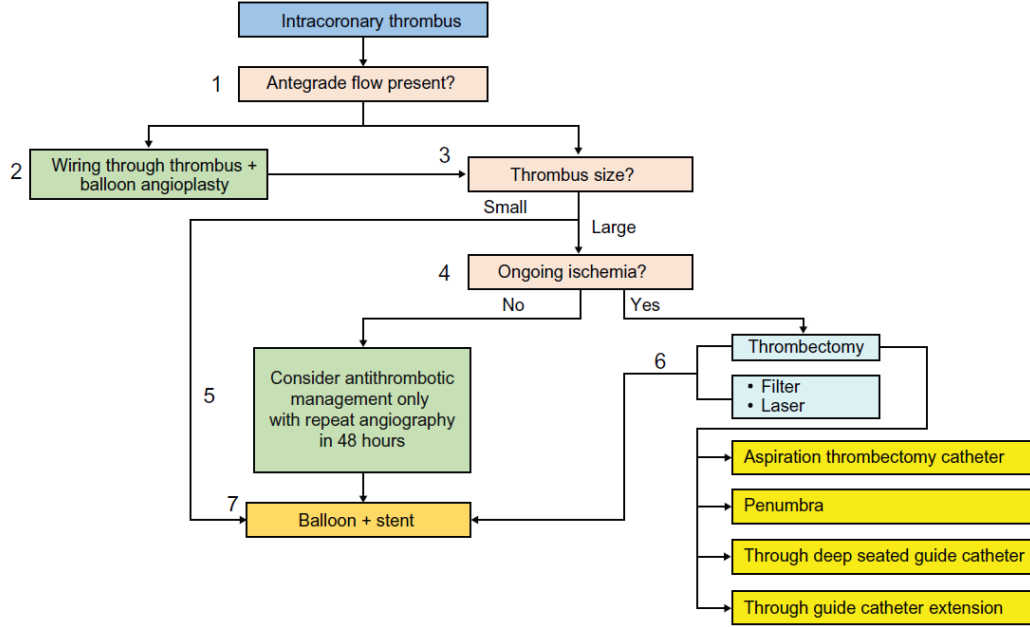
- Belirli durumlarda (örn. safen ven greftlerinde), filtre tel veya spider cihazları; trombektomi, balon anjiyoplasti veya stentleme gibi müdahalelerde trombüs kalıntılarını yakalamaya yardımcı olabilir.

Bu kademeli yaklaşım, AKS hastalarında trombotik lezyonlarla ilişkili riskleri yönetmeye yardımcı olurken damar perforasyonu olasılığını en aza indirmeyi amaçlamaktadır (9).

Kılavuz telin bir mikrokater veya küçük bir balon (1,0-1,5 mm çapında) üzerinden ilerletilmesi, hem destek sağladığı hem de telin konumunu kaybetmeden tel değişimlerine izin verdiği için geçişte faydalı olabilir (9). Kılavuz telin bir tıkanıklık boyunca ilerletilmesinden sonra ucunun konumu belirsizse, balonu ilerletmek yerine öncelikle kılavuz tel pozisyonunu netleştirmek en iyisidir. Tel yerleştirildikten sonra hiçbir antegrad akış yoksa, ikinci bir arteriyel erişim sağlamak ve kollateral dolum yoluyla tıkanmış damarın görüntülenmesi için karşı taraftan enjeksiyon yapmak kılavuz telin konumunu netleştirebilir. Mikrokater veya balon uçlarının intima altı boşlukta olması durumunda subintimal diseksiyonu genişletme riski taşıdığı için, over the wire balon veya mikrokater aracılığıyla kontrast enjeksiyonu yapılmamalıdır.

İVUS kullanımı, genellikle kılavuz telin damarın lümeni içinde olduğunun doğrulanmasına yardımcı olabilir (9).

2.2.10. İntrakoroner trombüsün yönetimi



Şekil 4. AKS hastasında intrakoroner trombüsün yönetimi.

Kaynak: Brilakis E. Manuel of Percutaneous Coronary Interventions. A Step-by-Step Approach (9)

Brilakis'in 'Manuel of Percutaneous Coronary Interventions, A Step-by-Step Approach' kitabından alınan, AKS hastasında intrakoroner trombüsün yönetimi algoritması şekil 4'te gösterilmiştir (9).

2.2.10.1. Antegrad akım var mı?

STEMI'de nadir de olsa, spontan veya akut fazda verilen antitrombotiklerin etkisiyle reperfüzyon gözlenebilir. NSTEMI'de ise genellikle antegrad akımın olması beklenir. Epikardiyal arterde antegrad akımı sağlamak PKG'nin majör amaçlarından birisidir. Akım yoksa, tel ve balon anjiyoplasti aşamasına geçilir (9).

2.2.10.2. Trombüs içinden tel geçişi ve balon anjiyoplasti

Bazen yalnızca kılavuz tel geçişi, antegrad akımın geri kazanılmasını sağlar. Eğer antegrad akım tel geçişiyle sağlanamazsa, düşük basınçta (6-8 atm) küçük bir balonun (genellikle 2 mm çapında) şişirilmesi akımı geri kazandırıp sonraki tedavi adımlarının planlanmasına izin verebilir (9).

Balon şişirilmesi sonrasında antegrad akımın geri kazanılamaması; büyük ölçüde rezidü trombüse, TIMI 0 akışı olan damarlarda lezyonun proksimalinde balon şişirilmesine, ciddi distal damar hastalığına veya kılavuz telin distal segmente yerleştirilememesine bağlı olabilir. YTY'den şüpheleniliyorsa, aspirasyon trombektomisi veya lazer faydalı olabilir. Küçük bir dala geçiş yapıldığı düşünülüyorsa, ilk tel yerinde bırakılarak başka bir tel ile yeniden tel yerleştirilmesi ve ardından balon anjiyoplasti denenebilir. Tel yerleştirilmesi sırasında zorluk yaşıyorsa, tel perforasyonu ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (9).

2.2.10.3. Trombüs büyüklüğü

Büyük trombüs bulunan hastalarda balon anjiyoplasti ve stentleme, tedavisi zor olabilecek ciddi distal embolizasyona ve no-reflow gelişimine neden olabilir (9). Trombüs yükünün derecelendirilmesi için, referans alınabilecek, kılavuzlara girmiş ortak bir sınıflandırma yoktur. Literatürde TIMI trombüs derecelendirmesi (Tablo 9) (40), Sianos ve ark.'nın geliştirdiği modifiye TIMI trombüs sınıflandırması (Tablo 11) (64) ve Yip ve ark.'nın geliştirdiği YTY kriterleri (8) (Tablo 10) mevcuttur. (Bölüm 2.3.1.'de ayrıntılı olarak anlatılmıştır.)

YTY TIMI derecelendirmesinin kullanıldığı çalışmalarda genellikle TIMI derece ≥ 3 (3, 9, 11, 15, 18, 41, 65, 66) ve TIMI derece ≥ 4 (7, 30, 64, 67, 68) olarak tanımlanmıştır. Öte yandan, nadir de olsa TIMI derece $2 \geq$ (10, 14, 17) olarak tanımlayan çalışmalar da vardır. Bazı çalışmalarda ise, modifiye TIMI trombüs sınıflandırması kullanılarak, trombüs 0, 1-2, 3, 4-5 derecelerine göre sırayla; yok, küçük, orta, büyük olarak tanımlanmıştır (16). Yip ve ark. ise no-reflow riskini artıran ve YTY'yi tanımlayan 6 anjiyografik kriter tanımlamıştır (8). Bu 6 özellikten birinin bulunmasını YTY olarak (19, 53, 69), ayrıca en az ikisinin bulunmasını çok yüksek trombüs yükü (ÇYTY) olarak (70) tanımlayarak Yip sınıflandırmasını referans alan çalışmalar da mevcuttur.

2.2.10.4. Süregelen iskemi

YTY olan hastaların optimal yönetimi hakkında karar vermek için süregelen iskemi varlığı algoritmanın en önemli basamağıdır. Büyük bir miyokardiyal kütleinin tehlike altında olması, dirençli anjina, iskemi kaynaklı elektriksel instabilite gibi iskeminin sürdüğünü gösteren bulgular varlığında HS stratejisi ön planda düşünülmelidir. ES stratejisi planlanacak ise devam eden iskemik semptomların olmaması esastır (9).

2.2.10.5. Sadece antitrombotik tedavi ile tekrar anjiyografi

Eğer antegrad akış sağlanmış ancak büyük trombüs kalmışsa, bir tedavi seçeneği olarak 24-48 sa boyunca yoğun antitrombotik tedavi uygulanarak ileri müdahaleden kaçınılabılır. Sonraki anjiyografi genellikle trombüs yükünde azalma gösterir, bu da daha düşük distal embolizasyon ve no-reflow riskiyle balon anjiyoplasti ve stentleme yapılmasını sağlar (16, 71). Tezimizin de temel mantığını oluşturan bu kısım ayrı bir başlık altında (bölüm 2.3) anlatılacaktır.

2.2.10.6. Trombektomi, filtre veya lazer

Büyük trombüs bulunan lezyonlarda, devam eden semptomlar veya yüksek riskli plak özellikleri nedeniyle PKG uygulanmasına karar verirse, daha ileri balon anjiyoplasti ve stentleme öncesinde trombektomi düşünülmelidir. Bu gibi durumlarda mantıklı bir yaklaşım olsa da tüm AKS hastalarında rutin trombektomi uygulaması RKÇ'ler tarafından desteklenmemektedir (70).

YTY olan lezyonların tedavisi sırasında filtre kullanımı, trombüsü yakalayarak distal embolizasyonu önleyebilir (67, 70). Ancak embolik koruma cihazları için veri yetersizliği göz önüne alındığında, bunlar güncel uygulama kılavuzlarında önerilmemiştir (9, 41).

Lazer trombüsü yakabilir ve aynı zamanda trombosit agregasyonunu da engelleyebilir (72). Teorik potansiyeline rağmen, p-PKG'de kullanımını destekleyen sınırlı veri bulunmaktadır (41). Bugüne kadar bildirilen tek RKÇ, 27 STEMI hastasının ek ELCA (Excimer Lazer Koroner Aterektomi) veya geleneksel p-PKG'ye randomize edildiği LASER-AMI çalışmasıdır (73). Bu çalışmada, cihazın güvenli olduğu gösterilse de her iki grupta da benzer TIMI akımı ve MBG sonuçları izlenmiştir (41). Ancak lazerin kullanıma hazır hale gelmesi için 5 dk'lık bir ısınma süresi gerektiği bilinmelidir (9).

2.2.10.6.1. Trombektomi

Her teknik damar boyutu, pıhtının özellikleri ve hedeflenen bölgenin erişilebilirliğine bağlı olarak farklı şekillerde uygulanır (9, 70).

a) Özel kateter ile aspirasyon trombektomisi

- Bu yöntemde, kateter kullanılarak pıhtı aspire edilir (vakumla çekilir). Genellikle 6 French (F) gibi daha küçük kateterler yerine, daha etkili oldukları için 7 F gibi daha büyük kateterler tercih edilir (9).
- Kateterin damar içine yerleştirilmesi zor olabilir; bu nedenle bazı tasarımlar, yerleştirmeyi kolaylaştırıcı bir stile sahiptir. Ayrıca, kateterin lümenine 0.035 inçlik bir kılavuz tel yerleştirmek kateteri daha sert hale getirerek daha kolay yönlendirilebilir bir yapıya kavuşturur. Buna '*zırhlı aspirasyon kateter*' tekniği denir (9).

b) Penumbra sistemi ile aspirasyon

- Bu sistem geleneksel aspirasyon trombektomisine benzer şekilde çalışır ancak daha güçlü ve sürekli vakum sağlayan bir pompa içerir. Bu da pıhtının çıkarılmasında etkinliği artırabilir (9).

c) Balon destekli derin entübasyon (BADI)

- BADI tekniği kullanılarak, derin yerleşimli bir kılavuz kateter aracılığıyla ve manifold yoluyla aspirasyon yapılır (9, 74).

d) Kılavuz Kateter Uzatması

- Distal olarak yerleştirilmiş bir kılavuz kateter uzatması yoluyla yapılır (9).

Derin kılavuz yerleşimi ve kılavuz kateter uzantılarının kullanımı distal diseksiyon, hemodinamik bozulmaya yol açan iskemi ve yerleştirme girişimleri sırasında stent deformasyonu gibi komplikasyon riskleri taşır. Embolizasyon riskini (hem distalde hem de aortada) en aza indirmek için, trombektomi kateteri kılavuz kateterden çıkarılana kadar aspirasyon sürdürülmeli ve ardından kılavuz kateter aspire edilmelidir. Bu yaklaşım, kılavuz kateterde trombüs kalma ve tekrar koroner artere veya aortaya enjekte edilme riskini en aza indirir. Bazen aspirasyon kateterinden sınırlı kan geri dönüşü olur, bu durum kateterin ucunu tıkayan büyük bir trombüs nedeniyle olabilir. Bazen serbestleşmiş trombüsleri yakalamak için distal embolik koruma cihazları (filtreler) kullanılabilir. YTY olan vakalarda, birden fazla aspirasyon trombektomisi veya lazer işlemi gerekebilir. Aspirasyon kateterinin 'over-the-wire' lümeni, trombotik koroner arter içine doğrudan vazodilatör veya antitrombosit ajanlar

uygulamak için kullanılabilir. Koroner arter duvarına yapışık büyük bir trombüsün olduğu durumlarda, trombüs aspirasyonu başarısız olabilir. Balon şişirilmesi veya stent yerleştirilmesi sonrasında aşağı yönlü trombüs embolizasyonu meydana gelebilir. Embolize olmuş trombüs, genellikle aspirasyon için daha kolaydır. Küçük dallarda embolizasyon durumunda, nikardipin ve adenozin gibi intrakoroner vazodilatörler uygulanır ve embolize olmuş trombüsün trombektomisi tekrarlanır. Son aşamada, aspirasyonla çekilen kan, toplama sepetine veya temiz bir gazlı bez üzerine enjekte edilir ve elde edilen materyal incelenir. Trombüsün çıkarılıp çıkarılmadığını ve antegrad koroner akışın yeniden sağlanıp sağlanmadığını belirlemek için tekrar anjiyografi yapılır (9).

2.2.10.6.2. Trombüs aspirasyonu çalışmaları, sonuçları ve kılavuz önerisi

Trombüs aspirasyonu, özellikle stent yerleştirilmeden önce trombüs yükünü azaltarak distal embolizasyon riskini düşürmek amacıyla uygulanmaktadır. Ancak son zamanlardaki çalışmalar bu yöntemin etkinliğini ve güvenliğini sorgulamıştır (65). Özellikle STEMI olmak üzere AKS hastaları, stres ve hiperkoagülabilité zemini altındadır. Aşırı intravasküler manipölasyon, inflamatuvar yanıtı ve koagülasyon kaskadını tetikleyerek tromboz ve hatta trombotik fırtına oluşturabilir (17).

Büyük RKÇ'lerde, rutin manuel trombüs aspirasyonunun geleneksel p-PKG'ye kıyasla klinik bir fayda sağlamadığı gösterildi (2). PKG ve trombüs aspirasyonu ile yalnızca PKG uygulamalarını karşılaştıran, 1000'den fazla STEMI tanılı hastanın katıldığı üç büyük RKÇ'nin (TAPAS, TASTE ve TOTAL) meta-analizinde 30. gündeki KV ölüm, ME, inme oranları arasında anlamlı fark saptanmadı. YTY'ye sahip hasta alt grubunda (TIMI trombüs derece ≥ 3) ise, trombüs aspirasyonunun daha az KV ölüm ve daha fazla inme veya GİA ile ilişkili olduğu bulundu (65). Bu bulgu, sistemik embolizasyonun önlenmesi durumunda, YTY alt grubundaki hastaların fayda görebileceğini düşündürebilir (41). Ancak sadece TOTAL çalışmasının subgroup analizinde, YTY olan hastalarda, 1 yıllık KV sonuçların iyileşmediği, hatta inme riskinin anlamlı derecede arttığı gözlemlendi (65). NSTEMI ve trombüs içeren lezyonları olan hastalarda yapılan TATORT-NSTEMI çalışmasında, ek trombüs aspirasyonu ile yapılan PKG'nin, işlemiden 4 gün sonra ölçülen MVO'yu ve 1 yıla kadar takip süresindeki MACE'yi azaltmadığı tespit edildi (75).

Bu verilere dayanarak, ESC 2023 AKS kılavuzunda, AKS hastalarında rutin trombüs aspirasyonu önerilmemektedir (3/A). Ancak bir kılavuz tel veya balon ile damarın açılmasından sonra büyük bir rezidü trombüs yükü mevcutsa trombüs aspirasyonu düşünülebilir (2).

2.2.11. Hemen stentleme

Hemen stentleme (HS) stratejisi, YTY olan hastalarda genellikle trombektomiden sonra gerçekleştirilir. Ancak bazı durumlarda trombektomi başarısız olursa, trombüsün üzerine stent yerleştirilmesi, trombüsü stent strutları ile endotel arasına hapsederek antegrad akışı geri kazandırabilir. Yine de stentleme, kısmen stent strutlarının rendeleme etkisi nedeniyle distal embolizasyona neden olabilir. Ayrıca trombüs, undersizinge ve malapozisyona yol açabilir; bu komplikasyonlar restenoz veya stent trombozu riskini artırabilir. (3, 9, 41).

Kaplı (covered) stentler, trombüsü hapseden ve distal embolizasyonu önleyen bir ince ağla kaplı çıplak metal stentlerden (ÇMS) oluşur. MGuard ve STENTYS olmak üzere iki tür koroner stent mevcuttur. MGuard stenti, dış yüzeyine bağlı bir mikro elyaf tabakaya sahip, balonla genişletilebilir bir çıplak metal stenttir, ancak yüksek yan dal oklüzyonu ve stent kayması riski taşır. STENTYS ise kendiliğinden genişleyen bir nitinol stent olup, trombüsü damar duvarına hapsedebilir, ancak kullanımına dair yeterli veri bulunmamaktadır (3, 41).

2.2.11.1. AKS’de sorumlu lezyonun mutlaka stentlenmesi gerekir mi?

Bazı vakalarda yalnızca trombüs aspirasyonu sonrasında optimal bir anjiyografik sonuç elde edilebilir; böyle durumlarda özellikle suçlu damar küçükse, stent yerleştirmeden medikal izlem yapılması düşünülebilir (9, 76). Escaned ve ark. trombüs aspirasyonunun aşağıdaki sonuçları verdiği 28 STEMI hastasını stentleme yapmadan medikal izlem altında takip etmiş (76).

- TIMI 3 akımının geri kazanılması
- Kalan TIMI trombüs derecesi ≤ 3
- Kalan anlamlı bir stenoz olmaması ve
- Anlamlı bir distal trombüs embolizasyonunun olmaması

Stentleme yapılmamasına rağmen, suçlu damar 662 gün sonra tekrar anjiyografi yapıldığında açık izlenmiş (76). Bu bulgu trombektomi ile yeterli trombus rezolüsyonu sağlanan hastalardaki, rutin stentleme stratejisini sorgulatmıştır (9).

2.2.12. Periprocedürel intrakoronar görüntüleme

KAG trombotik lezyonları tespit etmede yüksek bir özgüllüğe (%92-100) sahiptir, ancak duyarlılığı düşüktür (%17-60). Küçük trombusları tespit etmekte başarısız olabilir, orta ve yan trombusları belirlemede ise sınırlı bir etkinliğe sahiptir (77). 2023 ESC AKS kılavuzuna göre, AKS hastalarında PKG'ye rehberlik etmesi açısından KAG'ye ek olarak intrakoronar görüntüleme yapılması düşünülmelidir (2A/A) (2).

KAG'nin yanı sıra, kateter tabanlı teknikler olan, İVUS ve OCT de koroner trombusları değerlendirmek ve YTY'yi saptamak için kullanılır. İVUS trombus kalınlığı, koroner lümen alanı, plak bileşimi ve alanı hakkında değerli bilgiler vererek akut ME hastalarında trombusun nicel değerlendirmesinde kullanılır. OCT yüksek çözünürlüğü sayesinde, trombusun şeklini daha detaylı bir şekilde gösterir; trombusun alanını, hacmini ve lümen çapını ölçebilir (66, 77).

Bu gelişmiş görüntüleme teknikleri YTY'yi tespit etmek ve değerlendirmek için kesinlik sağlasa da, distal embolizasyon riskini artırma ve işlem süresini uzatma potansiyeli nedeniyle yüksek riskli AKS (özellikle STEMI) hastalarında PKG öncesi koroner trombusların değerlendirilmesinde önerilmez (66).

2.2.12.1. Stentleme öncesi

OCT ile yapılan intrakoronar görüntüleme, AKS'de suçlu lezyonu belirlemede, özellikle de lezyonun belirsiz olduğu durumlarda altın standarttır (2). Ülserasyon ve trombus, suçlu lezyonun karakteristik özellikleridir ancak bazı lezyonların yalnızca erozyona sahip olduğu unutulmamalıdır (9).

2.2.12.2. Stentleme sonrası

İVUS veya OCT ile intrakoronar görüntüleme, stentleme sonucunun optimize edilmesine (stent genişlemesi, appozisyonu ve diğer olası eksikliklerin tespiti), rezidü trombus veya diseksiyonun belirlenmesine yardımcı olabilir (9).

2.3. Ertelenmiş Stentleme

Küçük trombüs yükünde HS, genellikle optimal sonuç almak için yeterlidir. Ancak YTY, p-PKG'yi distal embolizasyon, yavaş akış ve no-reflow gibi komplikasyonlarla daha karmaşık hale getirebilir; bu durum da periprosedürel ME ve olumsuz KV olaylar riskini artırır. İdeal bir yönetim stratejisi bulunmamakla birlikte, her hasta operatör deneyimine bağlı olarak bireysel bir yaklaşıma ihtiyaç duyar (3, 41, 78). Antegrad akım yeniden sağlanırsa ve devam eden iskemi olmaksızın YTY devam ederse, trombüs embolizasyonunu ve no-reflowu önlemede dikkate alınması gereken bir diğer seçenek, yoğun antitrombotik tedavi ile trombüs yükünü azaltmak için, daha fazla müdahaleyi 24-48 sa ertelemek olacaktır (10, 15, 41, 78).

HS yaklaşımı için literatürde kullanılan diğer terimler arasında, gecikmiş PKG veya ikincil PKG yer alır. Minimal invaziv mekanik müdahale (MİMM), TIMI 0-1 akışa sahip koroner arterlerde stent yerleştirmeyi ertelemeden önce p-PKG sırasında uygulanan yardımcı bir tekniktir. Strateji, distal koroner akışı sağlamak için bir kılavuz tel, düşük profilli balon veya trombüs aspirasyonu kullanmayı içerir. Amaç trombüsün ileriye doğru yayılmasını en aza indirerek TIMI 2 ya da 3 olacak şekilde akımı yeniden sağlamaktır (78, 79).

ES stratejisinin uygulanmasının ön koşulunun TIMI 2-3 akımın sağlanması tedavinin köşe taşıdır. Bazı durumlarda, MİMM'ye rağmen optimal TIMI akışı sağlanamayabilir. Bu durumun sebepleri arasında mikrovasküler hasarın yaygın olması, hedef lezyonun yetersiz tedavisi ve rezidü trombüs yükünün yüksek olması yaygın mekanizmalardır. Sebep ne olursa olsun, ES yerine MİMM'den daha yoğun bir müdahale gerektirir (78).

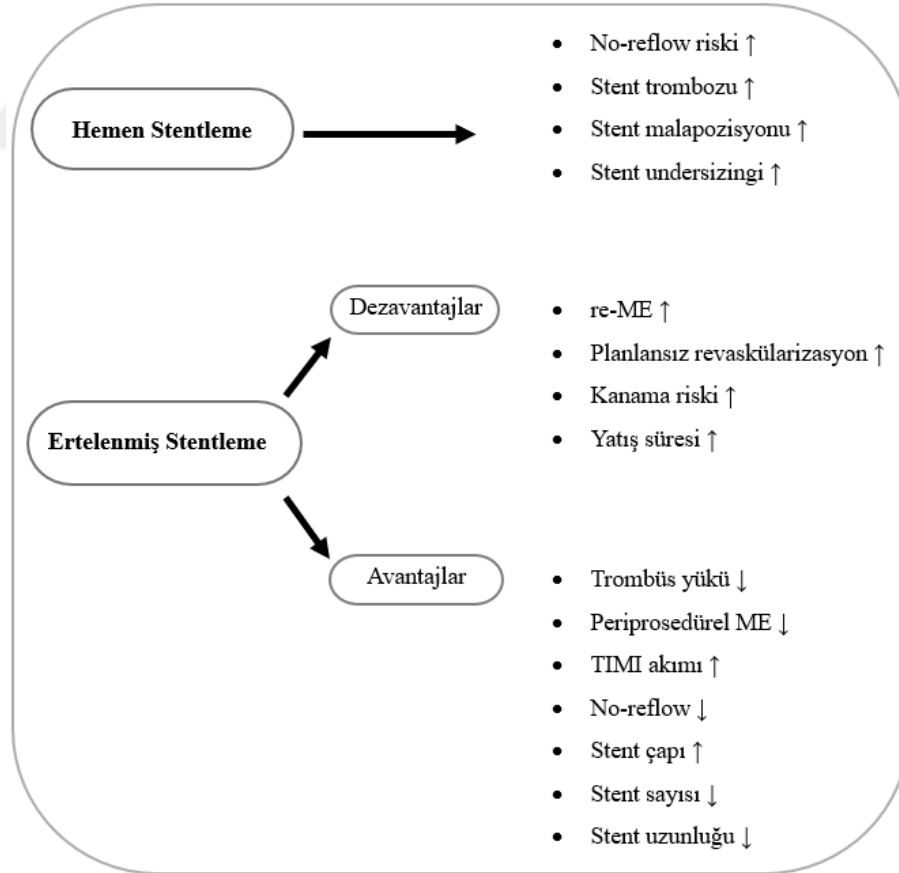
Antegrad stabil akımın (TIMI 2 veya 3) sağlanması şartıyla yapılacak olan ES stratejisi, revaskülarizasyon yönteminin daha iyi tartışılmasına olanak tanır ve aşağıdaki önemli potansiyel avantajları sunar (Şekil 4) (9, 15-17, 78).

- Antitrombotik ilaçların (ve statinlerin) yoğun kullanımı, rezidü trombüsün çözülmesini ve aterosklerotik plağın stabilizasyonunu kolaylaştırarak distal tromboembolizm riskini azaltabilir.
- Antitrombotik ilaçlar (ve statinlerle) yoğun tedavi sonrası önemli bir rezidü darlığın olmaması durumunda gereksiz stentleme önlenir.

- AKS'nin akut fazında sıklıkla gözlemlenen vazospazmın çözülmesinden sonra stent uzunluğunu ve çapını optimize etmeye olanak tanıyabilir.
- YTY altında hemen stentlemenin yol açtığı gereksiz stent uzunluğu, undersizing ve malapozisyon önlenabilir.

ES stratejisinin dezavantajları da mevcuttur. Aşağıdaki sebeplerden ötürü, bu stratejinin benimseneceği hastalar titizlikle seçilmelidir (9, 15-17, 78).

- ES uygulanana kadar geçen sürede tekrar akut koroner oklüzyon (re-ME) meydana gelebilir.
- Antitrombotiklerin yoğun ve uzun süreli uygulanması majör kanama riskini artırabilir.
- ES hastanede kalış süresini uzatabilir ve girişim maliyetlerini artırabilir. (Ancak prosedür sonrasında elde edilen iyileştirilmiş sonuçlar ve koroner stent ihtiyacının ortadan kalkması, mali yükü haklı çıkartabilir.)



Şekil 5. Hemen ve ertelenmiş stentlemenin sonuçları.

2.3.1. Trombüs yükünün sınıflandırılması ve çok yüksek trombüs yükü

Anjiyografik olarak trombüs görünümü koroner darlığın hemen distalinde veya içerisinde; çoklu projeksiyonlarda görülebilen; üç tarafı kontrast madde ile çevrili; küresel, oval veya düzensiz; intralüminal dolum defekti veya şeffaflığı; ya da antegrad akışta intralüminal materyalin gözle görülür embolizasyonu olarak tanımlanır (8).

ACC/AHA ve ESC'nin, koroner trombüsün büyüklüğü üzerine uzlaştıkları ortak bir sınıflandırma yoktur. TIMI-14 alt grup çalışmasında, Gibson ve ark. koroner trombüsler için KAG'deki ölçümlere dayalı bir sınıflandırma tanımladı (Tablo 9) (40). Bu çalışmada fibrinolitik tedavi sonrası yapılan KAG'de, EİA'daki trombüs yükü RDC'ye kıyasla uzunlukları hesaplanarak sınıflandırıldı (40). Ancak bu sınıflandırma, fibrinolitik tedavi sonrasında yapılan PKG'deki no-reflow fenomeninin tahmini hakkında bilgi sağlamadığı gibi anjiyografik morfolojik özellikleri de hesaba katmamıştı (8, 40).

Tablo 9. TIMI trombüs derecelendirmesi

Derece	Anjiyografik Bulgu
0	Trombüsün anjiyografik kanıtı yok
1	Trombüse işaret eden anjiyografik özellikler (kontrast yoğunluğunda azalma, kontrast bulanıklığı, düzensiz lezyon konturu, total tıkanıklıkta düzgün dışbükey menisküs) trombüsü düşündürür ancak kesin olarak teşhis etmez.
2	Çoklu anjiyografik projeksiyonlarda belirgin trombüs mevcut. Belirgin düzensiz lezyon konturu, belirgin dolum defekti ve trombüsün en büyük boyutu <1/2 damar çapı.
3	Çoklu anjiyografik görünümelerde belirgin trombüs. En büyük boyut >1/2 ila <2 damar çapı arasındadır.
4	Kesin büyük boyutlu trombüs mevcut. En büyük boyut >2 damar çapı.
5	Bir damarın kesin tam trombotik tıkanıklığı (kontrastla boyanan, birkaç kardiyak döngü boyunca devam eden dışbükey bir kenar)

Kaynak: Gibson ve ark.'nın TIMI-14 alt grup çalışmasından (40).

Ardından Yip ve ark.'nın 2002'de yayımlanan, EİA'ların revaskülarizasyon öncesi anjiyografik morfolojik özelliklerinin yavaş akım veya no-reflow üzerine etkilerini değerlendiren çalışmasında, 6 morfolojik kriter anlamlı sonuçlandı. Bu özelliklerin her birinin bağımsız olarak HS sonrasında, yavaş akım ve no-reflow gelişiminin bağımsız

prediktörleri olduğu gösterildi. Yip ve ark.'nın çalışmasında, HS sonrası 30 günlük mortalite, normal koroner kan akımına sahip hastalara kıyasla yavaş akım ve no-reflow fenomeni olan hastalarda, yani diğer bir deyişle TIMI 3 akım sağlanamayan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek izlendi (8). Yip ve ark.'nın 2003'te yayımlanan bir diğer çalışmasında, YTY olan hastalarda PKG öncesi tirofiban uygulanmasının no-reflowu önleyemediği gösterildi. Ayrıca bu özelliklerin kombinasyonunun YTY'yi daha belirgin hale getirerek, distal embolizasyon ve yavaş akım/no-reflow görülme olasılığını daha da artırıp reperfüzyon başarısını etkilediği izlendi (19). EİA'daki bu spesifik anjiyografik kriterler, yavaş akım ve no-reflow gelişme riskini tahmin etmek için basit ve etkili bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu bulgular, HS yerine, öncesinde ek tedavi gereksinimi olabilecek hastaların seçiminde önemli klinik bilgiler sunmaktadır.(8).

Tablo 10. Yip trombüs sınıflandırması

Enfarkt ilişkili arterde yüksek trombüs yükünün anjiyografik kriterleri

- Künt şekilli oklüzyon
- Oklüzyon proksimalinde birikmiş >5 mm trombüs
- Yüzen trombüs
- Obstrüksiyon distalinde kalıcı boya stazı
- Referans lümen çapı >4 mm
- Referans lümen çapının 3 katından daha uzun trombüs

Sianos ve ark. 2010 yılında, STEMI hastalarındaki trombüs yükünü değerlendirmek amacıyla tasarladıkları modifiye TIMI trombüs sınıflandırmasını tanıttı. Çalışmada TIMI 5 trombüs varlığında damar tıkanıklığı nedeniyle trombüs yükünün değerlendirilemeyeceği belirtilerek, kılavuz tel veya küçük (1,5 mm) balon ile akım elde edildikten sonra yeniden sınıflandırma yapıldı (Tablo 11). Küçük (derece 0-3) ve büyük (derece 4) trombüs yükü olmak üzere iki gruba ayrılmasının ardından, büyük trombüs yükü olanlarda 2 yıllık mortalite ve MACE oranı anlamlı derecede yüksek izlendi. Bu bulgu total oklüde damarın trombüs yükü açısından tekrar sınıflandırılması gerektiğini desteklemekteydi (64).

Tablo 11. Modifiye TIMI trombüs sınıflandırması •

TIMI Derecesi	Trombüs Derecesi
0	Rezidü trombüs yok
1-3	Küçük rezidü trombüs (Düşük trombüs yükü)
4	Büyük rezidü trombüs (Yüksek trombüs yükü)
5	Persistan oklüzyon

• Bir kılavuz tel veya küçük (1,5 mm) bir anjiyoplasti balonu ile total oklüzyon (TIMI 5 trombüs) geçilerek akım elde edildikten sonra trombüsün yeniden sınıflandırmasına dayanır.
Sianos ve ark. (64) tarafından TIMI trombüs derecesi modifiye edilmiştir.

2.3.2. No-reflow fenomeni ve trombüs ilişkisi

Akut ME’lerde fibrinolitik tedaviden veya PKG’den sonra TIMI 3 akım elde ederek enfarkt ilişkili miyokardın optimal reperfüzyonunu (MBG 3) sağlamak; iskemik hasarın miyokart üzerindeki etkisini en aza indirmek ve sağkalımı artırmak için istenilen sonuçtur (8).

Koroner no-reflow fenomeni, proksimal damar açıklığına ve diseksiyon, spazm veya distal makroemboli olmamasına rağmen antegrad akımda ciddi bir azalma (TIMI ≤ 2) olmasıdır (Tablo 13) (54). Literatürde koroner no-reflowu TIMI ≤ 1 , yavaş akımı TIMI 2 olarak tanımlayan yayınlar da mevcuttur (3, 8). Distal makroembolizasyon ise, anjiyografide EİA’nın distal bir dalında ‘ani kesilme’ görünümündeki tıkanıklık olarak tanımlanır (70). Tablo 12, 3 klinik çalışmadan derlenmiş no-reflow fenomeniyle ilişkili faktörleri göstermektedir (54, 78, 80, 81).

Tablo 12. No-reflow fenomeniyle ilişkili faktörler

Artıran	Azaltan
İleri yaş (>70)	Hipertansiyon
DM	Önceden statin kullanıyor olması
LVEF <%50	ME öyküsüne sahip olması
Reperfüzyon zamanı >6 saat	
Sistolik KB <100 mmHg	
Q dalga sayısı veya STEMI	
LAD veya SVG girişi	
Lezyon uzunluğu	
Trombüs derecesi	
EİA’nın SYNTAX skoru	
PKG öncesi TIMI akımı <1	
Balonun yüksek basınçta şişirilmesi	
Aterektomi cihazlarının kullanımı	

DM, diyabetes mellitus; EİA, enfarkt ilişkili arter; KB, kan basıncı; LAD, sol ön inen arter; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; ME, miyokart enfarktüsü; PKG, perkütan koroner girişim; STEMI, ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü; SVG, safen ven grefti. Kaynak: Alidoosti ve ark. (80), Zhou ve ark. (81), Kaur ve ark. (54).

Miyokardiyal blush grade (MBG) (Tablo 14) ise, koroner kan akımının ötesinde, miyokardiyal doku perfüzyonunu değerlendiren bir anjiyografik ölçüttür (9). Van't Hof ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, MBG'nin uzun dönem mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterildi. Ayrıca Vivian ve ark.'nın çalışmasında, NSTEMI hastalarında revaskülarizasyon sonrası TIMI 3 akımı elde edilmesine rağmen düşük MBG'nin (≤ 2), 30 günlük mortalite üzerinde öngörücü bir etkiye sahip olduğu bulundu (82).

Revaskülarizasyondaki başarılı gelişmelere rağmen STEMI hastalarının %30-40'ında no-reflow fenomeni, %6-18'inde distal embolizasyon görülebilmektedir (41). Bu fenomen tıkalı koroner arter yeniden açıldıktan sonra önceden iskemik olan miyokart bölgelerinin reperfüzyonunu engelleyen, koroner mikro dolaşımdaki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere atfedilir. Patogenezinde distale embolizasyon, trombüs oluşumu, trombosit aktivasyonu gibi mekanizmalar yer almaktadır. Ventriküler aritmiler, LV disfonksiyonu, etkilenmiş LV remodellingi, miyokardiyal re-enfarkt ve artmış mortalite gibi ciddi kötü sonuçlar ile ilişkilidir. Patofizyolojisi şu şekilde özetlenebilir (54).

1. **İskemi reperfüzyon hasarı:** Enfarktüsle ilişkili arterde kan akışının aniden yeniden sağlanmasıyla meydana gelir. Bu durum nötrofil akışına neden olarak serbest oksijen radikallerinin, proteolitik enzimlerin ve sitokinlerin üretimini tetikler.
2. **Distal artere embolizasyon:** P-PKG'den kaynaklanan aterosklerotik lezyonun distal embolizasyonu vasküler direnci artırabilir, inflamatuvar ve vazokonstriktif özellikteki ajanları tetikleyebilir.
3. **Bireysel yatkınlık:** HT, DM, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi çeşitli komorbid durumların endotel disfonksiyonunun gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Yalnızca epikardiyal damarlar yoluyla değil, aynı zamanda koroner mikro dolaşım yoluyla da önceden var olan kan akışında bozulmaya neden olabilirler. Ayrıca VEGF'yi, adenosin reseptörlerini ve çeşitli iyon kanallarını kodlayan genlerdeki polimorfizmler gibi genetik faktörler de kişiyi bu duruma duyarlı hale getirebilir.

No-reflow fenomeninin tedavisi, kardiyologlar için uzun zamandır çözülmesi zor bir problem olmuştur. Akut ME sonrası hızla gelişen trombüs zamanla organize olur. Taze veya organize olmuş trombüs, balon veya stent gibi mekanik cihazlar tarafından parçalanır. Bu parçacıklar da distal damarları embolize ederek, epikardiyal arter dallarını tıkayabilir (distal embolizasyon) veya mikrovasküler yatağı tıkayarak no-reflow fenomenine (TIMI ≤ 2 akım) ve/veya yetersiz miyokardiyal doku perfüzyonuna (MBG ≤ 2) yol açabilir. Yani açık bir epikardiyal artere rağmen iskemi devam eder (54). Trombüs embolizasyonu genellikle distal damar yatağıyla ilişkili olsa da suçlu olmayan damarları veya retrograd yoldan sistemik damarları da içerebilir. Akut ME’de distal embolizasyon kanıtı olarak; TIMI akımı (Tablo 13), MBG (Tablo 14) ve ST segment çözünürlüğü ($<70\%$) kullanılır. Trombüs embolisi daha büyük enfarktüs boyutu, azalmış LVEF, daha fazla kardiyak enzim yükselmeleri, re-ME ve mortalite oranlarında artış dahil olmak üzere olumsuz prosedürel sonuçlarla ilişkilidir (41). Sonuç olarak trombüs yükünün ve distal embolizasyonun no-reflow gelişiminde önemli bir rol oynadığını iyi bilinmektedir (3, 8, 17, 19, 70).

Tablo 13. TIMI akım derecelendirmesi

Derece	Anjiyografik Bulgu
0	Koroner oklüzyonun ötesinde antegrad akış yok (perfüzyon yok).
1	Oklüzyonun ötesinde antegrad akış var, ancak kontrast takılması ve distal koroner yatağın tam olarak dolmaması (perfüzyonsuz penetrasyon).
2	Karşı taraf veya ipsilateral enfarktüsle ilişkili olmayan koroner artere kıyasla, distal yatağın daha geç temizlenmesi ve/veya yavaş antegrad akış (kısmi perfüzyon)
3	Karşı taraf veya ipsilateral enfarktüsle ilişkili olmayan koroner artere kıyasla, distal koroner yatağa normal antegrad akış ve temizlenme (tam perfüzyon)

TIMI, The Thrombolysis in Myocardial Infarction. Kaynak: TIMI çalışma grubu (83, 84).

Tablo 14. MBG derecelendirmesi

Derece	Anjiyografik Bulgu
0	Miyokardiyal blush veya kontrast yoğunluğu yok (veya kalıcı miyokardiyal blush).
1	Minimal miyokardiyal blush veya kontrast yoğunluğu.
2	Orta düzeyde miyokardiyal blush veya kontrast yoğunluğu. Ancak karşı taraf veya ipsilateral enfarktüsle ilişkili olmayan koroner artere kıyasla daha az.
3	Normal miyokardiyal blush veya kontrast yoğunluğu. Karşı taraf veya ipsilateral enfarktüsle ilişkili olmayan koroner arterinkine karşılaştırılabilir.

MBG, Miyokardiyal Blush Grade. Kaynak: Van't Hof ve ark. (85).

2.3.3. Trombüs yükünün azaltılması ve yeniden görüntüleme

2.3.3.1. GPIIb/IIIa inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmalar

ES stratejisi benimsenen hastalarda antitrombotik tedavinin optimizasyonu için en sık kullanılan ajan, P2Y₁₂'ye kıyasla daha hızlı ve kısa etkisiyle güçlü antiagregasyon sağlayan GPIIb/IIIa inhibitörleridir. Literatürde bu ajanların ES stratejisinde kullanıldığı 5 büyük RKÇ yayımlanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. ES stratejisinde GPIIb/IIIa inhibitörlerinin kullanıldığı RKÇ'ler

Çalışma Adı (Referans)	Tarih	Erteleme süresi	No-reflow
DEFER-STEMI (14)	2014	4-16 sa	↓
MIMI (86)	2016	24-48 sa	→
DANAMI 3-DEFER (87)	2016	48 sa	→
INNOVATION (88)	2016	3-7 gün	→
PRIMACY (79)	2020	24-48 sa	↓

GPIIb/IIIa, glikoprotein IIb/IIIa; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; no-reflow, yeniden akım yok.

DEFER-STEMI çalışması, no-reflow için ≥ 1 risk faktörüne sahip (geçirilmiş ME, yaş ≥ 65 , semptom süresi >6 saat, ilk EİA'da TIMI 0-1 akım, TIMI trombüs derece ≥ 2 , lezyon uzunluğu ≥ 24 mm, damar çapı $\leq 2,5$ mm, reperfüzyon sağladıktan sonra EKG'deki STE $>50\%$) STEMI hastalarında MİMM ile TIMI 3 akım sağlandıktan sonra, 4-16 sa sonraya ES stratejisinin; no-reflowu, trombüs yükünü, distal embolizasyonu ve işlem sırasındaki trombotik komplikasyon oranlarını önemli ölçüde azalttığını; TIMI akımını ve MBG'yi artırdığını gösterdi. Altı aylık takipten sonra elde edilen MR sonuçlarına göre nihai enfarktüs boyutu da anlamlı ölçüde düşüktü. GPIIb/IIIa inhibitörü (sadece tirofiban) her iki gruptaki hastaların tümünde kullanıldı (14).

MIMI çalışması, STEMI hastalarında rutin trombüs aspirasyonu ile TIMI 3 akım sağlanmasının ardından 24-48 sa sonraya ES stratejisinin, kardiyak MR'de değerlendirilen MVO oranında, HS ile arasında bir fark olmadığını hatta ES stratejisinin MVO oranını artırabileceğini ($p=0,49$) gösterdi. No-reflow gelişimi sekonder sonlanım noktaları altında değerlendirildi ve anlamlı fark izlenmedi ($p=0,43$). Çalışma tasarımı trombüs yükü hesaba katılarak yapılmadı. GPIIb/IIIa

inhibitörleri (çoğunda absiksimab, geri kalanında eptifibatid ve tirofiban) her iki gruptaki hastaların tümünde kullanıldı (HS: %70,2 ES: %77,2) (86).

DANAMI 3-DEFER çalışması, STEMI hastalarında MİMM ile TIMI 2-3 akım sağlanmasının ardından, 48 sa sonraya ES stratejisinin, no-reflowu önleyemediğini ve uzun vadeli klinik sonuçlarda (ölüm, KY, re-ME) geleneksel PKG'ye üstün olmadığını gösterdi. Çalışma tasarımı trombüs yükü gözetilerek yapılmadı. GPIIb/IIIa inhibitörleri hastaların ortalama 1/3'ü gibi azınlık kısmına verildi, diğer hastalara bivalirudin uygulandı (87).

INNOVATION çalışması, STEMI hastalarında MİMM ile TIMI 3 akımın sağlanmasının ardından 3-7 gün sonraya ES stratejisinin, kardiyak MR'de değerlendirilen enfarktüs boyutu ve MVO oranında, HS ile arasında anlamlı fark olmadığını gösterdi. Ancak anterior STEMI'de enfarktüs boyutu ($p=0,017$) ve MVO oranı ($p=0,047$) anlamlı ölçüde azaldı. Çalışma tasarımı trombüs yükü hesaba katılarak yapılmadı. GPIIb/IIIa inhibitörleri (sadece absiksimab) her iki gruptaki hastaların çoğunda kullanıldı (DS: %70,2 ES: %77,2) (88).

PRIMACY çalışması, STEMI hastalarında MİMM ile TIMI 2-3 akımın sağlanmasının ardından 24-48 sa sonraya ES stratejisinin, 9. aydaki KV sonlanım noktalarına etkisini araştırdı. Çalışmanın verileri, yukarıda anlatılan dört RKÇ'den gelen verilerle birleştirilerek, bayesian çıkarımları yapıp, hasta düzeyinde bir meta-analiz kullanıldı. GPIIb/IIIa inhibitörleri (12-18 sa infüzyon) yeterince kullanıldı (%80-90). ES kolunda yavaş akım ve no-reflow oranı daha azdı (%24'e karşı %27). Havuzlanmış analizde KV ölüm, ME, KY ve acil hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) olan birleşik sonlanım noktaları açısından kollar arasında bir fark bulunmadı. Uzun vadede ise KV ölüm ve KY azalırken, plansız HDR oranının artmasıyla, primer sonlanım noktası dengelendi (78, 79).

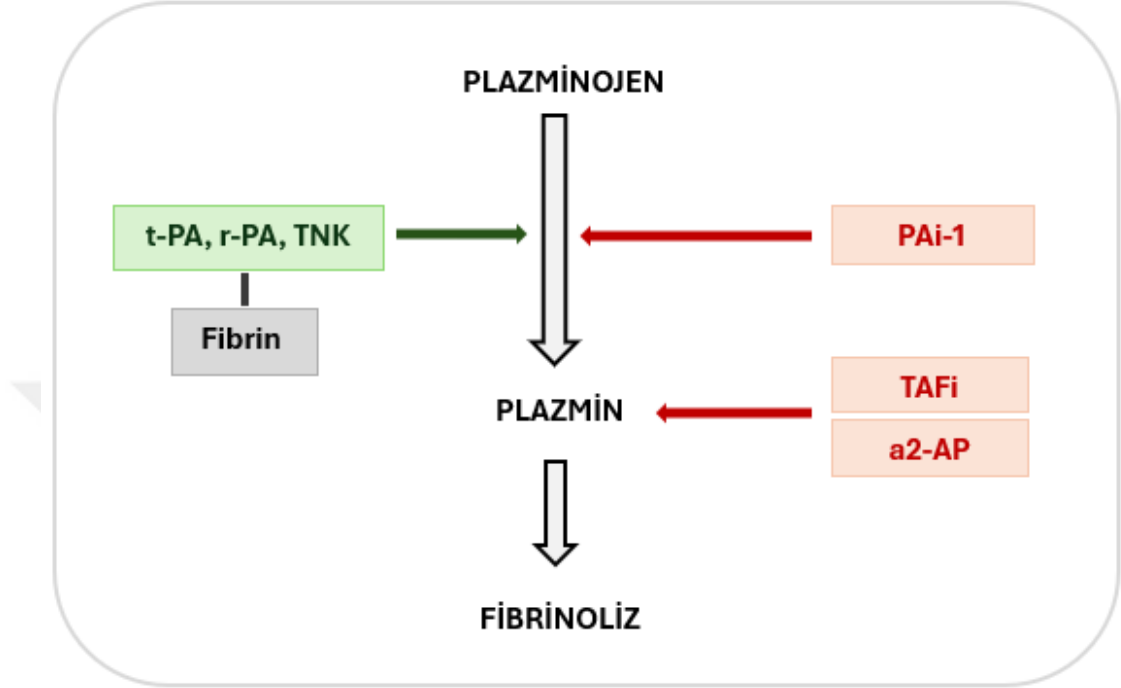
5 büyük RKÇ arasında trombüs yükü açısından standart bir yaklaşım bulunmamaktaydı. DEFER-STEMI çalışmasında, no-reflow riski yüksek hastalar seçildi. TIMI trombüs derece ≥ 2 olması kriterlerden bir tanesi idi. Diğer 4 RKÇ'de ise, trombüs yükü gözetilmeden, MİMM stratejisi sonrası TIMI 2-3 akım elde edilen hastalar seçildi. Üç büyük RKÇ'de (MIMI, DANAMI 3-DEFER ve INNOVATION), ES'nin HS'ye kıyasla belirgin bir faydasının tespit edilememesi; ES stratejisinin

üstünlüğü konusunda kafa karışıklığına yol açsa da, hastaların YTY'ye göre seçilmemiş olması nedeniyle, ES'nin bazı yararları göz ardı edilememektedir (78). Tablo 15'teki ilk 4 RKÇ'nin Cassese ve ark. tarafından yapılan meta-analizi bunu destekler niteliktedir. Bu çalışmada, TIMI derece >3 trombus yükünün no-reflow ile ilişkili olduğu, ES stratejisinin anjiyografik sonuçları iyileştirdiği ancak MR'de ölçülen MVO oranını azaltmadığı izlendi (89). YTY'ye sahip hastalarda yapılan birçok gözlemsel ve randomize olmayan çalışmalarda ise ES stratejisi ile olumsuz iskemik olayları önleyen başarılı sonuçlar bildirildi (17, 90, 91). Başarısız olan RKÇ'ler, tüm STEMI hastaları için rutin bir ES stratejisini geçersiz kılar. Ancak YTY olan hastaları seçen, randomize ve randomize olmayan çalışmaların görece başarısı bu stratejiyi destekler (78).

2.3.3.2. Fibrinolitikler ve alteplaz çalışmaları

Fibrinoliz genel olarak fibrin pıhtısının parçalanması sürecini ifade eder. Bu süreç, fibrin ağını parçalayan anahtar bir enzim olan plazmin tarafından gerçekleştirilir ve sonucunda fibrin yıkım ürünleri açığa çıkar. Plazmin, karaciğerde sentezlenen ve öncül molekül olan plazminojenden türetilir. Plazminojen fibrini doğrudan parçalayamasa da ona yüksek bir bağlanma eğilimi gösterir böylece pıhtı oluştuğunda hızla bu bölgeye yerleşir. Üzerindeki özel bağlanma bölgeleri sayesinde fibrinojene bağlanır. Plazminojenin plazmine dönüşmesini sağlayan iki temel enzim bulunmaktadır: doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz. Bu enzimler fibrinoliz sürecini başlatmada kritik bir rol oynar. t-PA, endotel hasarı oluştuğunda endotel hücreleri tarafından üretilir ve yavaşça dolaşıma katılır. Ancak fibrin yıkımının başlaması genellikle birkaç gün alır. Bunun sebebi, plazminojenin pıhtı içinde hapsolması ve yavaş bir şekilde aktif hale gelmesidir (92). Sonuçta fizyolojik olarak plazminojen aktivatör sistemi, plazmine dönüşerek pıhtı yüzeyine bağlanıp pıhtıyı eriten ve trombus oluşumunu sınırlayan plazminojeni oluşturur. Plazmin polimerize fibrin molekülleri arasındaki çapraz bağları parçalayarak, fibrin degranülasyon ürünlerini (örn. d-dimer) oluşturur. Aktif koagülasyon faktörlerinin antitrombin-3 (AT-3), protein C ve S tarafından inaktive edilmesi, trombus oluşumunu sınırlayan mekanizmalar arasındadır. Buna karşılık, karaciğer tarafından sentezlenen a2-antiplazmin (a2-AP), yağ dokusu tarafından üretilen plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAİ-1) ve trombin-trombomodülin kompleksi tarafından aktive edilen trombinle aktifleştirilebilir

fibrinoliz inhibitörü (TAFİ) plazmin oluşumunu ve fibrinolizi inhibe eder. a2-AP, PAİ-1 ve TAFİ fibrinolitik sistemin temel inhibitörleridir. Fibrinolitik ajanların ortak temel hedefi pıhtıyı eriten plazminin oluşmasıdır (Şekil 5) (42, 93).



Şekil 6. Fibrin spesifik fibrinolitiklerin etki mekanizması ve fibrinoliz inhibitörleri a2-AP, a2-antiplazmin; PAİ-1, plazminojen aktivatör inhibitörü-1; r-PA, reteplaz; TAFİ, trombinle aktiveleştirilebilir fibrinoliz inhibitörü; t-PA, doku plazminojen aktivatörü. Kırmızı ok inhibisyonu, yeşil ok aktivasyonu göstermektedir.

Alteplaz, ilk rekombinant doku plazminojen aktivatörü (t-PA) olarak bilinir. İnsan melanoma hücre kültürlerindeki, doğal doku plazminojen aktivatöründen rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen, glikoprotein yapıda, doğal bir serin proteazdır. Fibrine streptokinaz ve ürokinazdan daha yüksek afinite ile bağlanır. Fibrine bağlandığında fibrin yüzeyindeki plazminojeni, fibrini kofaktör olarak kullanarak plazmine dönüştürür. Reteplaz (r-PA) ve tenekteplaz (TNK) alteplazın genetik olarak değiştirilmiş mutant versiyonlarıdır. Alteplaz vücuttan iki farklı mekanizma ile elimine edilir. İlki, hepatositlerde bulunan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörleri ve karaciğer endotel hücrelerindeki mannoz bağımlı reseptörler aracılığıyla; ikincisi, PAİ-1 ile inhibe edildikten sonra yine hepatic klirens yoluyla eliminasyonudur. Alteplazın yarı ömrü yaklaşık 4 dakika olup, 8 dakika içinde %75'i elimine edilmektedir. Alteplaz Türkiye'de Boehringer Ingelheim ilaç firması tarafından 'Actilyse®' adıyla üretilmektedir. İlaç 10 mg, 20 mg ve 50 mg etken madde içeren flakonlar ile bunları çözmek için 10 mL, 20 mL ve 50 mL steril enjeksiyonluk su içeren

ambalajlarda sunulmaktadır. Liyofilize formda olduğu için ışığa karşı korunmalı ve 25°C'nin altında muhafaza edilmelidir (42).

2.3.3.2.1. Farmakoinvaziv stratejide alteplaz

STEMI'nin farmakoinvaziv stratejisinde 'hızlı infüzyon' olarak adlandırılan, toplam 90 mg alteplazın 1,5 sa içinde verildiği doz rejimi şu şekildedir (2):

- 15 mg İV bolus
- 0,75 mg/kg 30 dk'da infüzyon (50mg'a kadar)
- Sonrasında 0,5mg/kg 60 dk'da İV infüzyon (35mg'a kadar)

Fibrinoliz sonrası trombosit aktivitesinde paradoksal bir artış yaşanabilir. STEMI'nin farmakoinvaziv stratejisinde fibrinolitik tedaviye ek antitrombosit olarak verilmesi önerilen kanıtlanmış ilaçlar ve çalışmaları şunlardır (2):

- Aspirin: ISIS-2 çalışması (94)
- Klopidoğrel: CLARITY-TIMI 28 (95) ve COMMIT (96) çalışmaları

Ancak farmakoinvaziv stratejide, tikagrelor ve prasugrel ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

Ek antikoagülan olarak, ASSENT-3 çalışması net yararın UFH'ye kıyasla enoksaparin lehine olduğunu göstermektedir (97). Bu nedenle ESC, farmakoinvaziv stratejide antikoagülan tercihi olarak, İV başlatılıp SC devam edilen enoksaparin önermektedir (1/A). Ancak enoksaparinin olmadığı durumlarda, UFH'nin kullanımı önerilmektedir (1/B) (2). Tablo 16'da farmakoinvaziv stratejideki ek antitrombotik tedavi dozları gösterilmiştir.

Tablo 16. Farmakoinvaziv stratejide antitrombotik tedavi

Antitrombosit	
Aspirin	150-300 mg p.o. (çiğneme) YD; 75-100 mg/gün p.o. İD
Klopidoğrel	300 mg p.o. YD (>75 yaş hastalarda 75 mg); 75 mg/gün p.o. İD
Antikoagülan	
Enoksaparin	<u><75 yaş hastalarda:</u> 30 mg İV bolus, ardından 1mg/kg b.i.d. SC, revaskülarizasyona kadar veya hastanede yatışında (≤8 gün). İlk 2 SC doz 100 mg'ı geçmemelidir.

>75 yaş hastalarda:

İV bolus olmadan 0,75 mg/kg SC b.i.d.

İlk iki doz 75 mg'ı geçmemelidir.

eGFR <30 mL/dk ise:

24 saatte bir olacak şekilde SC uygulama.

UFH

60 mg/kg iv bolus (en fazla 4000 U), ardından 12 U/kg/sa İV infüzyon (en fazla 1000 U) 24-48 sa'e kadar.

Hedeflenen aPTT: 50–70 sn veya kontrol değerinin 1,5-2 katı. 3, 6, 12 ve 24 sa aralıklarla izlenmelidir.

aPTT, aktif parsiyel tromboplastin zamanı; b.i.d., bis in die (günde 2 kez); eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; İD, idame dozu; İV, intravenöz; p.o., per oral; YD, yükleme dozu.

2.3.3.2.2. Protez kapak trombüsünde alteplaz

TROIA çalışmasında, PKT gelişen hastalarda en etkin ve güvenli olanı belirlemek amacıyla 5 farklı fibrinolitik tedavi rejimi karşılaştırıldı. Sonlanım noktaları fibrinolitik başarı, hastane içi mortalite ve ölümcül olmayan komplikasyonların oranıydı. Fibrinolitik başarısı ise, trombüsün majör çapında ve/veya alanında >%75 azalma olarak tanımlandı (98).

1. Grup: Hızlı streptokinaz:

1.500.000 U 3 saatte İV infüzyon, gerekirse 24 sa sonra tekrarlanmak üzere (toplam 3.000.000 U'ya kadar).

2. Grup: Yavaş streptokinaz:

1.500.000 U 24 saatte İV infüzyon, gerekirse 24 sa sonra tekrarlanmak üzere (toplam 3.000.000 U'ya kadar).

3. Grup: Yüksek doz t-PA (alteplaz 100 mg)

10 mg bolus ardından 90 mg 5 sa İV infüzyon, gerekirse 24 sa sonra tekrarlanmak üzere (toplam 200 mg'a kadar).

4. Grup: Yarım doz t-PA (alteplaz 50 mg) yavaş (6 sa) infüzyon

Bolus yapılmadan 50 mg 6 sa İV infüzyon, gerekirse 24 sa sonra tekrarlanmak üzere (toplam 150 mg'a kadar).

5. Grup: Düşük doz t-PA (alteplaz 25mg) yavaş (6sa) infüzyon

Bolus yapılmadan 25 mg 6 sa İV infüzyon, gerekirse 24 sa sonra tekrarlanmak üzere (toplam 150 mg'a kadar).

Fibrinolitik ajanların infüzyonu sırasında, kanama riskini artıracak endişesiyle, UFH ile yapılan antikoagülasyona ara verilerek fibrinolitik infüzyonun hemen ardından tekrar başlandı. Tekrarlayan fibrinolitik tedavi gerektiğinde, UFH tedavisine ara verildi ve aPTT'nin 50 sn'nin altına düşmesi beklendi. Eğer fibrinolitik tedavi başarılı sonuç verirse, UFH infüzyonuna devam edilirken varfarin tedavisi başlatıldı (98).

TROIA çalışmasında, fibrinolitik tedavinin genel başarı oranı tüm hastalar için %83,2 olarak bildirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (grup 1'den 5'e sırasıyla başarı oranları %68,8, %85,4, %75,0, %81,5 ve %85,5, $p=0.46$) (98). Tüm serideki genel komplikasyon oranı %18,6 idi. Genel komplikasyon oranı grup 1'den 4'e kadar olan gruplar arasında benzer olsa da (sırasıyla %37,5, %24,4, %33,3 ve %29,6; her karşılaştırma için $p>0,05$), grup 5'te anlamlı bir şekilde daha düşüktü (%10,5, her biri için $p<0,05$). Grup 5'te mortalite ve ölümcül olmayan majör komplikasyonların birleşik oranları da diğer gruplara göre daha düşüktü ve Grup IV ve V arasındaki karşılaştırma dışında tüm farklar anlamlıydı. Ek olarak, Grup V' de mortalite yoktu (98).

TROIA çalışmasından çıkartılan sonuç, gerektiğinde tekrarlanan ve bolus verilmeden uygulanan, düşük doz alteplazın yavaş infüzyonunun (25 mg alteplazın 6 sa infüzyonu), PKT olan hastalarda etkin ve güvenli olduğuydu (98).

TROIA çalışmasının ardından aynı çalışma ekibi tarafından, infüzyon süresini uzatmanın, başarı oranını düşürmeden komplikasyon oranını azaltabileceği ön görüşüyle, düşük dozda (25mg) alteplazın ultra yavaş (25sa) infüzyonunun etkinlik ve güvenliğinin değerlendirildiği PROMETEE çalışması yayımlandı. Çalışmada, fibrinolitik protokolü gerektiğinde en fazla 8 defaya (200 mg) kadar tekrarlanabildi. Sonlanım noktaları fibrinolitik başarısı, mortalite ve komplikasyon oranlarıydı (22).

Prosedürün genel başarı oranı %90'dı. NYHA sınıfı, çoklu değişken analizine göre, tedavi başarısızlığının tek bağımsız öngörücüsüydi. Genel komplikasyon oranı %6,7 idi (%3,3 ölümcül olmayan majör, %2,5 minör ve %0,8 ölüm). Komplikasyon öngörücüleri atriyal fibrilasyon varlığı, daha yüksek NYHA sınıfı ve trombüs alanıydı (22).

Sonuçta, gerektiğinde tekrarlanan, düşük doz alteplazın bolus verilmeden ultra yavaş infüzyonunun, PKT gelişen hastalarda, NYHA-IV olanlar hariç etkinlik kaybı

olmaksızın, oldukça düşük ölümcül olmayan komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkili olduğu görüldü (22).

2020 ACC/AHA Kalp Kapak Hastalıkları kılavuzunun, mekanik PKT tedavisindeki fibrinolitik önerisi şöyledir (99):

- Sol taraflı mekanik PKT olan ve kapak obstrüksiyonu semptomları ile başvuran hastalarda, acil tedavi olarak, ya düşük doz yavaş infüzyon fibrinolitik tedavi ya da acil cerrahi müdahale önerilmektedir (1/B-NR).

ACC/AHA cerrahi ve fibrinolitik tedavi tercihi konusunda multidisipliner bir yaklaşım önermiştir. TROIA (98) öneriye referans gösterilen çalışmalardandır. PROMETEE (22) çalışmasının başarılı etkinliği ve güvenliği destekleyici metin içinde belirtmiştir (99).

2021 ESC Kalp Kapak Hastalıkları kılavuzunun, mekanik PKT hastalarındaki fibrinolitik tedavi önerisi şöyledir (100).

- Cerrahi mevcut değil veya yüksek riskli ise veya sağ taraf protez kapak trombüsü ise, t-PA (10 mg bolus + 90 mg 90 dk'da infüzyon, ek olarak UFH infüzyonu) veya streptokinaz (1.500.000 U 60 dk'da, ek UFH olmadan) ile fibrinoliz düşünülmelidir (2A/B).

Sonuç olarak PKT hastalarında düşük doz, yavaş ve ultra yavaş alteplaz infüzyonu rejimlerinin, etkin ve güvenli olduğu, TROIA (98) ve PROMETEE (22) klinik çalışmalarıyla kanıtlanmıştır. Çalışmalardaki alteplaz rejimlerinin uygulanma şekilleri tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Alteplazın uygulanma şekilleri

Doz	Miktar	Hız	İnfüzyon süresi
Tam doz	100 mg	Hızlı	90 dk
Yarı doz	50 mg	Yavaş	6 sa
Düşük doz	25 mg	Ultra yavaş	25 sa

TROIA (98) ve PROMETEE (22) çalışmalarından derlenmiştir.

2.3.3.2.3. ES stratejisinde alteplaz çalışmaları

Mekanik kapak üzerindeki trombüsü eriten fibrinolitik stratejisinin, doğal koroner arterlerdeki trombüsü de yine düşük komplikasyon oranıyla eritebileceği öngörüsüyle yapılan çalışmalar olumlu sonuçlar vererek umut vadeci olmuştur. ES stratejisinde, alteplazın kullanıldığı başarılı olgu sunumları ve tedavi protokolleri tablo 18’de kronolojik sırayla gösterilmiştir.

LMCA veya LAD proksimalinde ÇYTY ile gelen AKS hastalarında, GPIIb/IIIa inhibitörü kullanılarak yapılan ES sonucunda yeterli trombüs rezolüsyonu izlenmeyip, ardından yapılan sistemik fibrinoliz ile başarılı sonuç alınan olgu raporları bilinmektedir. Germing ve ark. 48 saat boyunca antiagregan ve antikoagülan tedaviye ek olarak verilen absiksimab infüzyonuna dirençli LMCA trombüsünde, 50 mg alteplazın 1 sa infüzyonuyla başarılı bir tedavi bildirdi (20). Mischie ve ark. önce tirofiban sonrasında absiksimab tedavisine yanıt vermeyen LMCA ostial trombüsünde, 50 mg alteplazın 1 sa infüzyonuyla trombüsün çözüldüğü bir vaka bildirdi (21). Akçay ve ark.’nın absiximab ve tirofiban tedavisine dirençli, LMCA veya LAD proksimalinde ÇYTY olan NSTEMI hastalarına uyguladıkları, düşük doz (25 mg) yavaş infüzyon (6 sa), ardından düşük doz (25 mg) ultra yavaş infüzyon (25 sa) alteplaz rejimini (toplam 50 mg) içeren 5 hastalık olgu serisinde, protokolün etkinliği ve güvenliği gösterildi (6).

Ayrıca ES stratejisinde sistemik fibrinolizin, önden GPIIb/IIIa inhibitörü uygulanmadan, doğrudan verildiği ve başarılı sonuç alınan olgu raporları bilinmektedir. Aydın ve ark. koroner emboliye bağlı akımı sınırlayan (TIMI 2 akım) LMCA distal trombüsünde, tam doz (100 mg) alteplazın başarılı sonuç verdiği bir vaka bildirdi (101). Gunn J. RCA’da ÇYTY olan NSTEMI hastasında, intrakoroner alteplazın 10 mg bolus ardından 50 mg 20 dk’da infüzyonuyla, trombüsün büyük ölçüde azaldığını, kalan trombüsün de 20 mg alteplazın 10 dk infüzyonuyla tamamıyla eridiğini bildirdi (102). Protez kalp kapağına sahip NSTEMI hastalarında, aterosklerozdan ziyade protez kapağına bağlı koroner emboli olasılığı daha yüksektir (103). Karakoyun ve ark. PKT ile komplike olmuş koroner embolinin düşük doz (25 mg), yavaş infüzyon (6 sa) alteplaz ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği olgu serisi bildirdi (104). Akçay ve ark. LMCA’da semi-mobil trombüs olan NSTEMI hastasında,

düşük doz (25 mg) yavaş infüzyon (6 sa) alteplaz infüzyonuyla trombüsün tamamıyla eridiğini, sonrasında yaptıkları İVUS ile tıkanıklığa yol açmayan plak tespit edildiğini bildirdi (105). Yine protez kalp kapakçığı olan hastalardaki NSTEMI için tanı ve tedavi stratejilerini araştıran TROIA-ACS çalışması, bu hastalarda gelişen NSTEMI'nin aterosklerozdan ziyade protez kapak trombüsü kaynaklı koroner emboli ile ilişkili olduğunu ve alteplazın düşük dozda (25 mg) yavaş infüzyonunun (6 sa) etkinlik ve güvenliğini kanıtladı (103). Yildirim ve ark. aktif COVID-19 enfeksiyonu altında, LAD'nin masif stent trombozu nedeniyle anterior STEMI gelişen hastaya, düşük doz (25 mg) ultra yavaş (25 sa) infüzyon protokolünü 2 kez ardışık olarak uyguladı. Kontrol KAG'de trombüsün tamamen eridiği ve TIMI 2 akımın TIMI 3'e iyileştiği gözlemlendi. Hastanın yakın zamanlı mide kanseri tanısıyla kemoterapi ve total gastrektomi öyküsü mevcut olduğu için kanama riski yüksek olmasına rağmen herhangi bir kanama komplikasyonu izlenmedi (23). Düşük doz, infüzyon süresi uzatılmış alteplaz rejimi, hemodinamik olarak stabil hastaların ÇYTY olan koroner arterlerinde, akımı iyileştirmek ve no-reflow riskini azaltmak için yeni bir yaklaşım olabilir (106, 107). Ancak literatürde bahsedilen alteplaz rejimleriyle ilgili RKÇ ve kanıt düzeyinde yeterli veri bulunmamaktadır.

Tablo 18. ES stratejisinde alteplazın kullanıldığı çalışmalar

Çalışma (Referans)	Yıl	Protokol (Doz/Süre)
Aydın ve ark. (101)	2004	100 mg/90 dk
Germing ve ark. (20)	2006	50 mg/1 sa
Gunn J. (102)	2007	10 mg bolus, 50 mg/20 dk + 20 mg/10 dk
Mischie ve ark. (21)	2010	50 mg/1 sa
Karakoyun ve ark. (104)	2014	25 mg/6 sa
Akçay ve ark. (105)	2016	25 mg/6 sa
TROIA-ACS çalışması (103)	2018	25 mg/6 sa
Akçay ve ark. (6)	2022	25 mg/6 sa veya 25 mg/6 sa + 25 mg/25 sa
Yildirim ve ark. (23)	2022	25 mg/25 sa + 25 mg/25 sa

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Helsinki Deklarasyonu, İyi Klinik Uygulamalar için Uluslararası Uyum Konferansı Kılavuzları ve ilgili tüm düzenleyici gerekliliklere uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmaya katılan tüm gönüllülere araştırma kapsamı, prosedürler ve uygulamalar hakkında detaylı bilgiler aktarılmış ve kendilerinden hem sözlü hem de yazılı onam alınmıştır. Araştırmamız ilaç çalışması kapsamında Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından değerlendirilmiş ve araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Ardından Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve OMÜ KAEEK 2022/64 karar numarası ile etik uygunluk onayı almıştır. Çalışma öncesinde gerçekleştirilen güç analizine göre minimum örneklem sayısı 30 olarak belirlenmiştir.

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamıza Aralık 2022 ile Aralık 2024 tarihleri arasında OMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'ne akut ME ile başvuran, dahil edilme ve dışlama kriterleri ile belirlenmiş 30 hasta alınmıştır.

3.1.1. Dahil edilme kriterleri

Akut ME tanısıyla koroner anjiyografi (KAG) yapıp enfarkt ilişkili arterde (EİA) çok yüksek trombüs yükü (ÇYTY) saptanan ve operatör tarafından ertelenmiş stentleme (ES) stratejisinin uygun görüldüğü hastalar çalışmaya dahil edildi. Yip ve arkadaşları tarafından önerilen kriterlerden en az 2 tanesinin bulunması ÇYTY olarak tanımlandı (8, 19). Bu kriterler aşağıda sunulmuştur.

- Kunt şekilli oklüzyon
- Oklüzyon proksimalinde birikmiş >5 mm trombüs
- Yüzen trombüs
- Obstrüksiyon distalinde kalıcı boya stazı
- Referans damar çapı >4 mm
- Referans damar çapının 3 katından daha uzun trombüs

3.1.2. Dışlama kriterleri

- Operatör tarafından ES stratejisinin uygun görülmemesi

- Devam eden göğüs ağrısı
- Killip III veya IV
- Akut ME ile ilişkili mekanik komplikasyonlar
- Hemodinamik instabilite
- Yaşamı tehdit edici aritmiler
- Balon anjiyoplastiye rağmen TIMI 0 ya da 1 akım
- Fibrinolitik tedavinin mutlak ve görece kontrendikasyonlarının bulunması (Tablo 7)
- CRUSADE kanama risk skoru >50 (çok yüksek kanama riski)

3.2. Çalışmanın Amacı

Temel amacımız ÇYTY olan EİA'da yarı doz (50 mg) ultra yavaş (1 mg/sa) alteplaz infüzyonunun trombüs boyutu ve iskemik klinik sonuçlar üzerine etkisini değerlendirmektir. İkincil amacımız yarı doz ultra yavaş alteplaz infüzyonunun kanama komplikasyonları açısından güvenliğini değerlendirmektir.

3.2.1. Primer sonlanım noktası

- Kontrol koroner anjiyografide TIMI trombüs derecesi
- Lüzum halinde yapılacak stentleme sonrası TIMI 3 akım elde edilmesi

3.2.2. Sekonder sonlanım noktası

- Majör kanama (BARC tip 3 ya da 5)
- Minör kanama (BARC tip 1 ya da 2)

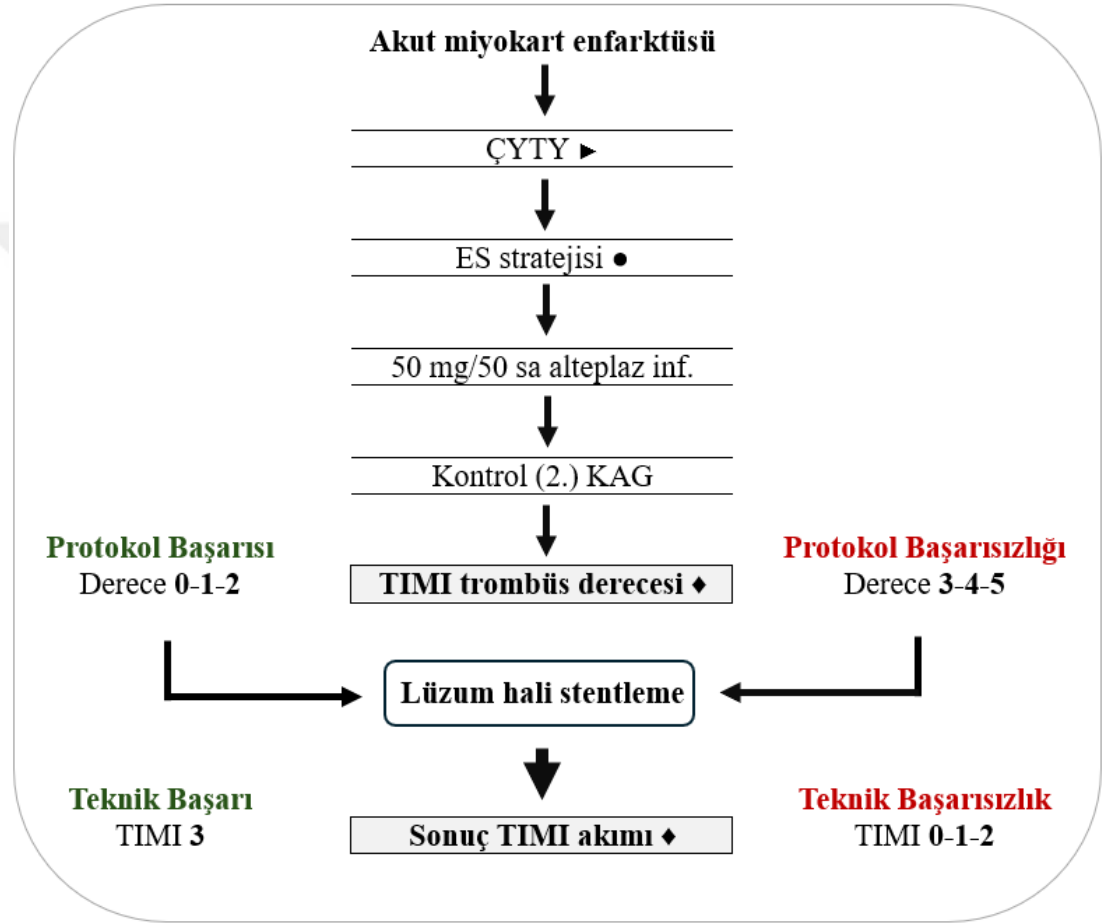
3.3. Çalışma Protokolü

OMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'ne akut ME ile başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan hastalar, araştırma hakkında ayrıntılı bilgilendirildikten sonra sözlü ve yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

3.3.1. Protokolün özeti

Akut ME tanısıyla KAG yapıp EİA'da ÇYTY saptanan ve operatör tarafından ES stratejisinin uygun görüldüğü hastalar, dışlama kriterleri gözden geçirildikten sonra, prospektif olarak tasarlanan bu gözlemsel çalışmaya dahil edildi. Hastalara bolus doz uygulamaksızın, yarı doz ultra yavaş alteplaz İV infüzyon şeklinde verildi. İnfüzyonun

tamamlandığı 50. saatte kontrol KAG yapıldı. EİA' da TIMI derece 0, 1 ya da 2 trombüs saptanması halinde tedavi protokolü başarılı olarak kabul edildi ve vakanın yönetimi operatöre bırakıldı. TIMI 3, 4, 5 trombüs saptanması halinde ise başarısız olarak kabul edildi. Her durumda vakanın yönetimi operatöre bırakıldı. İnfüzyon sırasında dışlama kriterlerinin oluşması ve/veya majör kanama gelişmesi durumunda protokol sonlandırıldı.



Şekil 7. Çalışma yönteminin algoritması.

ÇYTY, çok yüksek trombüs yükü; EİA, enfarkt ilişkili arter; ES, ertelenmiş stentleme; KAG, koroner anjiyografi; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction. ► İlk KAG'de EİA'da Yip kriterlerinden en az ikisinin bulunması. • Antegrad stabil akımın (TIMI 2-3) sağlanması ve iskemik semptomların olmaması şartıyla. ♦ Primer sonlanım noktaları

3.3.2. Koroner anjiyografi öncesi

Tüm hastalardan detaylı anamnez alındı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri kaydedildi. Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, kronik böbrek hastalığı (KBH), PKG öyküsü, KABG öyküsü, periferik arter hastalığı (PAH) için revaskülarizasyon öyküsü, serebrovasküler hastalık (SVH), kronik

obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve kullandığı ilaçlar açısından özgeçmişini sorgulandı. Hastanın başvuru anındaki vital bulguları (kan basıncı, kalp hızı), Killip sınıfı, 12 derivasyonlu EKG'si, CRUSADE kanama risk skoru kaydedildi. Hastalardan işlem öncesi tam kan sayımı (CBC), böbrek fonksiyon testleri (BFT), karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve kardiyak belirteçler (yüksek duyarlıklı troponin ve CK-MB) için venöz kan örnekleri alındı. Laboratuvar tetkikleri hastanın takibi boyunca 24 saatte bir tekrarlandı. Semptom başlangıcı, ilk tıbbi temas ve KAG'ye alındığı zaman noktaları arasındaki süreler kaydedildi. Başvuru anından sonraki ilk 24 saat içinde ekokardiyografi (EKO) yapıldı, LVEF biplan Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı.

3.3.2.1. Tanımlamalar

Dislipidemi herhangi bir zamanda total kolesterol ≥ 240 mg/dL, LDL-kolesterol ≥ 160 mg/dL, HDL-kolesterol ≤ 40 mg/dL veya trigliserit ≥ 200 mg/dL olması (108); KBH, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü ile hesaplanan eGFR'nin en az 3 ay boyunca < 60 mL/dk/1,73 m² olması (109) olarak tanımlandı.

3.3.3. Koroner anjiyografi

KAG esnasındaki tüm işlemler, hesaplamalar ve karar alma süreci en az iki deneyimli kardiyolog tarafından yapıldı. Görüntüler Philips Allura Xper FD20 model cihaz ile 30 kare/sn hızında alınıp kaydedildi. Bütün hastalara radyal veya femoral arter yoluyla seldinger tekniği kullanılarak selektif görüntüleme yapıldı.

ÇYTY herhangi bir müdahale öncesi KAG'de Yip ve arkadaşlarının tanımladığı kriterlerden en az 2 tanesinin bulunması olarak tanımlandı. Anjiyografik kantitatif ölçümler kontrastla doldurulmuş kılavuz kateter kalibrasyon standardı olarak kullanılarak, dijital kenar algılama algoritmasıyla hesaplandı. Hastalıklı damar sayısı $\geq 50\%$ darlığı olan majör epikardiyal koroner arterlerin sayısı olarak tanımlanmış ve 1, 2 veya 3 olarak kaydedilmiştir. Trombüs uzunluğu bazal anjiyografide TIMI 2 veya 3 akım mevcutsa; TIMI 0 veya 1 akım olması halinde ise MİMM (tel, düşük profilli balon veya trombüs aspirasyonu) ardından TIMI 2 veya 3 akım elde edildikten sonra değerlendirildi. TIMI 2 ya da 3 akım elde edilemeyen hastalarda ise protokol uygulanmadı, dışlama kriteri olarak kabul edildi. TIMI trombüs derecesi, TIMI akımı ve MBG; KAG başında, varsa MİMM sonrası ve KAG sonunda olmak üzere ayrı ayrı

kaydedildi. Alteplaz uygulama kararı dahil edilme ve dışlama kriterleri gözetilerek, operatörün takdirine bırakıldı.

3.3.4. Antitrombotik rejim ve alteplazın uygulama protokolü

KAG öncesi tüm hastalar 300 mg aspirin YD aldı. KAG öncesinde veya esnasında, yükleme ve ardından idame dozunda P2Y₁₂i (klopidogrel, tikagrelor veya prasugrel) oral yoldan verildi. İşlem sırasında antikoagülan olarak 70-100 U/kg İV UFH uygulandı. İşlem sırasında GPIIb/IIIa inhibitörü kullanma gerekliliği ve seçilecek ajan operatörün tercihinə bırakıldı.

Protokole dahil edilen hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde (KYBÜ) monitörize edildikten sonra, bolus doz uygulanmaksızın, yarı doz ultra yavaş alteplaz infüzyonu verildi. İnfüzyon sırasında dışlama kriterlerinin oluşması ve/veya majör kanama gelişmesi durumunda protokol sonlandırıldı.

İnfüzyonun hazırlanması ve yenilenmesi

Çalışmamızda Boehringer İngelheim firması tarafından üretilen 'Actilyse® 50 mg' kullanıldı. İlacın ambalajından çıkan 50 cc'lik sulandırıcı diğer 50 cc'lik ilacın etken maddesini içeren toz flakonun içine enjekte edildi. Bu şekilde 50 mg/50 cc (1 cc'de 1 mg)'lik karışım elde edilmiş oldu. Bu karışımın kullanılmayan kısmı kullanılana kadar 25°C altındaki sıcaklıkta muhafaza edildi. Ardından 100 cc'lik normal salin (serum fizyolojik) içinden 80 cc boşaltıldı. Hazırladığımız alteplaz karışımından 5 cc (5 mg) çekilip içinde 20 cc kalmış olan normal salin setinin içine enjekte edildi. Böylece 25 cc normal salin içinde toplam 5 mg alteplaz olacak şekilde infüzyon setimiz hazırlandı. 5 cc/sa (yani saatte 1 mg alteplaz) hızında periferik venden İV infüzyon başlatıldı. İnfüzyon seti ilacın bozulmasını önlemek için ışığı geçirmeyecek bir koruyucu ile kapatıldı ve her 5 saatte bir aynı basamaklar tekrarlandı.

KAG'deki erişim yeri femoral arter olan hastaların kılıfı kontrol KAG'ye kadar çekilmedi. Kılıf kaynaklı trombotik komplikasyon riskini azaltmak amacıyla perfüzör yoluyla 500 U/sa UFH infüzyonu kılıf içerisinden kontrol KAG'ye kadar verildi. Kılıf femoral arterde olduğu sürece hastanın mobilizasyonu kısıtlandı ve femoral bölge yakın gözlem altında tutuldu.

Erişim yeri radyal arter olan hastaların ise işlem sonrası kılıfı çekildi ve radyal kelepçe ile kanama kontrolü sağlandı. Kontrol koroner anjiyografide yine radyal arter erişim yeri olarak kullanıldı. Bu hastalara ek antitrombotik tedavi olarak 0,5 mg/kg b.i.d. (yarı doz) SC enoksaparin uygulandı.

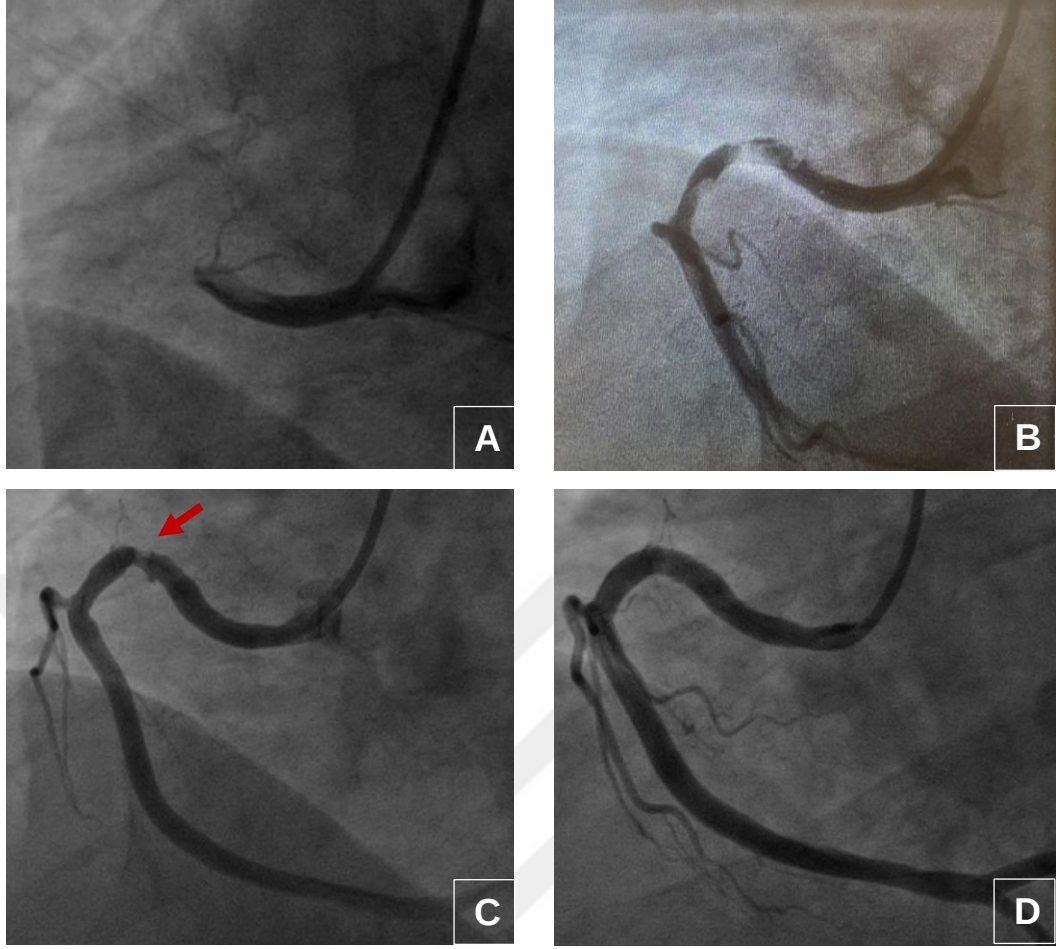
3.3.5. Kontrol koroner anjiyografi ve lüzum halinde yapılan stentleme

İnfüzyonun tamamlandığı 50. saatte kontrol KAG yapıldı. Rezidü trombüs uzunluğu, TIMI trombüs derecesi, TIMI akımı ve MBG hesaplanarak kaydedildi. EİA'da TIMI 0, 1 ya da 2 trombüs saptanması halinde tedavi protokolü başarılı; TIMI 3, 4 ya da 5 trombüs saptanması halinde ise başarısız olarak kabul edildi. PKG kararı operatöre bırakıldı. PKG yapılacaksa, işlem sırasındaki predilatasyon, stentleme gereksinimi ve seçimi, postdilatasyon, trombüs aspirasyonu gerekliliği gibi teknik unsurlar yine operatöre bırakıldı. İşlemden kullanılan kateter, stent uzunluğu ve çapı, postdilatasyon balon çapı ve şişirilme basıncı, başka PKG yapılan damar varlığı, toplam kontrast miktarı kaydedildi. İşlem sonundaki TIMI trombüs derecesi, TIMI akımı ve MBG hesaplanarak kaydedildi.

3.3.5.1. Tanımlamalar

- **Protokol başarısı:** Kontrol KAG'de TIMI derece 0, 1 veya 2 trombüs saptanması.
- **Teknik başarı:** İkinci KAG'de <%30 rezidü darlık ve TIMI 3 akım elde edilmesi.
- **Prosedürel başarı:** Teknik başarıyla birlikte hastanın yatışından taburculuğuna kadar MACE gelişmemesi.
- **MACE:** Ölüm, re-ME ve inme.

Şekil 8'de ÇYTY olan RCA'nın, yarı doz ultra yavaş alteplaz infüzyonu ile başarılı bir şekilde yönetimi gösterilmiştir.



Şekil 8. ÇYTY olan RCA'nın yarı doz ultra yavaş alteplaz ile başarılı yönetimi. A) Total oklüzyon, oklüzyon proksimalinde >5 mm trombüs, RDC >4 mm. B) Predilatasyon sonrası antegrad akım sağlandı (TIMI 2). Uzunluğu 20 mm TIMI derece 4 trombüs izlendi. İskemik semptomları olmayan hastaya yarı doz ultra yavaş alteplaz infüzyonu başlandı. C) Kontrol KAG'de %60 darlık ve 2 mm uzunluğunda rezidü TIMI derece 2 trombüs saptandı (kırmızı ok). Protokol başarısına ulaşıldı. D) 4x32 mm İSS implante edildi, ardından 5x20 mm NC ile postdilate edildi. İşlem sonunda TIMI 3 akım ve MBG 3 elde edildi, sonuç optimaldi. Teknik başarıya ulaşıldı. Hastanın yatışı süresince MACE gelişmedi, prosedürel başarıya ulaşıldı. ÇYTY, çok yüksek trombüs yükü; İSS, ilaç salınlı stent; KAG, koroner anjiyografi; MACE, majör advers kardiyovasküler olay; MBG, miyokardiyal blush derecesi; NC, kompliyan olmayan; RCA, sağ koroner arter; RDC, referans damar çapı; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction.

3.3.6. Periprosedürel kanama riski ve sınıflandırması

3.3.6.1. CRUSADE kanama risk skorlaması

Temel amacı trombüs yükünü ve trombotik komplikasyon riskini azaltmak olan ES stratejisinde verilen uzamış sistemik antitrombotik tedavi kanama riskini artırabilir. CRUSADE kanama risk skoru (110) (Tablo 19), akut ME hastalarında kanama riskini

değerlendirmeye yardımcı olan, ACC/AHA kılavuzunun (29) önerdiği bir skorlamadır. CRUSADE skorunun >50 olması çalışmamızda dışlama kriteri olarak kabul edildi.

Tablo 19. CRUSADE kanama riski skorlaması

Parametreler	Risk Sınıfı	Puan	Majör Kanama •
- HTC değeri	Çok Düşük	≤20	%3,1
- Kreatinin klirensi (mL/dk)	Düşük	21-30	%5,5
- Kalp hızı	Orta	31-40	%8,5
- Cinsiyet	Yüksek	41-50	%11,9
- Başvuruda konjestif KY bulguları	Çok Yüksek	>50	%19,5
- DM			
- Vasküler hastalık öyküsü			
- Sistolik kan basıncı			

DM, Diyabetes mellitus; HCT, hematokrit; KY, kalp yetmezliği. • Majör kanama tanımı: intrakraniyal kanama, retroperitoneal kanama, HTC’de ≥ 12 düşüş, ES replasmanı (HTC ≥ 28 ise veya <28 olup kesin kanama varsa).

3.3.6.2. BARC kanama sınıflandırması

Bleeding Academic Research Consortium (BARC) sınıflaması (111) KV klinik araştırmalarda kanama olaylarını değerlendirmek ve raporlamak için geliştirilmiş objektif, hiyerarşik ve standardize edilmiş bir sistemdir. Tablo 20’de BARC sınıflamasındaki temel kategoriler ve tanımlamalar yer almaktadır (111).

Tablo 20. BARC Kanama Sınıflandırması

Tip 0	Kanama yok Kanama belirtisi veya semptomu yok.
Tip 1	Minimal Kanama Tıbbi danışma, yatış, tetkik veya müdahale gerektirmez.
Tip 2	Küçük Kanama Tip 3, 4 veya 5 kriterlerini karşılamayan, ancak aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılayan durumlar: 1) Cerrahi olmayan, bir sağlık profesyoneli tarafından tıbbi müdahale gerektiren 2) Hastanede yatışa veya bakıma yol açan 3) Klinik değerlendirme yapılmasını gerektiren
Tip 3	Büyük Kanama

Tip 3a	• Belirgin kanamayla birlikte 3–5 g/dL• hemoglobin düşüşü • Belirgin kanamayla birlikte herhangi bir transfüzyon yapılması
Tip 3b	• Belirgin kanamayla birlikte ≥ 5 g/dL• hemoglobin düşüşü • Kardiyak tamponad • Kanamanın kontrolü için cerrahi müdahale gerektiren durumlar (<i>diş/dil/burun/cilt/hemoroit cerrahisi hariç</i>) • İntravenöz vazoaktif ajan gerektiren kanama
Tip 3c	• İntrakraniyal kanama (<i>mikrokanamalar veya hemorajik dönüşüm hariç, intraspinal kanamalar dahil</i>). • Otopsi, görüntüleme veya lomber ponksiyon ile doğrulanmış alt kategoriler. • Görüşü bozan intraoküler kanama.
Tip 4	KABG İlişkili Kanama • Ameliyat sonrası 48 saat içinde intrakraniyal kanama. • Kanamayı kontrol etmek amacıyla sternotomi kapatıldıktan sonra tekrar ameliyat yapılması. • 48 saat içinde 5 ünite veya daha fazla tam kan ya da paketlenmiş eritrosit transfüzyonu. • 24 saat içinde 2 litre veya daha fazla göğüs tüpü drenajı.
Tip 5	Fatal (ölümcül) Kanama
Tip 5a	Muhtemel ölümcül kanama; otopsi veya görüntüleme ile doğrulanmamış, ancak klinik olarak şüpheli.
Tip 5b	Kesin ölümcül kanama; belirgin kanama veya otopsi ya da görüntüleme ile doğrulanmış.

BARC, Bleeding Academic Research Consortium; KABG, koroner arter baypas grefti.
 •Transfüzyon düzeltmesi: 1 ünite eritrosit ya da 1 ünite tam kan, 1 g/dL hemoglobin artışına eşittir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma verisi OMÜ Bilgi İşlem Daire Başkanlığı tarafından sağlanan Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc, Chicago, IL) versiyon 25 aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenip analiz edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak sunuldu. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren numerik değişkenler ortalama ± standart sapma (SS) olarak, normal dağılım göstermeyenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu.

4. BULGULAR

Kontrol grubu olmayan, prospektif gözlemsel bu çalışmaya, Aralık 2022 ile Aralık 2024 tarihleri arasında, dahil edilme ve dışlama kriterleri gözetilerek, toplam 30 hasta alındı. Alteplaz infüzyonu sırasında herhangi bir dışlama kriteri meydana gelmedi ve 30 hastanın tümü değerlendirmeye alındı.

4.1. Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışma kapsamında incelenen hastaların yaş ortalaması $57,7 \pm 16,1$ idi. Hastaların 24'ü (%80) erkek, 6'sı (%20) kadındı. 16 hasta (%53,3) STEMI, 14 hasta (%46,7) NSTEMI tanısıyla başvurdu. VKİ ortalama değeri $28,39 \pm 3,58$ saptandı. Sigara kullanımı açısından bakıldığında; hastaların 10'u (%33,3) aktif içici iken, 10'u (%33,3) bırakmış, 10'u (%33,3) ise hiç içmemişti. Hastaların 19'u (%63,3) HT, 6'sı (%20) DM, 19'u (%53,3) dislipidemi, 2'si (%6,7) KBH, 1'i (%3,3) iskemik SVO öyküsüne sahipti. 8 (%26,7) hasta ME, 9 (%30,0) hasta PKG, 2 (%6,7) hasta ise KABG öyküsüne sahipti (Tablo 21). Başvurudaki ortalama sistolik KB değeri $137,6 \pm 11,1$ diyastolik KB değeri $85,5 \pm 8,6$ idi. Hastaların 28'i (%93,3) Killip 1, 2'si (%6,7) Killip 2 ile başvurdu; Killip 3 ya da 4 ile başvuran hasta yoktu. Hastaların ortalama LVEF değeri $48,3 \pm 8,7$ idi (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların klinik özellikleri

Değişkenler		Tüm hastalar (n=30)
Yaş (yıl)		$57,7 \pm 16,1$
Cinsiyet, n (%)	Erkek	24 (80,0)
	Kadın	6 (20,0)
VKİ (kg/m ²)		$28,39 \pm 3,58$
Sigara, n (%)	Halen	10 (33,3)
	Bırakmış	10 (33,3)
	Hiç içmemiş	10 (33,3)
Hipertansiyon, n (%)		19 (63,3)
Diyabetes mellitus, n (%)		6 (20,0)
Dislipidemi, n (%)		16 (53,3)
Kronik böbrek hastalığı, n (%)		2 (6,7)
İskemik SVO öyküsü, n (%)		1 (3,3)
ME öyküsü, n (%)		8 (26,7)

PKG öyküsü, n (%)		9 (30,0)
KABG öyküsü, n (%)		2 (6,7)
Başvurudaki kalp hızı (vuru/dk)		79,7 ± 16,1
Sistolik KB (mmHg)		137,6 ± 11,1
Diastolik KB (mmHg)		85,5 ± 8,6
Killip sınıfı, n (%)	1	28 (93,3)
	2	2 (6,7)
	3	0
	4	0
CRUSADE kanama skoru		25,8 ± 9,5
Başvuru tanısı, n (%)	STEMI	16 (53,3)
	NSTEMI	14 (46,7)
Triyaj süreleri (sa)	Semptom-İTT	4,5 (0,5-72,0)
	İTT-KAG	2,0 (0,5-22,0)
Hastanede yatış süresi		4,2 ± 1,2
HbA1c (%)		5,6 (4,5-15,1)
Kreatinin (mg/dL)		1,01 ± 0,23
eGFR (mL/dk/1,73 m²)		83,6 ± 21,3
Total kolesterol (mg/dL)		166,2 ± 42,9
LDL kolesterol (mg/dL)		97,4 ± 38,0
HDL kolesterol (mg/dL)		40,7 ± 10,5
Trigliserit (mg/dL)		137 (35-558)
Hs-Troponin (ng/L)		1163 (24-26214)
Hemoglobin (g/dL)		13,83 ± 2,13
Trombosit		248.330 ± 61.868
LVEF (%)		48,3 ± 8,7

Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ± SS, uymayanlar ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; Hs, yüksek duyarlılık; KABG, koroner arter baypas grefti; KAH, koroner arter hastalığı; KB, kan basıncı; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; ME, miyokart enfarktüsü; n, hasta sayısı; NSTEMI, ST elevasyonu olmayan ME; PKG, perkütan koroner girişim; SS, standart sapma; STEMI, ST elevasyonlu ME; SVO, serebrovasküler olay; VKİ, vücut kitle indeksi; İTT, ilk tıbbi temas.

4.2. İlk Koroner Anjiyografideki Bazal ve Prosedürel Özellikler

Hastaların 18'inde (%60) tek damar hastalığı saptanırken, 6'sında (%20) iki damar, 6'sında (%20) üç damar hastalığı mevcuttu. Erişim için 18 hastada (%60) femoral arter, 12 hastada (%40) ise radyal arter kullanılmıştı. EİA hastaların 14'ünde (%46,7) RCA, 7'sinde (%23,3) CX, 6'sında (%20,0) LAD, 2'sinde (%6,7) LMCA ve 1'inde (%3,3) SVG idi. EİA'daki lezyon hastaların 27'sinde (%90) nativ, 3'ünde (%10) ise instent özellikteydi. Ortalama lezyon uzunluğu $23,5 \pm 12,0$ mm idi. Ortanca çap stenozu %90 (70-100), RDÇ 4,2 mm (2,5-8,9), trombüs uzunluğu 14,5 mm (6-46) idi (Şekil 9). Yip kriterlerinin görülme sıklığı şöyleydi: RDÇ'nin >4 mm olması 25 hastada (%83,3), RDÇ'nin 3 katından uzun trombüs 18 hastada (%60), yüzen trombüs 12 hastada (%40), künt şekilli oklüzyon 5 hastada (%16,7), oklüzyon proksimalinde >5 mm trombüs birikimi 4 hastada (%13,3), obstrüksiyon distalinde kalıcı boya stazı 2 hastada (%6,7) mevcuttu. P2Y12i olarak klopidoğrel 18 (%60) hastada, tikagrelor 9 (%30) hastada, prasugrel 3 (%10) hastada kullanılmıştı. Ek olarak hastaların 5'inde (%16,7) GPIIb/IIIa inhibitörü (hepsinde tirofiban), 5'inde (%16,7) trombüs aspirasyonu uygulandı. İlk KAG başındaki TIMI trombüs derecesine bakıldığında; TIMI 3 trombüs 2 hastada (%6,7), TIMI 4 trombüs 21 hastada (%70), TIMI 5 trombüs 7 hastada (%23,3) mevcuttu. TIMI akım derecesine bakıldığında; TIMI 0 akım 7 hastada (%23,3), TIMI 2 akım 10 hastada (%33,3), TIMI 3 akım 13 hastada (%43,3) mevcuttu. MBG'ye bakıldığında; 7 hastada (%23,3) MBG 0, 5 hastada (%16,7) MBG 1, 4 hastada (%13,3) MBG 2, 14 hastada (%46,7) MBG 3 idi. Tel, düşük profilli balon ve/veya trombüs aspirasyonunun birleşiminden oluşan MİMM 11 hastada (%36,7) uygulandı. İlk KAG sonundaki TIMI trombüs derecesine bakıldığında; TIMI 3 trombüs 3 hastada (%10), TIMI 4 trombüs 27 hastada (%90) mevcuttu. TIMI akım derecesine bakıldığında; TIMI 2 akım 16 hastada (%53,3), TIMI 3 akım 14 hastada (46,7) mevcuttu. MBG'ye bakıldığında; 7 hastada (%23,3) MBG 1, 9 hastada MBG 2 (%30,0), 14 hastada MBG 3 (%46,7) idi (Tablo 22).

Tablo 22. İlk koroner anjiyografideki bazal ve prosedürel özellikler

Değişkenler		Tüm hastalar (n=30)
Genel özellikler		
Hastalıklı damar sayısı, n (%)	1 damar	18 (60,0)
	2 damar	6 (20,0)
	3 damar	6 (20,0)
Erişim, n (%)	Radyal	12 (40,0)
	Femoral	18 (60,0)
Kılıf çapı, n (%)	6F	22 (73,3)
	7F	8 (26,7)
Kontrast miktarı (mL)		50 (30-300)
Enfarkt ilişkili artere ait özellikler		
EİA, n (%)	LMCA	2 (6,7)
	LAD	6 (20,0)
	CX	7 (23,3)
	RCA	14 (46,7)
	SVG	1 (3,3)
Rentrop kollateral doluş derecesi, n (%)	0	23 (76,7)
	1	5 (16,7)
	2	1 (3,3)
	3	1 (3,3)
Lezyona ait özellikler		
Nativ/instent	Nativ	27 (90,0)
	İnstent	3 (10,0)
Çap stenozu (%)		90 (70-100)
Referans damar çapı (mm)		4,2 (2,5-8,9)
Lezyon uzunluğu (mm)		23,5 ± 12,0
Trombüs uzunluğu (mm)		14,5 (6-46)
Yip kriterleri, n (%)	Künt şekilli oklüzyon	5 (16,7)
	Oklüzyon proksimalinde >5mm birikmiş trombüs	4 (13,3)
	Yüzen trombüs	12 (40,0)
	Obstrüksiyon distalinde kalıcı boya stazı	2 (6,7)
	RDÇ >4mm olması	25 (83,3)
	RDÇ'nin 3 katından uzun trombüs	18 (60,0)
Antitrombotik tedavi		
P2Y12i, n (%)	Klopidogrel	18 (60,0)
	Tikagrelor	9 (30,0)
	Prasugrel	3 (10,0)
GPIIb/IIIa inhibitörü, n (%)		5 (16,7)

Trombüs aspirasyonu, n (%)		5 (16,7)
MİMM, n (%)		11 (36,7)
TIMI trombüs derecesi		
KAG başında, n (%)	0	0
	1	0
	2	0
	3	2 (6,7)
	4	21 (70,0)
	5	7 (23,3)
KAG sonunda, n (%)	0	0
	1	0
	2	0
	3	3 (10,0)
	4	27 (90,0)
	5	0
TIMI akım derecesi		
KAG başında, n (%)	0	7 (23,3)
	1	0
	2	10 (33,3)
	3	13 (43,3)
KAG sonunda, n (%)	0	0
	1	0
	2	16 (53,3)
	3	14 (46,7)
MBG		
KAG başında, n (%)	0	7 (23,3)
	1	5 (16,7)
	2	4 (13,3)
	3	14 (46,7)
KAG sonunda, n (%)	0	0
	1	7 (23,3)
	2	9 (30,0)
	3	14 (46,7)

Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama $\pm$ SS, uymayanlar ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. CX, sirkumflex arter; ÇDH, çok damar hastalığı; EİA, enfarkt ilişkili arter; F, french; GP, glikoprotein; KAG, koroner anjiyografi; LAD, sol ön inen arter; LIMA, sol internal mammarian arter; LMCA, sol ana koroner arter; MBG, miyokardiyal blush grade; MİMM, minimal invaziv mekanik müdahale; P2Y12Rİ, P2Y12 reseptör inhibitörü; RCA, sağ koroner arter; RLÇ, referans lümen çapı; SVG, safen ven grefti; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction; UFH, fraksiyone olmayan heparin.

4.3. İkinci Koroner Anjiyografideki Bazal ve Prosedürel Özellikler

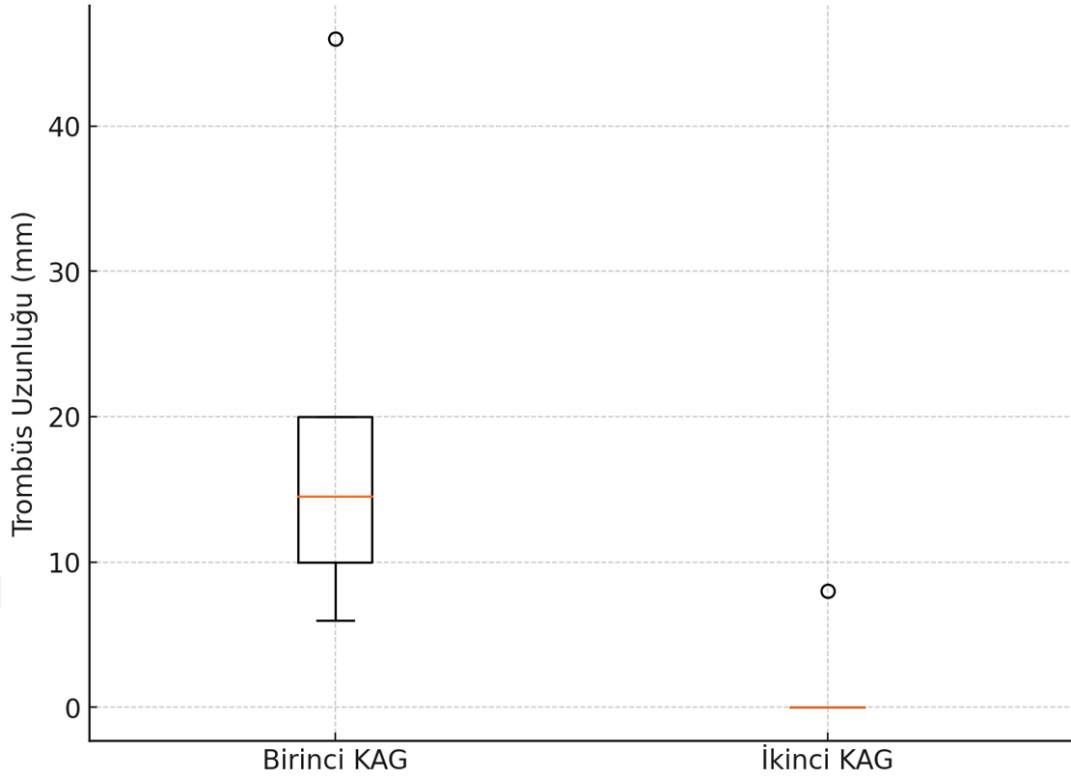
İkinci KAG’de erişim için 16 hastada (%53,3) femoral ve 14 hastada (%46,7) radyal arter kullanıldı. Hastaların sadece 1’inde (%3,3) GPIIb/IIIa inhibitörü kullanılırken, trombüs aspirasyonu yapılan hasta yoktu. Trombüs uzunluğunun ortanca değeri 0 mm (0-8) idi (Şekil 9). İkinci KAG başındaki TIMI trombüs derecesine bakıldığında; TIMI 0 trombüs 9 hastada (%30,0), TIMI 1 trombüs 8 hastada (%26,7), TIMI 2 trombüs 9 hastada (%30,0), TIMI 3 trombüs 4 hastada (%13,3) mevcuttu. TIMI 4 ve 5 trombüs izlenmedi. İkinci KAG başındaki 30 hastanın hepsinde TIMI 3 akım ve MBG 3 izlendi. Hastaların 15’inde (%50,0) stentleme ihtiyacı ortadan kalkmıştı. Stent takılan 15 hastanın (%50,0) tümüne 1 stent takıldı; bu hastaların 8’ine predilatasyon, 7’sine postdilatasyon uygulandı. Ortalama stent çapı $3,90 \pm 0,40$ mm, ortanca stent uzunluğu ise 24 mm (16-44) idi. Kullanılan kontrast miktarının ortanca değeri 35 mL (10-200) idi. İkinci KAG sonundaki TIMI trombüs derecesine bakıldığında; TIMI 0 trombüs 23 hastada (%76,7), TIMI 1 trombüs 3 hastada (%10,0), TIMI 2 trombüs 4 hastada (%13,3) mevcuttu. 29 hastada (%96,7) TIMI 3 akım izlenirken, 1 hastada (%3,3) stentleme sonrası TIMI 2 akım ile çıkıldı. MBG tüm hastalarda 3 olarak izlendi (Tablo 23).

Tablo 23. İkinci koroner anjiyografideki bazal ve prosedürel özellikler

Değişkenler		Tüm hastalar (n=30)
Erişim, n (%)	Radyal	14 (46,7)
	Femoral	16 (53,3)
Kılıf çapı, n (%)	6F	25 (83,3)
	7F	5 (16,7)
Kontrast miktarı (mL)		35 (10-200)
GPIIb/IIIa inhibitörü		1 (3,3)
Trombüs aspirasyonu		0
Trombüs uzunluğu		0 (0-8)
TIMI trombüs derecesi		
KAG başında, n (%)	0	9 (30,0)
	1	8 (26,7)
	2	9 (30,0)
	3	4 (13,3)
	4	0
	5	0
KAG sonunda, n (%)	0	23 (76,7)
	1	3 (10,0)
	2	4 (13,3)

	3	0
	4	0
	5	0
TIMI akım derecesi		
KAG başında, n (%)	0	0
	1	0
	2	0
	3	30 (100,0)
KAG sonunda, n (%)	0	0
	1	0
	2	1 (3,3)
	3	29 (96,7)
MBG		
KAG başında, n (%)	0	0
	1	0
	2	0
	3	30 (100,0)
KAG sonunda, n (%)	0	0
	1	0
	2	0
	3	30 (100,0)
Stentleme işlemine ait özellikler		
Stentleme gereksinimi		15 (50,0)
Predilatasyon		8
Postdilatasyon		7
Stent sayısı		1,0 ± 0,0
Stent çapı		3,90 ± 0,40
Stent uzunluğu		24 (16-44)
Başka lezyona girişim		6 (20,0)

Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ± SS, uymayanlar ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. F, french; GP, glikoprotein; KAG, koroner anjiyografi; MBG, miyokardiyal blush grade; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction.



Şekil 9. Alteplaz öncesi ve sonrası trombüs uzunluğunun karşılaştırmalı grafiği

4.4. Fibrinolitik Tedavi Başarısı

4.4.1. Protokol başarısı

Alteplaz infüzyonu sonrası kontrol KAG’de TIMI 0, 1 veya 2 trombüs görülmesi olarak tanımlanan protokol başarısına 26 hastada (%86,7) ulaşıldı. 4 hastada (%13,3) rezidü TIMI 3 trombüs saptandı (Tablo 24). Protokol başarısı kriterine ulaşamayan 4 hastanın hepsine stentleme yapıldı ve işlem sonunda tüm hastalarda TIMI 3 akım mevcuttu, yani no-reflow izlenmedi. Protokolün başarısız kabul edildiği bu hastalardaki trombüs uzunluğundaki değişim ise 46 mm’den 8 mm’ye, 42 mm’den 8 mm’ye, 22 mm’den 6 mm’ye ve 36 mm’den 4 mm’ ye şeklinde idi.

4.4.2. Teknik başarı

İkinci KAG sonunda, stentleme olsun ya da olmasın, TIMI 3 akım ve <%30 rezidü darlık olması olarak tanımlanan teknik başarıya 29 hastada (%96,7) ulaşıldı. 1 hastada stentleme sonrası no-reflow (TIMI 2 akım) gelişti. TIMI 0 veya 1 akım ise hiçbir hastada izlenmedi (Tablo 24).

No-reflow gelişen hasta inferior ME tanısıyla alınmıştı ve EİA SVG idi. Yip kriterlerinden RDÇ >4 mm ve RDÇ'nin 3 katından uzun trombüs olması mevcuttu. İlk KAG'deki trombüs uzunluğu 35 mm iken, kontrol KAG'de görünür trombüs yoktu. Predilatasyon sonrası 4x16 mm boyutlarında İSS 14 atm basınç altında implante edildi. Postdilate edilmedi. TIMI 2 akımla çıkıldı.

4.4.3. Prosedürel başarı

Hem teknik başarının sağlanıp hem de MACE (ölüm, re-ME, inme) gelişmeden hastanın taburcu edilmesi olarak tanımlanan prosedürel başarıya 29 hastada (%96,7) ulaşıldı (Tablo 24). MACE hiçbir hastada görülmeydi.

4.5. Olumsuz olaylar ve güvenlik

Hastane içi ölüm, re-ME ve inme olarak tanımlanan MACE hiçbir hastada gözlenmedi. BARC 3 ve 5 olarak tanımlanan majör kanama hiçbir hastada görülmeydi. BARC 1 ve 2 olarak tanımlanan minör kanama ise 6 hastada (%20,0) izlendi. Minör kanama kendi içinde değerlendirildiğinde ise 3 hastada erişim yerinde ekimoz (BARC 1), diğer 3 hastada da erişim yerinde anlamlı Hb düşüşü yapmayan (<3 g/dL) kendini sınırlayan hematoma (BARC 2) izlendi (Tablo 24).

İki hastada femoral erişim yerinde kanama ve hematoma komplikasyonu nedeniyle alteplaz infüzyonu 36. ve 40. saatlerinde durduruldu. Her iki hastada da protokol başarılı oldu. 36. saatte infüzyonu kesilen hastaya kontrol KAG'de yapılan stentleme sonrası teknik başarıya ulaşıldı. 40. saatte infüzyonu kesilen hastanın kontrol KAG'sinde TIMI 1 trombüs vardı, <%30 rezidü darlık olan hastada medikal izlem kararı alındı. 1 hastada hafif trombositopeni gelişti, PLT sayısı 182.000/mm³'ten 84.000/mm³'e geriledi, sonraki gün kendiliğinden düzeldi. Yatış ve taburculukta Hb, Kreatinin ve PLT değerlerindeki değişim Tablo 25'te sunulmuştur.

Tablo 24. Primer ve sekonder sonlanım noktaları

Sonuçlar	Tüm hastalar (n=30)
Primer sonlanım noktaları	
Kontrol KAG'deki trombüs derecesi	
TIMI derece 0, 1 ya da 2 trombüs, n (%)	26 (86,7) ●
Teknik başarı	
TIMI 3 akım, n (%)	29 (96,7)
<%30 rezidü darlık, n (%)	30 (100,0)
Sekonder sonlanım noktaları	
Periprosedürel kanama komplikasyonları	
BARC minör kanama, n (%)	6 (20,0) ♦
BARC majör kanama, n (%)	0

Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama $\pm$ SS, uymayanlar ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. BARC, Bleeding Academic Research Consortium; KAG, koroner anjiyografi; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction. ● 4 hastada da rezidü TIMI 3 trombüs. TIMI 4 ya da 5 trombüs izlenmedi. ♦ 3 hastada BARC 1, 3 hastada BARC 2 kanama izlendi.

Tablo 25. Laboratuvar değerlerinin değişimi

Değişken	Başvuru anında	Taburculuk öncesi
Hemoglobin (g/dL)	13,83 $\pm$ 2,13	12,10 $\pm$ 2,20
Kreatinin (mg/dL)	1,01 $\pm$ 0,23	1,00 $\pm$ 0,20
Trombosit (/mm ³)	248.330 $\pm$ 61.868	204.310 $\pm$ 70.225

Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama $\pm$ SS, uymayanlar ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

AKS hastalarında PKG yoluyla epikardiyal arterde TIMI 3 akım sağlanarak, enfarktüsle ilişkili miyokardın optimal reperfüzyonu (MBG 3) günümüzde altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir (2). Ancak YTY olan vakalar, AKS hastalarının komplikasyon riski artmış yüksek riskli bir alt grubunu oluşturmaktadır. Güçlü antitrombotik tedavilerin mevcut olmasına rağmen intrakoronar trombüs; distal embolizasyon, yavaş akım, no-reflow, stent trombozu, kısa ve uzun vadeli MACE için risk faktörü olmaya devam etmektedir (3, 4). İntrakoronar trombüsün yönetimi için optimal strateji belirsizliğini korumaktadır ve bu durumla karşılaşan girişimsel kardiyologlar için zorluk yaratmaktadır (9). Henüz ACC/AHA ve ESC kılavuzlarında, bu konuda standart bir yaklaşım veya net bir öneri bulunmamaktadır. Literatürdeki tedavi seçenekleri arasında acil KABG, stentleme ile trombüsün stent ile endotel arasına hapsedilmesi, trombüs aspirasyonu, güçlü antitrombotik ilaçlar, antikoagülanlar, intrakoronar veya İV fibrinolitik tedavi ve konservatif yaklaşım gibi yöntemler yer almaktadır. Çalışmamızda, EİA'da ÇYTY tespit edilen akut ME hastalarında, antegrad akımın mevcut olması ve devam eden iskemik semptomların olmaması koşuluyla, yarı doz (50 mg) ultra yavaş (1 mg/sa) alteplaz infüzyonu ile ES stratejisinin, trombüs boyutu ve no-reflow sonuçları üzerinden etkinliği ve kanama komplikasyonları üzerinden güvenliği araştırılmıştır.

Çalışmamızın Özgünlüğü

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, EİA'da ÇYTY olan akut ME hastalarında, yarı doz ultra yavaş alteplaz infüzyonunun etkinliği ve güvenliği üzerine yapılan, prospektif tasarımıdaki ilk klinik çalışmadır.

5.1. Trombüs ve No-Reflow

Aterosklerotik plağın rüptürü veya erozyonu, trombüs oluşumuna yol açarak AKS'ye neden olur. Aterosklerotik zeminden gelişen vakaların yaklaşık %70'inde, akut trombüs rüptüre bir aterosklerotik plak sonrasında oluşur ve kalan %30'unda ise plak erozyonu akut trombüs oluşumunun sebebidir (3, 9). Bunun haricinde kateterizasyon, balon, stent vb. koroner manipülasyonlara bağlı gelişebilir. Özellikle genç hastalarda aterosklerotik olmayan zeminde spontan trombüs oluşumu gözlenebilir. Ektazi, anevrizma gibi koroner malformasyon zemininde gelişebilir. Koroner arter embolisine bağlı olabilir. Nadiren de hematolojik bozukluk, malignite, vaskülit, kokain,

amfetamin gibi madde kullanımına bağılı sebeplerle oluşabilir (3, 5, 6, 9). Akut ME sonrası hızla gelişen trombüs zamanla organize olur. Taze veya organize olmuş trombüs, balon veya stent gibi mekanik cihazlar tarafından parçalanır. Bu parçacıklar da distal damarları embolize ederek, epikardiyal arter dallarını tıkayabilir (distal embolizasyon) veya mikrovasküler yatağı tıkayarak no-reflow fenomenine (TIMI ≤ 2 akım) ve/veya yetersiz miyokardiyal doku perfüzyonuna (MBG ≤ 2) yol açabilir. Yani açık bir epikardiyal artere rağmen iskemi devam eder (54).

HS stratejisinin farmakoinvaziv stratejiye göre avantajlarına rağmen, HS sonrasında görülen %5-20 oranındaki yavaş akım ve no-reflow fenomeni bu yararı sınırlamaktadır (8, 19). Yip ve ark.'nın çalışmasında, YTY'nin yavaş akım ve no-reflow prediktörü olduğu gösterildi. HS sonrası 30 günlük mortalite, normal koroner kan akımına sahip hastalara kıyasla yavaş akım ve no-reflow fenomeni olan hastalarda, yani diğer bir deyişle TIMI 3 akım sağlanamayan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek izlendi (8).

Akut ME'de reperfüzyon tedavisinin temel hedefi, yalnızca epikardiyal koroner arterde kan akımını yeniden sağlamak değil, aynı zamanda enfarktüsle ilişkili miyokart bölgesinin tam ve kalıcı reperfüzyonunu sağlamaktır. MBG koroner kan akımının ötesinde, miyokardiyal doku perfüzyonunu değerlendiren bir anjiyografik ölçüttür (9). Van't Hof ve ark. yaptıkları çalışmada, MBG'nin uzun dönem mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu gösterdi (85). Ayrıca, Vivian ve ark.'nın çalışmasında, NSTEMI hastalarında revaskülarizasyon sonrası TIMI 3 akım elde edilmesine rağmen düşük MBG'nin (≤ 2), 30 günlük mortalite üzerinde öngörücü bir etkiye sahip olduğu gösterildi (82).

Tanaka ve ark. çalışmasında, lipid havuzu benzeri bir görüntüye sahip büyük damarların hemen yapılan PKG sonrasında no-reflow riski taşıdığını gösterdiler ve bu lezyonların büyük miktarda plak içeriğine sahip olabileceğini öne sürdüler (112). Koroner müdahale sırasında, bu plak içeriğinin serbest kalmasına neden olan yapay plak rüptürü oluşur; bunun sonucunda mikroembolizasyon, mikrovasküler disfonksiyon ve no-reflow fenomeni meydana gelir. Bu durumda GPIIb/IIIa inhibitörlerinin no-reflow fenomenini önlemede etkili olmadığı gösterildi (112). Yip ve ark.'nın çalışmasında, EİA'nın 4,0 mm'den büyük bir RDC'ye sahip olmasının,

yavaş akım ve no-reflowun bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterildi (8, 19). Ayrıca EİA'nın 4,0 mm'den büyük RDÇ'ye sahip olmasının, PKG öncesi tirofiban infüzyonu verilse bile, yavaş akım ve no-reflowun bağımsız bir öngörücüsü olmaya devam ettiği görüldü (19, 50).

Çalışmamızda ÇYTY tespit ettiğimiz 16 hasta STEMI, 14 hasta NSTEMI tanısıyla başvurdu. Klasik aterosklerotik zeminde gelişen trombüsten farklı olarak 2 hastada koroner arter ektazisine, 1 hastada koroner arter anevrizmasına ve 1 hastada mekanik mitral kapak üzerinden kopan koroner arter embolisine bağlı trombüs izlendi. Yine 2 genç hastada (29 ve 30 yaş), aterosklerotik olmayan zeminde spontan koroner trombüs (LMCA ve LAD) izlendi.

5.2. Çok Yüksek Trombüs Yükünün Tanımlanması

ACC/AHA ve ESC'nin, koroner trombüsün büyüklüğü üzerine uzlaştıkları ortak bir sınıflandırma yoktur. TIMI-14 alt grup çalışmasında, Gibson ve ark. koroner trombüsler için KAG'deki ölçümlere dayalı bir sınıflandırma tanımladı (Tablo 9). Bu çalışmada fibrinolitik tedavi sonrası yapılan KAG'de, EİA'daki trombüs yükü RDÇ'ye kıyasla uzunlukları hesaplanarak sınıflandırıldı (40). Ancak bu sınıflandırma, fibrinolitik tedavi sonrasında yapılan PKG'deki no-reflow fenomeninin tahmini hakkında bilgi sağlamadığı gibi anjiyografik morfolojik özellikleri de hesaba katmamıştı (8, 40).

Ardından Yip ve ark.'nın 2002'de yayımlanan, EİA'ların revaskülarizasyon öncesi anjiyografik morfolojik özelliklerinin yavaş akım veya no-reflow üzerine etkilerini değerlendiren çalışmasında, 6 morfolojik kriter anlamlı sonuçlandı. Bu özelliklerin her birinin bağımsız olarak HS sonrasında, yavaş akım ve no-reflow gelişiminin bağımsız prediktörleri olduğu gösterildi (8). Yip ve ark.'nın 2003'te yayımlanan bir diğer çalışmasında, bu hastalarda tirofiban kullanımının no-reflowu önleyemediği; ayrıca bu özelliklerin kombinasyonunun YTY'yi daha belirgin hale getirerek, distal embolizasyon ve yavaş akım/no-reflow görülme olasılığını daha da artırıp reperfüzyon başarısını etkilediği gösterildi (19). Çalışmamızda ÇYTY'yi, **Yip'in sınıflandırmasındaki 6 anjiyografik kriterden en az ikisinin bulunması** olarak tanımladık. Ayrıca alteplaz öncesi ve sonrası trombüs yükündeki değişim TIMI trombüs derecelendirmesine göre hesaplanarak, ilk ve ikinci KAG'deki trombüs

derecesi; anjiyografi başında, MIMI sonrası ve anjiyografi sonunda olmak üzere kaydedildi. Sianos ve ark. 2010 yılında, STEMI hastalarındaki trombüs yükünü değerlendirmek amacıyla tasarladıkları modifiye TIMI trombüs sınıflandırmasını tanıttı. Çalışmada TIMI 5 trombüs varlığında damar tıkanıklığı nedeniyle trombüs yükünün değerlendirilemeyeceği belirtilerek, kılavuz tel veya küçük (1,5 mm) balon ile akım elde edildikten sonra yeniden sınıflandırma yapıldı (Tablo 11). Küçük (derece 0-3) ve büyük (derece 4) trombüs yükü olmak üzere iki gruba ayrılmasının ardından, büyük trombüs yükü olanlarda 2 yıllık mortalite ve MACE oranı anlamlı derecede yüksek izlendi. Bu bulgu total oklüde damarın trombüs yükü açısından tekrar sınıflandırılması gerektiğini desteklemekteydi (64).

Bizim protokolümüz sonunda TIMI trombüs derecesi 3 ile çıkan ve başarısız kabul edilen 4 hasta modifiye TIMI trombüs sınıflandırmasına göre küçük trombüs sınıfına girmektedir. Şayet çalışma modifiye TIMI trombüs sınıfına göre yapılsaydı, protokol başarısı %100 olacaktı. Ayrıca başarısız kabul edilen bu hastalardaki trombüs uzunluğundaki değişim şu şekilde idi: 46 mm'den 8 mm'ye, 42 mm'den 8 mm'ye, 22 mm'den 6 mm'ye, 36 mm'den 4 mm'ye. Bu 4 hastanın hepsinde, ikinci KAG'de stentleme kararı alındı ve işlem sonrası hiçbirinde no-reflow gelişmedi. Yani protokol başarı kriterine ulaşamayan hastalarda da ÇYTY olmasına karşın olumlu klinik sonuçlar elde edildi.

5.3. Ertelenmiş Stentleme Stratejisi

Düşük trombüs yükünde HS, genellikle optimal sonuç almak için yeterlidir. Ancak YTY, p-PKG'yi distal embolizasyon ve no-reflow gibi komplikasyonlarla daha karmaşık hale getirebilir; bu da periprosedürel ME ve olumsuz KV olayların riskini artırır (3, 41, 78). Bu durumda bir diğer seçenek de uygun hastalarda yoğun antitrombotik tedavi ile trombüs yükünü azaltmak amacıyla ES stratejisine başvurmaktır (10, 15, 41, 78).

Çalışmamızda EİA'da ÇYTY tespit ettiğimiz hastalarda TIMI 2 veya 3 akım mevcutsa, yarı doz ultra yavaş alteplaz infüzyonu verilerek trombüs yükünün azaltılması amacıyla girişim ertelendi. Kontrol KAG 50. Saatin sonunda yapıldı. Bu süredeki diğer antitrombotik tedavi, İATT'ye ek olarak, femoral (500 U/sa UFH) ve

radyal (0,5 mg/kg b.i.d. SC enoksaparin) erişim yollarına göre değişen ek antikoagülan tedaviyi içeriyordu.

Çalışmamamızdaki trombüs yükü, literatürdeki GPIIb/IIIa inhibitörlerinin ES stratejisinde kullanıldığı çalışmalara kıyasla, çok daha yüksek bir eşik düzeyine sahipti. Bu özel hasta grubundaki klinik tecrübemiz, GPIIb/IIIa inhibitörlerinin trombüs rezolüsyonunda yetersiz kaldığı yönündeydi. Kliniğimizde yapılan ve yakın zamanda yayımlanan Akçay ve ark.'nın 5 hastalık olgu serisi de, ÇYTY olan AKS hastalarında GPIIb/IIIa inhibitörlerinin trombüsü eritmede yetersiz kaldığını gösterdi (6).

5.3.1. ÇYTY olan hastalarda GPIIb/IIIa inhibitörlerinin yetersizliğinin olası mekanizması

Fujii ve ark. tarafından yapılan, akut ME hastalarında aspirasyon yoluyla alınan intrakoronar trombüsün kantitatif ve immünohistokimyasal analizinde; YTY'ye sahip intrakoronar trombüs yüzeyinin yaklaşık %70'inin eritrositlerden oluştuğu, düşük trombüs yüküne sahip trombüs yüzeyinin ise yaklaşık %70'inin trombositlerden oluştuğu gösterildi (113). QUEST-STEMI çalışmasında da STEMI hastalarında aspirasyon yoluyla edinilen intrakoronar trombüsün mikro-BT tabanlı 3 boyutlu incelenmesi yoluyla benzer sonuçlara ulaşıldı (30). GPIIb/IIIa inhibitörleri, GPIIb/IIIa reseptör bağlanması için vWF ve fibrinojen ile yarışarak trombosit agregasyonunun son yolunu engeller (42). YTY'ye sahip hastalarda, trombüsün %70'inin trombositlerden ziyade eritrositlerden oluşması nedeniyle, trombosit agregasyonu üzerinden etki eden GPIIb/IIIa inhibitörlerinin trombüs yükünü ve no-reflow fenomenini azaltmadaki etkisizliği açıklanabilir (19, 40).

Öte yandan, histolojik incelemeler koroner arter tıkanıklığı bölgesindeki trombotik materyalin yalnızca fibrin, trombositler, eritrositler ve lökositleri değil, aynı zamanda litik ve organize trombüs alanlarını da içerdiğini ortaya koydu (114). Bu bulgular ani bir koroner tıkanıklığın, genellikle günler veya haftalar önce meydana gelen, tıkanıklık oluşturmeyen birkaç aterotrombotik olayın son adımı olabileceğini düşündürmekteydi. Farklı özelliklere sahip trombüsler (yani taze veya organize) AKS hastalarında p-PKG sırasında farklı tipte mikrovasküler tıkanıklığa neden olur ve farklı tedavileri (yani antitrombosit, antikoagülan ajanlar veya fibrinolitik ilaçlar) gerektirir. Bu nedenle, stabilize olmuş eski bir trombüsün varlığı, son yıllarda p-PKG'yi optimize etmek için

test edilen çeşitli farmakolojik veya mekanik stratejilerin neden sıklıkla zayıf ve çelişkili sonuçlar verdiğini açıklayabilir (50, 106, 114).

5.3.2. Ertelenmiş stentleme stratejisinde fibrinolitikler

LMCA veya LAD proksimalinde ÇYTY ile gelen AKS hastalarında, GPIIb/IIIa inhibitörü kullanılarak yapılan ES sonucunda yeterli trombüs rezolüsyonu izlenmeyip, ardından yapılan sistemik fibrinoliz ile başarılı sonuç alınan olgu raporları bilinmektedir. Germing ve ark. 48 saat boyunca antiagregan ve antikoagülan tedaviye ek olarak verilen absiksimab infüzyonuna dirençli LMCA trombüsünde, 50 mg alteplazın 1 sa infüzyonuyla başarılı bir tedavi bildirdi (20). Mischie ve ark. önce tirofiban sonrasında absiksimab tedavisine yanıt vermeyen LMCA ostial trombüsünde, 50 mg alteplazın 1 sa infüzyonuyla trombüsün çözüldüğü bir vaka bildirdi (21). Akçay ve ark.'nın absiximab ve tirofiban tedavisine dirençli, LMCA veya LAD proksimalinde ÇYTY olan NSTEMI hastalarına uyguladıkları, düşük doz (25 mg) yavaş infüzyon (6 sa), ardından düşük doz (25 mg) ultra yavaş infüzyon (25 sa) alteplaz rejimini (toplam 50 mg) içeren 5 hastalık olgu serisinde, protokolün etkinliği ve güvenliği gösterildi (6).

Ayrıca ES stratejisinde sistemik fibrinolizin, önden GPIIb/IIIa inhibitörü uygulanmadan, doğrudan verildiği ve başarılı sonuç alınan olgu raporları bilinmektedir. Aydın ve ark. koroner emboliye bağlı akımı sınırlayan (TIMI 2 akım) LMCA distal trombüsünde, tam doz (100 mg) alteplazın başarılı sonuç verdiği bir vaka bildirdi (101). Gunn J. RCA'da ÇYTY olan NSTEMI hastasında, intrakoroner alteplazın 10 mg bolus ardından 50 mg 20 dk'da infüzyonuyla, trombüsün büyük ölçüde azaldığını, kalan trombüsün de 20 mg alteplazın 10 dk infüzyonuyla tamamıyla eridiğini bildirdi (102). Protez kalp kapağına sahip NSTEMI hastalarında, aterosklerozdan ziyade protez kapağına bağlı koroner emboli olasılığı daha yüksektir (103). Karakoyun ve ark. PKT ile komplike olmuş koroner embolinin düşük doz (25 mg), yavaş infüzyon (6 sa) alteplaz ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği olgu serisi bildirdi (104). Akçay ve ark. LMCA'da semi-mobil trombüs olan NSTEMI hastasında, düşük doz (25 mg) yavaş infüzyon (6 sa) alteplaz infüzyonuyla trombüsün tamamıyla eridiğini, sonrasında yaptıkları İVUS ile tıkanıklığa yol açmayan plak tespit edildiğini bildirdi (105). Yine protez kalp kapakçığı olan hastalardaki NSTEMI için tanı ve

tedavi stratejilerini araştıran TROIA-ACS alışması, bu hastalarda gelişen NSTEMI'nin aterosklerozdan ziyade protez kapak trombüsü kaynaklı koroner emboli ile ilişkili olduğunu ve alteplazın dūřuk dozda (25 mg) yavaş infüzyonunun (6 sa) etkinlik ve güvenliğini kanıtladı (103). Yildirim ve ark. aktif COVID-19 enfeksiyonu altında, LAD'nin masif stent trombozu nedeniyle anterior STEMI gelişen hastaya, dūřuk doz (25 mg) ultra yavaş (25 sa) infüzyon protokolünü 2 kez ardışık olarak uyguladı. Kontrol KAG'de trombüsün tamamen eridiği ve TIMI 2 akımın TIMI 3'e iyileştiği gözlemlendi. Hastanın yakın zamanlı mide kanseri tanısıyla kemoterapi ve total gastrektomi öyküsü mevcut olduğu için kanama riski yüksek olmasına rağmen herhangi bir kanama komplikasyonu izlenmedi (23). Dūřuk doz, infüzyon süresi uzatılmış alteplaz rejimi, hemodinamik olarak stabil hastaların YTY olan koroner arterlerinde, akımı iyileştirmek ve no-reflow riskini azaltmak için yeni bir yaklaşım olabilir (106, 107). Ancak literatürde bahsedilen alteplaz rejimleriyle ilgili RKÇ ve kanıt düzeyinde yeterli veri bulunmamaktadır.

5.3.3. Ertelenmiş stentleme stratejisinin avantajları ve dezavantajları

ES stratejisi uygun hastalarda potansiyel avantajlar sunabilir. Antitrombotik ilaçların yoğun kullanımı, rezidü trombüsün özölmesini ve aterosklerotik plağın stabilizasyonunu kolaylaştırarak distal tromboembolizm ve no-reflow riskini azaltabilir. Antitrombotik ilaçlarla yoğun tedavi sonrası önemli bir rezidü darlığın olmaması durumunda gereksiz stentleme önlenabilir. AKS'nin akut fazında sıklıkla gözlenen spazmın özölmesinden sonra stent uzunluğunu ve çapını optimize etmeye olanak tanıyabilir. YTY altında HS'nin yol açtığı gereksiz stent uzunluğu, undersizing ve malapozisyon önlenabilir. Stentleme ihtiyacının ortadan kalkmasına ve stentleme yapılacak olsa bile işlemin kompleksliğinin azalmasına bağlı kullanılacak kontrast miktarı ve kontrast ilişkili nefropati riskinin azalmasına neden olabilir (9, 15-17, 78).

Çalışmamızda hiçbir hastada distal tromboembolizm izlenmedi. Kontrol KAG'de TIMI derece 0, 1 veya 2 trombüs görülmesi olarak tanımlanan protokol başarisına 26 hastada ulaşıldı. 4 hastada rezidü TIMI 3 trombüs saptandı. Başarısız kabul edilen 4 hastada stentleme kararı alındı, işlem sonrası hepsinde teknik başarıya ulaşıldı; TIMI 3 akım ve MBG 3 ile çıkıldı. Çalışmamızda kontrol KAG'de stentleme olsun ya da olmasın <%30 rezidü darlık ve TIMI 3 akımla çıkılması olarak tanımlanan teknik

başarı 29 hastada sağlandı. İkinci KAG başında tüm hastalarda TIMI 3 akım ve MBG 3 vardı. Hastaların %50'sinde stentleme ihtiyacı ortadan kalktı. Stentleme yapılan hastalardan sadece 1 tanesinde TIMI 2 akım ile çıkılan no-reflow izlendi. Ancak hiçbir hastada TIMI 0 veya 1 akım izlenmedi. Ayrıca alteplaz öncesindeki KAG'de yalnızca 14 hastada (%46,7) MBG 3 izlenmişken, alteplaz sonrası yapılan KAG'de hastaların tümünde MBG 3 izlendi. İlk KAG'de TIMI 2 veya 3 akım sağlandıktan sonra ölçülen ortanca trombüs uzunluğu 14,5 (6-46) iken, ikinci KAG'de bu değer 0 (0-8)'e düştü. Bu nedenle ilk KAG'ye kıyasla, ikinci KAG'de yapılacak stentlemede seçilecek stent uzunluğu önemli ölçüde azaldı. Çalışmamızda prosedürel başarı 29 hastada sağlandı, MACE (ölüm, re-ME ve inme) hiçbir hastada izlenmedi.

Öte yandan, ES stratejisinin olası dezavantajları da mevcuttur. ES uygulanana kadar geçen sürede tekrar akut koroner oklüzyon (re-ME) meydana gelebilir. Antitrombotiklerin yoğun ve uzun süreli uygulanması majör kanama riskini artırabilir. Ayrıca ES hastanede kalış süresini uzatabilir ve girişim maliyetini artırabilir. Bu sebeplerden ötürü ES stratejisinin benimseneceği hastaları titizlikle seçmek gerekir. (9, 15-17, 78).

Çalışmamızda hastanede yatış sürecinde re-ME izlenmedi. Alteplaz öncesi majör kanama riskini azaltmak amacıyla CRUSADE kanama risk skoru >50 olan hastalar dışlandı. Hastaların ortalama CRUSADE skoru ise $25,8 \pm 9,5$ olup düşük risk kategorisindeydi (110). Kanama sonuçları ise BARC sınıflandırmasına göre yapıldı (111). BARC 3 ve 5 olarak tanımlanan majör kanama hiç gözlenmezken, BARC 1 ve 2 olarak tanımlanan minör kanama 6 hastada izlendi. Femoral yoldan erişim yapılan hastalarda kateterin infüzyon süresince yerinde bırakılmasının trombotik risk doğuracağı öngörüldü. Kılıf yerinden UFH verilmesi ile trombotik komplikasyon izlenmedi; ancak hastaların immobilize edilmesine rağmen, 2 hastada femoral erişim yerinde kanama ve/veya hematoma komplikasyonu nedeniyle alteplaz infüzyonu 36. ve 40. saatlerinde durduruldu. Her iki hastada da protokol başarılı oldu, 36. saatte infüzyonu kesilen hastaya kontrol KAG'de yapılan stentleme sonrası teknik başarıya ulaşıldı. Diğer hastanın kontrol KAG'sinde ise rezidü TIMI 1 trombüs vardı ve medikal olarak izlendi.

Çalışmanın kısıtlılıkları

- *Çalışmamız, fibrinolitik protokolünün uygulanmadığı bir kontrol grubunu içermemektedir.*
 - *Hastalar, AKS'lerin özel bir alt grubu olduğundan hasta sayısı kısıtlıdır.*
 - *Hastaların taburculuk sonrası takibi yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın uzun dönem KV etkileri ve mortalite üzerine etkisi bilinmemektedir.*
-



6. SONUÇ

EİA'da ÇYTY saptanan akut ME hastalarında, antegrad akımın mevcut olması ve devam eden iskemik semptomların olmaması durumunda, yarı doz ultra yavaş alteplaz infüzyonu ile ES stratejisi etkin ve güvenlidir. Ancak bu konuda daha kapsamlı ve geniş katılımlı çalışmalara ihtiyacın olduğu da açıktır.



7. KAYNAKLAR

1. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(8):e347-e913.
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826.
3. Kumar V, Sharma AK, Kumar T, Nath RK. Large intracoronary thrombus and its management during primary PCI. *Indian Heart J*. 2020;72(6):508-16.
4. Huang PH, Bhatt DL. Adjunctive Pharmacotherapy for Thrombotic Coronary Lesions. *Interv Cardiol Clin*. 2013;2(2):375-87.
5. Gupta R, Rahman MA, Uretsky BF, Schwarz ER. Left main coronary artery thrombus: a case series with different outcomes. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2005;19:125-31.
6. Akçay M, Çoksevim M, Yıldırım U, Gedikli Ö, Gülel O, Yüksel S, et al. Low-dose slow infusion tissue plasminogen activator (tPA) in treatment of thrombotic coronary artery occlusions: Case series and literature review. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2022;26(4):249.
7. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):573-83.
8. Yip H-K, Chen M-C, Chang H-W, Hang C-L, Hsieh Y-K, Fang C-Y, et al. Angiographic Morphologic Features of Infarct-Related Arteries and Timely Reperfusion in Acute Myocardial Infarction: Predictors of Slow-Flow and No-Reflow Phenomenon. *Chest*. 2002;122(4):1322-32.
9. M. BE. Manual of Percutaneous Coronary Interventions: A Step-by-Step Approach. In: M. BE, editor. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 351-60.
10. Meneveau N, Séronde MF, Descotes-Genon V, Dutheil J, Chopard R, Ecarnot F, et al. Immediate versus delayed angioplasty in infarct-related arteries with TIMI III flow and ST segment recovery: a matched comparison in acute myocardial infarction patients. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(4):257-64.
11. Ke D, Zhong W, Fan L, Chen L. Delayed versus immediate stenting for the treatment of ST-elevation acute myocardial infarction with a high thrombus burden. *Coronary artery disease*. 2012;23(7):497-506.
12. Freixa X, Belle L, Joseph L, Tanguay JF, Souteyrand G, PL LA, et al. Immediate vs. delayed stenting in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention*. 2013;8(10):1207-16.
13. Cafri C, Svirsky R, Zelingher J, Slutsky O, Kobal S, Weinstein JM, et al. Improved procedural results in coronary thrombosis are obtained with delayed percutaneous coronary interventions. *J Invasive Cardiol*. 2004;16(2):69-71.

14. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, Haig C, Petrie MC, Eteiba H, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2088-98.
15. Harbaoui B, Courand PY, Besnard C, Dauphin R, Cassar E, Lantelme P. Deferred vs immediate stenting in ST elevation myocardial infarction: Potential interest in selected patients. *Presse Med*. 2015;44(11):e331-9.
16. De Maria GL, Alkhalil M, Oikonomou EK, Wolfrum M, Choudhury RP, Banning AP. Role of deferred stenting in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol*. 2017;30(3):264-73.
17. Sun B, Liu J, Yin H, Yang S, Liu Z, Chen T, et al. Delayed vs. immediate stenting in STEMI with a high thrombus burden : A systematic review and meta-analysis. *Herz*. 2019;44(8):726-34.
18. Luo D, Hu X, Sun S, Wang C, Yang X, Ye J, et al. The outcomes in STEMI patients with high thrombus burden treated by deferred versus immediate stent implantation in primary percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2021;9(7):573.
19. Yip HK, Wu CJ, Chang HW, Hsieh YK, Fang CY, Chen SM, et al. Impact of tirofiban on angiographic morphologic features of high-burden thrombus formation during direct percutaneous coronary intervention and short-term outcomes. *Chest*. 2003;124(3):962-8.
20. Germing A, Mügge A, Lindstaedt M. Recurrent myocardial ischemia due to riding left main coronary artery bifurcation thrombus—noninterventional therapy with glycoprotein blocker and thrombolysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2006;7(2):76-80.
21. Mischie AN, Nazzaro MS, Sinescu C, Violini R. Successful management of ostial left main thrombus by systemic thrombolysis. *European Heart Journal*. 2010;32(5):654-.
22. Özkan M, Gündüz S, Gürsoy OM, Karakoyun S, Astarcioglu MA, Kalçık M, et al. Ultraslow thrombolytic therapy: A novel strategy in the management of PROsthetic MEchanical valve Thrombosis and the prEdictors of outcomE: The Ultra-slow PROMETEE trial. *Am Heart J*. 2015;170(2):409-18.
23. Yildirim U, Akcay M, Coksevim M. Massive Coronary Stent Thrombosis Treated with Ultra-Slow Thrombolytic Therapy in a Patient with Coronavirus Disease 2019. *Acta Cardiol Sin*. 2022;38(4):536-8.
24. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;293(23):2865-72.
25. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schömig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *Jama*. 2009;301(5):487-8.

26. Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007;100(6-7):524-34.
27. Bouisset F, Gerbaud E, Bataille V, Coste P, Puymirat E, Belle L, et al. Percutaneous Myocardial Revascularization in Late-Presenting Patients With STEMI. *Journal of the American College of Cardiology.* 2021;78(13):1291-305.
28. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 2006;355(23):2395-407.
29. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022;79(2):e21-e129.
30. Karagiannidis E, Papazoglou AS, Sofidis G, Chatzinikolaou E, Keklikoglou K, Panteris E, et al. Micro-CT-Based Quantification of Extracted Thrombus Burden Characteristics and Association With Angiographic Outcomes in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: The QUEST-STEMI Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:646064.
31. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2011;124(5):544-54.
32. Michelson AD, Frelinger III AL, Braunwald E, Downey WE, Angiolillo DJ, Xenopoulos NP, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *European heart journal.* 2009;30(14):1753-63.
33. Mayer K, Bongiovanni D, Karschin V, Sibbing D, Angiolillo DJ, Schunkert H, et al. Ticagrelor or prasugrel for platelet inhibition in acute coronary syndrome patients: the ISAR-REACT 5 trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;76(21):2569-71.
34. Montalescot G, Hof AWvt, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, et al. Effect of Pre-Hospital Ticagrelor During the First 24 h After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2016;9(7):646-56.
35. Montalescot G, Hof AWvt, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(11):1016-27.
36. Montalescot G, Collet J-P, Ecollan P, Bolognese L, Ten Berg J, Dudek D, et al. Effect of prasugrel pre-treatment strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for NSTEMI: the ACCOAST-PCI study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(24):2563-71.

37. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2176-90.
38. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation*. 1998;98(8):734-41.
39. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without Abciximab, in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(13):957-66.
40. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation*. 2001;103(21):2550-4.
41. Choudry FA, Weerackody RP, Jones DA, Mathur A. Thrombus Embolisation: Prevention is Better than Cure. *Interventional Cardiology Review* 2019;14(2):95–101. 2019.
42. Opie L.H. GBJ. *Drugs for the Heart*. In: Opie L.H. GBJ, editor. 8st ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 332-97.
43. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Pogue J, Granger CB, Budaj A, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2006;295(13).
44. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand J-P, Wallentin L, Faxon DP, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(18):1742-51.
45. Erlinge D, Omerovic E, Fröbert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1132-42.
46. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;344.
47. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76.
48. Boscarelli D, Vaquerizo B, Miranda-Guardiola F, Arzamendi D, Tizon H, Sierra G, et al. Intracoronary thrombolysis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction presenting with massive intraluminal thrombus and failed

- aspiration. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2014;3(3):229-36.
49. Higashi H, Inaba S, Nishimura K, Hamagami T, Fujita Y, Ogimoto A, et al. Usefulness of adjunctive pulse infusion thrombolysis after failed aspiration for massive intracoronary thrombus. *Can J Cardiol*. 2011;27(6):869.e1-2.
 50. Pelliccia F, Niccoli G, Zimarino M, Andò G, Porto I, Calabrò P, et al. Pathophysiology and Treatment of the No-Reflow Phenomenon in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Focus on Low-Dose Fibrinolysis during Primary Percutaneous Intervention. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(12):365.
 51. Greco C, Pelliccia F, Tanzilli G, Tinti MD, Salenzi P, Cicerchia C, et al. Usefulness of local delivery of thrombolytics before thrombectomy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (the delivery of thrombolytics before thrombectomy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [DISSOLUTION] randomized trial). *Am J Cardiol*. 2013;112(5):630-5.
 52. McCartney PJ, Eteiba H, Maznyczka AM, McEntegart M, Greenwood JP, Muir DF, et al. Effect of Low-Dose Intracoronary Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention on Microvascular Obstruction in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(1):56-68.
 53. Xiao Y, Fu X, Wang Y, Fan Y, Wu Y, Wang W, et al. Effects of different strategies on high thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary catheterization. *Coron Artery Dis*. 2019;30(8):555-63.
 54. Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, Sethi P, Mukherjee A, Varadarajan P, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary No-Reflow Phenomenon. *Int J Angiol*. 2021;30(1):15-21.
 55. Rao SV, Cohen MG, Kandzari DE, Bertrand OF, Gilchrist IC. The Transradial Approach to Percutaneous Coronary Intervention: Historical Perspective, Current Concepts, and Future Directions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(20):2187-95.
 56. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *The Lancet*. 2011;377(9775):1409-20.
 57. Valgimigli M, Gagnor A, Calabrò P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *The Lancet*. 2015;385(9986):2465-76.
 58. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(14):1419-34.

59. Le May M, Wells G, So D, Chong AY, Dick A, Froeschl M, et al. Safety and Efficacy of Femoral Access vs Radial Access in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The SAFARI-STEMI Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):126-34.
60. Plourde G, Abdelaal E, Bataille Y, MacHaalany J, Déry JP, Déry U, et al. Effect on door-to-balloon time of immediate transradial percutaneous coronary intervention on culprit lesion in ST-elevation myocardial infarction compared to diagnostic angiography followed by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013;111(6):836-40.
61. Mehta SR, Wood DA, Meeks B, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, et al. Design and rationale of the COMPLETE trial: A randomized, comparative effectiveness study of complete versus culprit-only percutaneous coronary intervention to treat multivessel coronary artery disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *American Heart Journal.* 2019;215:157-66.
62. Quayyum Z, Briggs A, Robles-Zurita J, Oldroyd K, Zeymer U, Desch S, et al. Protocol for an economic evaluation of the randomised controlled trial of culprit lesion only PCI versus immediate multivessel PCI in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: CULPRIT-SHOCK trial. *BMJ Open.* 2017;7(8):e014849.
63. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(12):1274-81.
64. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(10 Suppl B):6b-14b.
65. Jolly SS, James S, Džavík V, Cairns JA, Mahmoud KD, Zijlstra F, et al. Thrombus Aspiration in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2017;135(2):143-52.
66. Ren H, Zheng Y, Hu X, Yang Y, Zhang Y, Sun Y, et al., editors. High thrombus burden: a review of mechanisms and treatments 2019.
67. Lee WC, Chen HC, Fang HY, Hsueh SK, Chen CJ, Yang CH, et al. Comparison of different strategies for acute ST-segment elevation myocardial infarction with high thrombus burden in clinical practice: Symptom-free outcome at one year. *Heart Lung.* 2015;44(6):487-93.
68. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Belloni F, Biondi-Zoccai GG, Mazzari MA, et al. A pilot study with a new, rapid-exchange, thrombus-aspirating device in patients with thrombus-containing lesions: the Diver C.E. study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67(6):887-93.
69. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):281-92.

70. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, De Vita M, Talarico GP, Ferrante G, et al. Feasibility of sequential thrombus aspiration and filter distal protection in the management of very high thrombus burden lesions. *J Invasive Cardiol.* 2007;19(8):317-23.
71. Echavarría-Pinto M, Lopes R, Gorgadze T, Gonzalo N, Hernández R, Jiménez-Quevedo P, et al. Safety and efficacy of intense antithrombotic treatment and percutaneous coronary intervention deferral in patients with large intracoronary thrombus. *Am J Cardiol.* 2013;111(12):1745-50.
72. Topaz O, Shah R, Mohanty PK, McQueen RA, Janin Y, Bernardo NL. Application of excimer laser angioplasty in acute myocardial infarction. *Lasers Surg Med.* 2001;29(2):185-92.
73. Dörr M, Vogelgesang D, Hummel A, Staudt A, Robinson DM, Felix SB, et al. Excimer laser thrombus elimination for prevention of distal embolization and no-reflow in patients with acute ST elevation myocardial infarction: Results from the randomized LaserAMI study. *International Journal of Cardiology.* 2007;116(1):20-6.
74. Stys AT, Stys TP, Rajpurohit N, Khan MA. A novel application of GuideLiner catheter for thrombectomy in acute myocardial infarction: a case series. *J Invasive Cardiol.* 2013;25(11):620-4.
75. Thiele H, de Waha S, Zeymer U, Desch S, Scheller B, Lauer B, et al. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1117-24.
76. Escaned J, Echavarría-Pinto M, Gorgadze T, Gonzalo N, Armengol F, Hernández R, et al. Safety of lone thrombus aspiration without concomitant coronary stenting in selected patients with acute myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2013;8(10):1149-56.
77. Amraotkar AR, Ghafghazi S, Trainor PJ, Hargis CW, Irfan AB, Rai SN, et al. Presence of multiple coronary angiographic characteristics for the diagnosis of acute coronary thrombus. *Cardiol J.* 2017;24(1):25-34.
78. Pradhan A, Bhandari M, Vishwakarma P, Sethi R. Deferred Stenting for Heavy Thrombus Burden During Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation MI. *Eur Cardiol.* 2021;16:e08.
79. Jolicœur EM, Dendukuri N, Belisle P, Range G, Souteyrand G, Bouisset F, et al. Immediate vs Delayed Stenting in ST-Elevation Myocardial Infarction: Rationale and Design of the International PRIMACY Bayesian Randomized Controlled Trial. *Can J Cardiol.* 2020;36(11):1805-14.
80. Alidoosti M, Lotfi R, Lotfi-Tokaldany M, Nematipour E, Salarifar M, Poorhosseini H, et al. Correlates of the "No-Reflow" or "Slow-Flow" Phenomenon in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Tehran Heart Cent.* 2018;13(3):108-14.
81. Zhou H, He XY, Zhuang SW, Wang J, Lai Y, Qi WG, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction

- after primary percutaneous coronary intervention. *World J Emerg Med.* 2014;5(2):96-102.
82. Ng VG, Lansky AJ, Toro S, Parise H, Cristea E, Mehran R, et al. Prognostic utility of myocardial blush grade after PCI in patients with NSTEMI-ACS: Analysis from the ACUITY trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2016;88(2):215-24.
 83. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985;312(14):932-6.
 84. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med.* 1989;320(10):618-27.
 85. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation.* 1998;97(23):2302-6.
 86. Belle L, Motreff P, Mangin L, Rangé G, Marcaggi X, Marie A, et al. Comparison of Immediate With Delayed Stenting Using the Minimalist Immediate Mechanical Intervention Approach in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The MIMI Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(3):e003388.
 87. Kelbæk H, Høfsten DE, Køber L, Helqvist S, Kløvgaard L, Holmvang L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10034):2199-206.
 88. Kim JS, Lee HJ, Woong Yu C, Kim YM, Hong SJ, Park JH, et al. INNOVATION Study (Impact of Immediate Stent Implantation Versus Deferred Stent Implantation on Infarct Size and Microvascular Perfusion in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2016;9(12):e004101.
 89. Cassese S, Belle L, Ndrepepa G, Bosson JL, Fusaro M, Lønborg J, et al. Deferred vs Immediate Stenting in Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Collaborative Meta-analysis of Randomized Trials With Cardiac Magnetic Resonance Imaging Data. *Can J Cardiol.* 2018;34(12):1573-80.
 90. Schlaifer JD, Horgan W, Malkowski MJ. Acute thrombotic occlusion of the left main coronary artery in a hypercoagulable patient treated with intracoronary abciximab. *Clinical Cardiology.* 2001;24(12):788-.
 91. Maluenda G, Sizemore BC, Revtyak G, Cavros N, McElroy BB, Arora DS, et al. Intracoronary glycoprotein IIb/IIIa inhibitor infusion via a perfusion coronary catheter to decrease thrombus burden: Results from the ClearWay™ Multicenter Registry. *Cardiovascular Revascularization Medicine.* 2013;14(5):280-3.
 92. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *British journal of haematology.* 2005;129(3):307-21.

93. Mutch NJ, Thomas L, Moore NR, Lisiak KM, Booth NA. TAFIa, PAI-1 and alpha-antiplasmin: complementary roles in regulating lysis of thrombi and plasma clots. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):812-7.
94. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349-60.
95. Ferguson JJ. Clopidogrel plus aspirin in patients with acute myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy--CLARITY-TIMI 28. *Future Cardiol.* 2005;1(5):605-10.
96. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1622-32.
97. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001;358(9282):605-13.
98. Özkan M, Gündüz S, Biteker M, Astarcioglu MA, Çevik C, Kaynak E, et al. Comparison of different TEE-guided thrombolytic regimens for prosthetic valve thrombosis: the TROIA trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(2):206-16.
99. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e35-e71.
100. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632.
101. Aydin M, Ozeren A, Bilge M. Acute incomplete thrombotic occlusion of distal left main coronary artery treated by tissue plasminogen activator. *Heart.* 2004;90(3):242.
102. Gunn J. Intra-coronary alteplase for extensive coronary artery thrombus. *Heart.* 2007;93(10):1262.
103. Yesin M, Karakoyun S, Kalçık M, Gürsoy MO, Gündüz S, Astarcioglu MA, et al. Status of the Epicardial Coronary Arteries in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Patients with Mechanical Prosthetic Heart Valves (from the TROIA-ACS Trial). *Am J Cardiol.* 2018;122(4):638-44.
104. Karakoyun S, Gürsoy MO, Kalçık M, Yesin M, Özkan M. A case series of prosthetic heart valve thrombosis-derived coronary embolism. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42(5):467-71.
105. Akcay M, Soylu K, Yanik A. Acute thrombotic left main coronary artery; treatment with low dose slow infusion tPA. *International Journal of Cardiology.* 2016;224:265-6.

106. Akçay M, Çoksevim M, Yıldırım U, Gedikli Ö, Gülel O, Yüksel S, et al. Low-Dose Slow Infusion Tissue Plasminogen Activator (tPA) in Treatment of Thrombotic Coronary Artery Occlusions: Case Series and Literature Review. *Anatol J Cardiol*. 2022;26(4):249-57.
107. Akcay M. Evaluation of thrombotic left main coronary artery occlusions; old problem, different treatment approaches. *Indian Heart Journal*. 2018;70(4):573-4.
108. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
109. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227-337.
110. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
111. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
112. Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, Sano T, Nishida Y, Fukuda D, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105(18):2148-52.
113. Takao F, Makiko U, Yoshihiro I, Masahiko O, Shigeo K, Hiroshi I, et al. Aspirated intracoronary thrombus by RescueTM PT catheter: histological and immunohistochemical analyses. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2002;66:458.
114. Kramer MC, van der Wal AC, Koch KT, Ploegmakers JP, van der Schaaf RJ, Henriques JP, et al. Presence of older thrombus is an independent predictor of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2008;118(18):1810-6.

8. EKLER

Ek 1. Orijinallik Raporu

TEZ.docx

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	296 words — 1%
2	www.acilcalisanlari.com Internet	234 words — 1%
3	www.slideshare.net Internet	82 words — < 1%
4	openaccess.bezmialem.edu.tr Internet	53 words — < 1%
5	acikerisim.omu.edu.tr Internet	46 words — < 1%
6	www.mynet.com Internet	46 words — < 1%
7	nek.istanbul.edu.tr:4444 Internet	35 words — < 1%
8	player.fm Internet	34 words — < 1%
9	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	29 words — < 1%
10	issuu.com Internet	

Ek 2. TİTCK Çalışma Onay Belgesi



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.05.01-770478
Konu : Gözlemsel Çalışma [22-AKD-92]

30.05.2022

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ufuk YILDIRIM
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
SAMSUN

İlgi: Kurum evrak kayıt 06.05.2022 tarihli ve E-85521274-000-1605941 sayılı yazınız

Aşağıda bilgileri verilen gözlemsel çalışmaya ait başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Çalışmanın Adı:	Çok Yüksek Trombüs Yüklü Olan Enfarkt ilişkili Arterlerde Ultra Yavaş T-PA İnfüzyonu
Koordinatör:	Dr. Öğr. Üyesi Ufuk YILDIRIM
Koordinatör Merkez:	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Ondokuz Mayıs Üniversitesi KAEK

Çalışmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Çalışma ekibinde yer alan katılımcı hekimlerin ilgili mevzuat hükümleri gereğince çalışma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Çalışma sırasında protokol kapsamında uygulanan rutin dışı tedavi ve tetkiklerin gözlemsel ilaç çalışması gereğince destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı'na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu çalışmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre çalışma ile ilgili kayıtların tamamının çalışmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması gerekmektedir.



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Araştırma Protokolü	01.02.2022	01
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	01.02.2022	01
Olgu Rapor Formu	01.02.2022	01
Araştırma Bütçesi	01.02.2022	-
Etik Kurul Kararı	13.04.2022	2022/İ.76

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Çalışma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

Gözlemsel ilaç çalışmaları bir müstahzarın kullanımını teşvik etmek amacıyla planlanamaz veya yürütülemez. Bu çalışmaların planında/protokolünde müstahzar adı yerine etkin madde adı kullanılmalıdır. Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu doğrultusunda çalışmaya, hakkında bilgi toplanması hedeflenen etkin maddeyi içeren piyasada mevcut ruhsatlı tüm ilaçlar dâhil edilmelidir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Zeliha BAYRAM
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı