



**T.C.SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ  
KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**AKUT KORONER SENDROM İLE HASTANEYE BAŞVURUP  
TİROFİBAN İNFÜZYONU ALAN HASTALARIN İNFÜZYON SONRASI  
KONTROL ANJİYOGRAFI YAPILAN VE YAPILMAYAN ALT  
GRUPLARININ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.Mehmet Pişirici**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
İSTANBUL/2025**





**T.C.SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR SADI  
KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**AKUT KORONER SENDROM İLE HASTANEYE BAŞVURUP  
TİROFİBAN İNFÜZYONU ALAN HASTALARIN İNFÜZYON SONRASI  
KONTROL ANJİYOGRAFI YAPILAN VE YAPILMAYAN ALT  
GRUPLARININ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.Mehmet Pişirici**

**Tez Danışmanı:Doç Dr Semi Öztürk**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2025**

## TEŞEKKÜR

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde başlayan uzmanlık eğitimi serüvenimde bana yol gösteren, tezimi hazırlarken sonsuz destek veren ve süreç boyunca bana destek olan sevgili abim ve tez danışmanım Doç. Dr. Semi ÖZTÜRK'e,

Kardiyoloji asistanlık eğitimi süresince ilgi ve desteklerini esirgemeyen, sağladıkları eğitim ve çalışma ortamı için minnettar olduğum, meslek hayatım boyunca örnek alacağım saygıdeğer hocalarım başta Prof. Dr.Fatma Nihan TURHAN ÇAĞLAR olmak üzere,Doç. Dr. Dilay KARABULUT, Doç. Dr. Muhsin KALYONCU, Uz. Dr. Ersan OFLAR, Uz. Dr. Atilla KOYUNCU, Uz. Dr. Alparslan ŞAHİN, Uzm. Dr. Evliya AKDENİZ,Uzm Dr.Abdülcelil Sait ERTUĞRUL ve Uz. Dr. Erdem BAL'a ; tezimi hazırlamamda koşulsuz destek veren ve emeği yadsınamaz olan Doç. Dr. Cennet YILDIZ'a

Berber çalışmaktan keyif aldığım ve birçok güzel anı biriktirdiğim başta Hasan Ali ve Büşra olmak üzere Atakan, Sonnur, Gürkan, Merve ve sevgili asistan arkadaşlarıma,

Koroner yoğun bakım, poliklinik ve kateter laboratuvarı hemşire ve personeline

Beni bugünlere getiren anneme ve babama, desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen ablama,

Hayattaki güzellikleri beraber yaşadığım ve zorlukları birlikte aştığım, hayatıma anlam katan biricik eşim Yaren YILMAZ PİŞİRİCİ' ye

Sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|                                                       |      |
|-------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                         | i    |
| İÇİNDEKİLER.....                                      | ii   |
| KISALTMALAR.....                                      | iii  |
| TABLO LİSTESİ.....                                    | iv   |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                                   | v    |
| ÖZET.....                                             | vi   |
| ABSTRACT.....                                         | viii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....                                  | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                 | 3    |
| 2.1.AKUT KORONER SENDROMLAR.....                      | 3    |
| 2.1.1. ANSTABİL ANJİNA PEKTORİS(USAP).....            | 4    |
| 2.1.2. ST ELEVASYONLU AKUT KORONER SENDROM.....       | 10   |
| 2.1.3 NON ST ELEVASYONLU AKUT KORONER SENDROMLAR..... | 15   |
| 3.MATERYAL ve METOD.....                              | 39   |
| 4.BULGULAR.....                                       | 41   |
| 5.TARTIŞMA.....                                       | 49   |
| 6.SONUÇ.....                                          | 52   |
| 7.KAYNAKLAR.....                                      | 53   |

## KISALTMALAR

| Kısaltma | Açılımı                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------|
| ACC      | American College of Cardiology                                     |
| AHA      | American Heart Association                                         |
| AKS      | Akut Koroner Sendrom                                               |
| ASA      | Aspirin                                                            |
| CCTA     | Bilgisayarlı Tomografik Koroner Anjiyografi                        |
| CCSC     | Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıf                               |
| cTFC     | Düzeltilmiş TIMI Frame Count                                       |
| cTn      | Kardiyak Troponin                                                  |
| DMAH     | Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin                                    |
| DOAK     | Direkt Oral Antikoagülan                                           |
| EKG      | Elektrokardiyografi                                                |
| GFR      | Glomerüler Filtrasyon Oranı                                        |
| GİS      | Gastrointestinal Sistem                                            |
| GP       | Glikoprotein                                                       |
| HIT      | Heparin İndüklenmiş Trombositopeni                                 |
| IVUS     | İntravasküler Ultrasonografi                                       |
| KAH      | Koroner Arter Hastalığı                                            |
| KMR      | Kardiyak Magnetik Rezonans                                         |
| LDL      | Low Density Lipoprotein                                            |
| LMCA     | Sol Ana Koroner Arter                                              |
| MACE     | Majör Adverse Kardiyovasküler Olay                                 |
| MBG      | Miyokardiyal Blush Grade                                           |
| MI       | Miyokard Enfarktüsü                                                |
| MINOCA   | Obstrüktif Olmayan Koroner Arterlerle Seyreden Miyokard Enfarktüsü |
| MMS-9    | Matris Metalloproteinaz-9                                          |
| NOAK     | Yeni Nesil Oral Antikoagülan                                       |
| NSTEMI   | ST Elevasyonu Olmayan Miyokard Enfarktüsü                          |
| OAK      | Oral Antikoagülan                                                  |
| OCT      | Optik Koherans Tomografi                                           |
| PKG      | Perkütan Koroner Girişim                                           |
| RCA      | Sağ Koroner Arter                                                  |
| RVE      | Sağ Ventrikül Enfarktüsü                                           |
| STEMI    | ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü                                 |
| STR      | ST Segment Rezolüsyonu                                             |
| TxA2     | Tromboksan A2                                                      |
| UFH      | Anfraksiyone Heparin                                               |
| USAP     | Anstabil Anjina Pektoris                                           |

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Plak Rüptür Ve Erozyonunun Temel   zellikleri

Tablo 2. ST Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda Farmakolojik Anti-İskemik Tedaviler

Tablo 3. Oral P2Y12 Reseptör İnhibitörlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4. TIMI Trombüs Skoru

Tablo 5. TIMI Flow Skoru

Tablo 6. Hastaların Temel Karakteristikleri

Tablo 7. Anjiyografik Parametreler

Tablo 8. Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Tablo 9. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları



## ŞEKİLLER

Şekil 1:Aterosklerotik plağın parçalanması sonucu oluşan miyokard infarktüsünün patobiyolojisi

Şekil 2:Kardiyovasküler anatomi

Şekil 3: Koroner arterin IVUS kesit görüntüsü ve renkli konturlar

Şekil 4.Çalışma hastalarının gruplar arası dağılımı

Şekil 5.Kontrol KAG yapılan hasta grubunun TIMI trombüs skoruna göre işle öncesi ve sonrası dağılımı

Şekil 6. Kontrol KAG sonrası PKG yapılan hasta grubunun TIMI trombüs skorunun işlem öncesi ve sonrası dağılımı

Şekil 7.Tirofiban infüzyonu sonrası medikal takip edilen hastaların TIMI trombüs skorunun işlem öncesi ve sonrası dağılımı

## ÖZET

**AMAÇ:** Akut koroner sendrom(AKS) kardiyovasküler sistem kaynaklı ölümlerin en sık sebebidir. Perkütan koroner girişimler mevcut tedavi modaliteleri içerisinde en etkin seçeneğimizdir. Perkütan koroner girişimlerin temel hedefi sorumlu lezyondaki trombüs yükünü azaltmak ve koroner perfüzyonu artırmaktır. Bu hedefe ulaşmak için glikoprotein 2b/3a inhibitörleri operatörler tarafından perkütan koroner girişime ilave olarak kullanılan ajanlardır. Özellikle işlem esnasında intrakoroner bolus ve işlem sonrası uzun süreli tirofiban infüzyonu şeklindeki uygulamalara sıklıkla başvurulur. Trombüs yükünü ve koroner perfüzyonu tirofiban infüzyonu sonrası kontrol koroner anjiyografi(KAG) ile değerlendirmek kendi klinik pratiğimizde sıklıkla uyguladığımız bir yöntemdir. Çalışmamızdaki amacımız tirofiban infüzyonu uygulanan hastalarda işlem öncesi ve sonrası TIMI trombüs ve TIMI flow skorlarını hesaplayarak kontrol KAG ve ilave perkütan koroner girişimin gerekliliğini incelemek, hangi hasta grupları arasında özellikle tercih edildiğini saptamak bu uygulamanın mortalite ve morbiditeye etkisini ortaya koymaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamıza akut koroner sendrom ile kliniğimize başvuran ve anjiyografik inceleme sonrası tirofiban infüzyonu kararı alınan 261 hasta alındı. Hastalardan 17 tanesi infüzyon tamamlanmadan exitus olduğu için çalışmadan çıkarıldı.18 hasta 2 günlük takip süresi dolmadan hastaneden ayrılış yaptığı için çalışmaya dahil edilmedi.12 hastanın laboratuvar verileri mevcut olmasına rağmen anjiyografi görüntülerine erişilemedi. Dahil edilme kriterlerine uyan 214 hasta çalışmaya alındı. Hastaların işlem öncesi ve sonrası TIMI trombüs ve TIMI flow değerleri hesaplandı.Çalışma popülasyonu tirofiban infüzyonu sonrası non-invaziv takip edilen, tirofiban infüzyonu sonrası KAG yapılan ve KAG sonrası PKG yapılan olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında klinik özellikler ve laboratuvar parametreleri, anjiyografik veriler ve mortalite oranları karşılaştırılmıştır.

**BULGULAR:** Akut koroner sendrom hastalarında tirofiban infüzyonu sonrası kontrol KAG ve ilave PKG'nin etkinliğini araştırdığımız retrospektif çalışmamıza toplamda 214 hasta alındı.Bu hastaların 58'ine sadece culprit lezyona yönelik PKG uygulanmış ve tirofiban infüzyonu için koroner yoğun bakıma devredilmiştir.106 hastaya culprit lezyona PKG ve tirofiban infüzyonu sonrası kontrol KAG yapılmış;50 hastaya ise culprit lezyona PKG, tirofiban infüzyonu sonrası ikinci kez PKG yapılmıştır.Hastaların tamamının işlem öncesi ve sonrası TIMI trombüs ve TIMI

flow skorları hesaplanmıştır. Tirofiban infüzyonu sonrası PKG yapılan hastalarda çoklu damar kritik koroner arter hastalığı KAG yapılmayan ve yalnızca KAG yapılan hastalara göre daha sık görüldü, sırası ile % 21.7, % 22.4 ve % 44,  $p=0.009$ . İlk PKG sonrası sorumlu lezyonun yer aldığı koroner arterde değerlendirilen TIMI akımı ve TIMI trombus skorları, gruplar arasında benzerdi. Kontrol KAG yapılan hastalarda intrakoroner trombus imajı PKG yapılan hasta grubunda yalnızca KAG yapılan hastalara göre daha sık izlendi, sırasıyla % 22.4 ve % 78,  $p=0.01$ . Tirofiban infüzyonu sonrası medikal takip kararı alınan, kontrol KAG yapılan, kontrol KAG sonrası PKG uygulanan gruplar arasında hastane içi mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. İşlem öncesi GFR (OR: 0.969, %95 GA 0.951-0.988,  $p=0.001$ ) ve EF (OR: 0.925, %95 GA 0.882-0.969,  $p=0.001$ ) hastane içi mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak belirlenmiştir. Buna göre GFR ve EF ile mortalite arasında ters orantılı bir ilişki vardır.

**SONUÇ:** Çalışmamızda, akut koroner sendrom nedeniyle merkezimize başvuran ve indeks perkütan koroner girişim sonrasında tirofiban infüzyonu uygulanan olgularda, infüzyon sonrası rutin kontrol anjiyografi ve ek PKG yapılmasının mortalite üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Kontrol anjiyografisi yapılan olguların çoğunluğunu yüksek TIMI trombus skoru bulunan hastalar oluşturmuş olup, bu seçim kliniğimizdeki uygulama pratiğinin bir yansımasıdır. Literatürde tirofiban infüzyonunun trombus yükü ve koroner perfüzyon üzerine olumlu etkilerini ortaya koyan çalışmalar bulunmasına rağmen, infüzyon sonrası rutin kontrol KAG uygulamasının mortaliteye yansıyan katkısı net değildir. Ayrıca bu yaklaşım, hastalar için ek işlem yükü, artan radyasyon maruziyeti ve kontrast nefropatisi riski anlamına gelmektedir. Mevcut bulgularımız, tirofiban infüzyonu sonrası rutin kontrol KAG'ın mortaliteyi iyileştirici etkisinin olmadığını vurgulamakta; ancak mortalite dışındaki kardiyak sonuçları açısından daha geniş hasta gruplarını kapsayan, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu tür araştırmalar ile hem hasta güvenliği açısından gereksiz işlem yükü azaltılabilir hem de klinik sonuçların daha sağlıklı değerlendirilmesine olanak sağlanabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Akut Koroner Sendrom; Perkütan Koroner Girişim; Tirofiban; Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri; TIMI trombus skoru; Kontrol Koroner Anjiyografi; Mortalite

## ABSTRACT

**AIM:** Acute coronary syndrome (ACS) is the leading cause of mortality due to cardiovascular diseases. Among treatment modalities, percutaneous coronary interventions (PCI) remain the most effective option. The primary goal of PCI is to reduce thrombus burden at the culprit lesion and restore coronary perfusion. For this purpose, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors are often administered as adjunctive agents, most commonly in the form of intracoronary bolus during the procedure and prolonged tirofiban infusion thereafter. In our clinical practice, the assessment of thrombus burden and coronary perfusion following tirofiban infusion is frequently performed through routine control coronary angiography (CAG). This study aimed to evaluate the necessity of control CAG and additional PCI in patients receiving tirofiban infusion by calculating pre- and post-infusion TIMI thrombus and TIMI flow scores, to identify the patient subgroups in which this strategy was preferred, and to investigate its impact on mortality and morbidity.

**MATERIALS AND METHODS:** A total of 261 patients presenting with ACS who were deemed eligible for tirofiban infusion after coronary angiography were initially enrolled. Of these, 17 patients who died before completing the infusion, 18 patients discharged within 48 hours, and 12 patients without accessible angiographic images were excluded. The final study population consisted of 214 patients. TIMI thrombus and TIMI flow scores were assessed before and after the procedure in all patients. The study population was divided into three groups: patients who underwent PCI of the culprit lesion only and were subsequently monitored in the coronary intensive care unit with tirofiban infusion, patients who underwent PCI of the culprit lesion and subsequently underwent control CAG following tirofiban infusion, and patients who received tirofiban infusion and then underwent control CAG followed by an additional PCI. Clinical and laboratory characteristics, angiographic findings, and in-hospital mortality were compared among the groups.

**RESULTS:** Of the 214 patients included, 58 underwent PCI of the culprit lesion only and were subsequently monitored in the coronary intensive care unit with tirofiban infusion; 106 underwent PCI of the culprit lesion and subsequently underwent control CAG following

tirofiban infusion; and 50 patients received tirofiban infusion and then underwent control CAG followed by a second PCI. TIMI thrombus and flow scores were calculated before and after the procedure in all patients. Multivessel critical coronary artery disease was more common in patients who underwent additional PCI compared with those who underwent control CAG only or were not re-catheterized (44% vs. 21.7% and 22.4%, respectively;  $p=0.009$ ). Intracoronary thrombus was more frequently observed in patients who underwent additional PCI compared with those who underwent control CAG only (78% vs. 22.4%,  $p=0.01$ ). No statistically significant difference was found between the groups regarding in-hospital mortality. Multivariate analysis identified baseline glomerular filtration rate (OR: 0.969, 95% CI: 0.951–0.988,  $p=0.001$ ) and ejection fraction (OR: 0.925, 95% CI: 0.882–0.969,  $p=0.001$ ) as independent predictors of mortality.

**CONCLUSION:** This study demonstrated that routine control CAG and additional PCI following tirofiban infusion in ACS patients did not confer a survival benefit. Patients who underwent control CAG were more often those with higher TIMI thrombus scores, reflecting local clinical practice. Although prior studies have shown beneficial effects of tirofiban infusion on thrombus burden and coronary perfusion, its routine evaluation with post-infusion CAG did not translate into improved mortality outcomes. Moreover, this approach exposes patients to additional procedures, radiation, and contrast-related risks. Our findings highlight the need for large-scale, multicenter, prospective trials to clarify the impact of tirofiban infusion with routine control CAG on clinical outcomes beyond mortality, and to optimize patient selection for this strategy.

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome; Percutaneous Coronary Intervention; Tirofiban; Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors; TIMI thrombus score; Control Coronary Angiography; Mortality

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı kalbe oksijenden zengin kan taşıyan damarların daralması veya tamamen tıkanması sonucu ortaya çıkar. Bu damarlar sürekli bir yaşlanma süreci içerisindeyler. Elastisite kaybı,intimal kalınlaşma,damar çapında artış ve kalsiyum içeriğinde artma bu sürecin temel parçalarıdır. Koroner arterlerde izlenen bu süreç Lobstein tarafından ateroskleroz olarak tanımlanmıştır. Ateroskleroz bu süreç içerisinde akut veya kronik belirtiler gös terebilir (1).

Ateroskleroz sonucu oluşan koroner arter hastalığının temelde iki formu bulunmaktadır. Bunlardan ilki; kolesterolün damar duvarında birikmesiyle oluşan plağın damar lümenini daraltması sonucu meydana gelen stabil iskemik kalp hastalığıdır. İkincisi ise bu plağın yırtılması sonrası oluşan trombüsün damar lümenini tıkamasıdır.stent Bu tromboze lezyon zemininde gelişen koroner arter hastalığı alt formu ise akut koroner sendromdur (2).

Akut koroner aterotromboz geliştiğinde, oluşan intrakoroner trombüs, damar lümenini kısmi olarak tıkarsa bu ST elevasyonu olmayan miyokardiyal iskemiye neden olur. Damar lümeni tamamen tıkanması ise daha geniş miyokardiyal iskemiye ve ST elevasyonuna yol açar. Reperfüzyon temelli yaklaşım dönemi öncesi klinisyenler miyokard enfarktüsü gelişen hastaları, EKG bulgularını takip ederek Q dalgası olan ve Q dalgası olmayan miyokard infarktüsü şeklinde sınıflandırırlardı. Q dalgası olan enfarkt transmural enfarktın eş anlamlısı olarak görülürdü. Q dalgası olmayan miyokard infarktüsü ise subendokardiyal infarktüse karşılık gelirdi. Kardiyak manyetik rezonans, bir Q dalgasının oluşumunun enfarkt tutulumunun derinliğinden ziyade enfarktüsün boyutuna bağlı olduğu göstermiştir. Bu nedenle akut koroner sendrom ifadesinin kullanımı, altta yatan birleştirici patofizyoloji tarafından desteklendiği için daha uygun, geniş bir kavramsal çerçevedir. Hastaların Q dalgalarının evrimine göre değil, ST segment yükselmesinin varlığına veya yokluğuna göre sınıflandırılması, revaskülarizasyon ihtiyacına ilişkin klinik triyaj kararlarına izin vermiştir (3).

Akut koroner sendrom anlık ortaya çıkmayan aksine saatler içinde gelişen dinamik bir süreçtir. Koroner arter oklüzyonunu takiben infarkt zonundaki miyokardiyal perfüzyon hızlı bir şekilde düşmeye başlar. Tehlike altındaki iskemik doku; miyokardiyal perfüzyonu sağlayan, infarkt

alanındaki mikrovasküler hasarı ve miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltan, zararlı metabolitlerin birikmesini engelleyen ve temizlenmesi artıran müdahaleler ile iyileştirilebilir.

İnfarkt ilişkili arterin spontan rekanalizasyonu hastaların üçte birinde 12-24 saat aralığında başlar. Bu geç spontan reperfüzyon; infarkt alanının iyileşmesini sağlayıp remodelingi engellediğinden sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasında etkilidir. Buna rağmen farmakoloji ya da kateter temelli müdahaleler, reperfüzyon sürecinin hızlı tamamlanmasını sağlayarak kurtarılan miyokardiyal dokusunu maksimuma çıkarmayı amaçlamaktadır. Tüm reperfüzyon yöntemleri için geçerli olan kural zamanın kritik önemidir. Sorumlu alan ne kadar erken reperfüze edilirse mortalite o kadar düşmektedir (4).

Primer perkütan koroner girişimler mortalitenin azaltılmasında en etkili yöntem olarak bilinmektedir. Bununla birlikte perfüzyonun sağlanması ve devamlılığı için antitrombotik ve trombolitik ajanların kullanılması zorunludur.

Plateletler trombüs oluşumunun temel sorumlusudur. Bu nedenle perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda platelet fonksiyonlarının inhibe edilmesi trombüs oluşumunu engellemek ve koroner perfüzyonun devamlılığının sağlanması için şarttır. Trombüs oluşumunun son evresi plateletlerin agregasyonudur (5). Glikoprotein 2b/3a inhibitörleri bu evreye etki ederek trombüs oluşumunu engeller. Ülkemizde akut koroner sendroma müdahalede kimi zaman işlem esnasında kimi zaman takiplerde en sık kullanılan glikoprotein 2b/3a inhibitörü tirofibandır.

ACC ve AHA glikoprotein 2b/3a kullanımını P2Y12 grubu antitrombotik ajan kullanımına alerjisi olan hastalarda sınıf 1; P2Y12 inhibitörü almasına karşın trombüs riski yüksek hastalarda sınıf 2A öneri düzeyi ile önermektedir. Birçok çalışmada glikoprotein 2b/3a inhibitörünün intrakoroner bolus şeklinde uygulanmasının, epikardiyal ve miyokardiyal perfüzyonu artırdığı görülmüştür. Bununla birlikte klinik sonuçlarda anlamlı bir kazanım veya rekürren MI görülme sıklığında azalma izlenmemiştir (6,7).

Klinik pratiğimizde tirofiban; hastanın trombüs yükü ve koroner perfüzyonu göz önünde bulundurularak kimi zaman işlem esnasında bolus kimi zaman işlem sonrası uzun süreli (18 saat) bazen de hem bolus hem infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Tirofiban infüzyonu sonrası koroner perfüzyonun ve trombüs yükünün durumunu değerlendirmek için kliniğimizde sıklıkla infüzyon sonrası kontrol anjiyografik inceleme yapılmaktadır. Kontrol anjiyografi ile hastaların

bu amaç için değerlendirilmesi işleme bağlı komplikasyon riskini, tedavi maliyetini, hastanın yatış sũresini, enfeksiyon riskini, doktor ve personel iř yũkũnũ oldukça artırmaktadır. Uzun sũreli infũzyonun da kanama riski başta olmak ũzere ilaca bağlı yan etkileri ve tedavi maliyetini artırdığı gũz ẽnũnde bulundurulmalıdır.

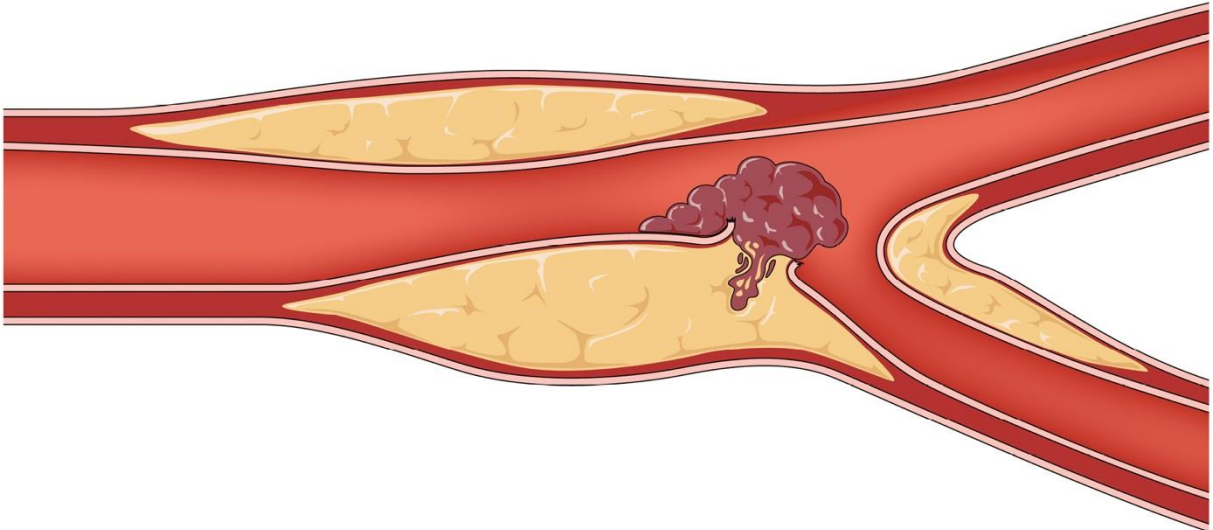
Bu çalışmada hedeflerimiz akut koroner sendrom hastalarında; tirofibanın koroner perfũzyon ve trombũs yũkũ ũzerindeki etkinliğini işlem ẽncesi ve sonrası TIMI trombũs ve TIMI flow skorlarını hesaplayarak değerlendirmek, kontrol anjiyografik inceleme yapılan hastalarda bu yõntemin gerekli olup olmadığını ve gerekli ise hangi gruplarda gerekli olduğunu gũstermek, kontrol inceleme yapılan hastalarda hangi grupların infũzyon sonrası perkũtan koroner girişime gereksinim duyduğunu belirlemek, infũzyon ve tekrarlayan işlemlere bağlı lokal ve sistemik komplikasyon gelişip gelişmediğini saptamak, uzun ve kısa dõnem takiplerde bu stratejinin mortalite ve morbidite ũzerine etkisini ortaya koymaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.AKUT KORONER SENDROMLAR

AKS anstabil plağın parçalanması ile koroner arterde tam veya kısmi tıkanıklık oluşturan trombüs sonucu meydana gelmektedir. Bu tıkanıklık koroner kan akımının azalmasına neden olur ve bunun sonucu olarak miyokardiyal iskemi ortaya çıkmaktadır (8).

Akut koroner sendromlar anstabil anjina pektoris(USAP), ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI), ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) olmak üzere üç klinik durum altında incelenir. AKS'nin başlangıç tanısı ve sınıflandırması; klinik öyküye, hastanın semptomlarına, EKG yorumuna ve hastanın troponin düzeyine göre yapılır (9). USAP koroner akımın geçici azalması ile oluşur ve kardiyak troponin artışının izlendiği ciddi miyonekroz gözlenemez. Buna zıt olarak, uzun süreli ve ciddi miyokardiyal iskemisi olan hastalar MI tanısı alırlar ve bu hastalarda miyonekroz göstegesini biyomarkerlerde yükseklik izlenir. NSTEMI tanılı hastalarda koroner arterlerde kısmi tıkanıklığa bağlı subendokardiyal iskemi görülürken, STEMI hastalarında tam tıkanıklık ve transmural miyokard iskemisi ve infarkt gelişir (10,11). AKS patofizyolojisi dinamik olup hastalar bir klinik durumdan diğerine hızlı bir şekilde geçiş yapabilirler (12).



Şekil 1.Aterosklerotik plağın parçalanması sonucu oluşan miyokard infarktüsünün patobiyolojisi

### **2.1.1. ANSTABİL ANJİNA PEKTORİS (USAP)**

Anstabil anjina miyokard iskemisinin olup tespit edilebilir miyokard nekrozunun (miyokard nekrozunu gösteren troponin miyogloblin gibi kardiyak biyomarkerların yüksekliğinin izlenmesi) olmadığı akut koroner sendrom olarak tanımlanır.

USAP'da semptomlar istirahat halinde görülür. Normalde görülen ağrı paterninden daha uzun sürer ve dinlenmeyle geçmez, nitrogliserine veya dinlenmeye yanıt vermez. USAP'da izlenen başlıca semptomlar göğüs ağrısı, terleme, nefes darlığı, bulantı kusma, yorgunluk, baş dönmesi, yorgunluktur (13).

USAP tanısı konulurken 12 derivasyonlu EKG, kardiyak marker, hemoglobin düzeyi içeren tam kan sayımı, lipid ve serum biyokimya paneli görülmelidir. Bunun haricinde hastanın kreatin düzeyi ve stabil iken hastadan egzersiz testi de istenebilir. Hastanın ileri değerlendirmesinde akciğer grafisi, ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS), manyetik rezonans (MR) kullanılabilir (14).

USAP yönetiminde temel hedef miyokardiyal oksijen talebini azaltmak, miyokardiyal oksijen sunumunu artırmak, hastada miyokard enfarktüsü gelişme ve tedaviye bağlı komplikasyon riskini değerlendirmektir.

USAP hastaları sürekli telemetri ile takip edilmeli. Hastalara IV damar yolu açılmalı ve eğer desatürasyon izlenirse oksijen desteği sağlanmalıdır. USAP hastalarının klinik seyri hızlı değişkenlik gösterebilir ve hayatı tehdit edebilir. Bu nedenle başlangıçtaki tedavi yaklaşımının invaziv girişim mi yoksa konservatif strateji mi olacağı belirlenmelidir.

USAP yönetiminde kullanılan medikal tedavi ajanları; antiplateletler, beta blokerler, statinler, glikoprotein 2b/3a inhibitörleri, antikoagülanlar, nitratlar, trombin inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleridir. Girişimsel tedavi yöntemleri kardiyak kateterizasyon ve/veya cerrahidir.

#### **A-)Usap Patofizyolojisi**

USAP patofizyolojisi altında incelenecek faktörler;

- Arz talep dengesinde bozulma
- Plak erozyonu veya rüptürü

- Tromboz
- Vazokonstriksiyon
- Döngüsel akım

#### **i)Arz talep dengesinde bozulma**

USAP'da miyokardiyal iskemi; oksijen, glukoz ve serbest yağ asitlerine olan ihtiyacın artmasına karşın bu maddelerin ilgili dokuya yeterince sağlanamaması sonucunda oluşur.

Miyokardiyal oksijen ihtiyacını artıran durumlar :

- Ateş
- Taşiaritmiler
- Malign hipertansiyon
- Tirotoksikoz
- Feokromositoma
- Kokain kullanımı
- Amfetamin kullanımı
- Aort darlığı
- Supravalvular aort darlığı
- Arteriyovenöz şantlar
- Obstruktif kardiyomiyopatiler
- Konjestif kalp yetmezliği olarak sıralanabilir.

Oksijenin dokulara yeterince ulaştırılamadığı durumlar;

- Anemi
- Hipoksemi
- Polisitemi
- Hipotansiyon olarak sıralanabilir.

Yukarıdaki sebeplerin bazıları geriye döndürülebilir olduğundan detaylı bir şekilde araştırılması gerekmektedir. Örneğin yaşlı bireylerde kronik GİS kanamasına bağlı anemi oldukça sıktır. Bu kanamaya koroner arter hastalığı da eşlik edebilir. Böyle hastalar

antiplatelet ve antikoagulan tedavilerden zarar görebilirler. Bu nedenle altta yatan etmeni araştırıp tedaviyi ona göre düzenlemek bir zorunluluktur.

Miyokardın artmış iş yükü veya duvar stresine bağlı artmış ihtiyaç stabil anjinaların neredeyse tamamının; anstabil anjina ataklarının neredeyse üçte biri kadarının sorumlusudur.

## **ii)Plak bozulması veya yırtılması**

Yağ yüklü makrofajların ve düz kas hücrelerinin bir araya gelmesiyle oluşan köpük hücreleri aterosklerotik plaklar içinde oluşmaya başlar. Köpük hücrelerdeki okside düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-C) sitotoksik, prokoagulan ve kemotaktik etkisi bulunmaktadır. Aterosklerotik plak büyüdükçe makrofaj proteazları ve nötrofil elastazları lipid çekirdeğin etrafındaki fibromuskuler şapkanın incelmesine neden olur.

Plak instabilitesinin artması ve duvar stresi birleşince özellikle plağın damar duvarıyla birleştiği yerde çatlak ve yırtılmaya neden olmaktadır.

Plağın parçalanmasının derecesi ve sonuçları geniş bir spektrum altında incelenir. Küçük çatlaklar genelde tam bir tıkanıklık oluşturmaz bu yüzden sessiz bir klinikle seyreder. Orta ve büyük plak yırtılmaları anstabil anjina veya akut infarktla sonuçlanır.

Miyokard infarktüslerinin (MI) neredeyse yarısı anjiyografik olarak önemsiz lezyonların zemininde gelişir. Anjiyografik olarak hafif lezyonlar anstabil ince şapkayla çevrili fibroaterom plak oldukları için hala tehlikeli olabilir (15). Bu lezyonların tek başına perkütan koroner girişimle tedavi edilemeyeceğini göstermektedir . Özellikle AKS öyküsü olan hastalarda bütün vasküler yatağın korunmasına yönelik medikal tedavi zorunludur (16).

## **iii)Vazokonstriksiyon ve tromboz**

Akut koroner sendromlu hastaların çoğunda; özellikle plak yırtılmasının gerçekleştiği alanda vazokonstriksiyon ve trombüs oluşumuna sekonder koroner kan akımı geçici olarak azalır. Bu episodlar platelet agregasyonunun ve vasküler duvar, lökosit, platelet ve aterojenik lipoproteinlerin arasındaki karmaşık etkileşimlerin bir sonucudur.

Subendotelyal bileşenlere maruz kalma platelet adezyon ve aktivasyonunu uyarır. Plateletler aynı zamanda vazokonstriksiyonu ve trombin oluşumunu uyaran maddelerin salınımını uyarır. Trombin platelet aktivasyonu için güçlü bir agonisttir. Trombin, fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlayarak trombüsün stabilize edilmesini sağlar.

## **B-)Tedavi**

Yeni gelişen göğüs ağrısı ya da miyokardiyal iskemiye işaret eden semptomlar ile başvuran hastalar, EKG ve kardiyak marker (mümkünse yüksek sensitif kardiyak troponin) ile hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Acil (2-4 saat içinde) veya erken (24 saat içinde) invaziv stratejiye gereksinim yüksek veya çok yüksek risk kriterlerinin varlığına göre belirlenir(17) .

Başlangıçta yoğun medikal tedavi stratejisi devam eden şikayeti olmayan ve yüksek veya çok yüksek risk kriterlerini karşılamayan hastalar için tercih edilir (18). Non invaziv iskemi testleri ya da anatomik testler (CCTA) ile invaziv yaklaşımın gerekli olup olmadığı değerlendirilir.

İnvaziv strateji kardiyak kateterizasyonun kullanılması ve gerekliyse revaskülarizasyon anlamına gelir. İskemi temelli strateji ise öncelikle medikal tedavi; medikal tedaviye yanıt alınamaz ya da objektif iskemi izlenirse o zaman invaziv yaklaşımı benimser. Strateji belirlenirken hastanın klinik durumu ve riski esas alınır. 80 yaş ve üstü bireylerde invaziv ve konservativ tedavinin hastaların yaşam kalitesi üzerine etkisinin karşılaştırıldığı After Eighty çalışmasında iki grup arasında bir yıllık takipte anlamlı fark izlenmemiştir (19).

İskeminin patofizyolojisinde yer alan spesifik etkene yönelik tedavi uygulanmalıdır. Örneğin kalp tepe atımının yüksek olması, koroner vazokonstriksiyon, platelet agregasyonu ve tromboz gibi etkenlere yönelik uygun tedavi uygulanmalıdır.

### **i) İnvaziv strateji**

Anstabil anjina ile başvuran hastalar için hastanın EKGsi, semptomları ve kardiyak marker düzeyi dikkate alınarak invaziv strateji tercih edilebilir. Risk sınıflaması bu kararı etkileyebilir ve bu sınıflanmanın yapılması kılavuzlar tarafından önerilmektedir.

ESC risk grupları (20) aşağıdaki gibidir:

- Çok yüksek risk: Hemodinamik olarak instabil, kardiyojenik şokta olan, medikal tedaviye karşın tekrarlayan göğüs ağrısı olan, hayatı tehdit eden aritmisi mevcut, MI

sonrası mekanik komplikasyon izlenen, akut koroner sendromla kesin ilişkili olduğu bilinen kalp yetmezliği semptomları görülen hastalar

- Yüksek risk:NSTEMI tanısı konulan ,yeni gelişen ya da devam eden ST T değişiklikleri olan, ST elevasyonu olmayan resüsitasyon sonrası kardiyak arrest veya kardiyojenik şokta olan ,Global Registry of Acute Coronary Events(GRACE) risk skoru 140 üzerinde olan hastalar
- Düşük risk:Çok yüksek ya da yüksek risk parametrelerinden herhangi birine sahip olmayan hastalar.

Acil cerrahi girişim(2-4 saat içinde) EKG ve kardiyak biyomarker düzeyinden bağımsız olarak çok yüksek riskli hastalar için tercih edilmelidir.

Erken invaziv girişim(24 saat içinde) yüksek riskli hastalar için tercih edilir(En azından bir adet yüksek risk etkeni taşıyan hastalar).Örneğin Grace skorunun 140 ve üzeri olması erken invaziv strateji lehine bir parametredir.

#### **ii)Yoğun bakım için endikasyonlar**

- TIMI(Thrombolysis In Myocardial Infarction) risk skoru 3-7 arasında olması
- 2 veya daha fazla derivasyonda ekg değişikliği
- ST elevasyonu 1mm üzerinde olan ya da Q dalgası 0,04 sn ve üzerinde olması
- Anjina zemininde 1mm üzeri ST depresyonu veya T dalga inversiyonu
- Yeni gelişen sol dal bloğu
- İleri kalp yetmezliği semptomları
- İkinci derece ya da tam AV blok gibi yeni gelişen ciddi aritmiler
- Refrakter Anjina
- Hipoksi
- Kardiyak enzimlerin pozitifliği(CK veya troponin)
- İki hafta içinde geçirilmiş MI veya koroner stent öyküsü olan hastalar

#### **iii)Acil bakım için endikasyonlar**

Asemptomatik hastalar aşağıdaki kriterlerden birine sahiplerse acil bakıma ihtiyaç duyarlar;

- Atrial aritmi,supraventriküler taşikardi veya düşük derceli av blok
- Akciğer bazallerinde raller
- Yüksek tansiyon
- Minimal aktivitede semptom gelişmesi

- Major komorbiditelerin eşlik etmesi(Ciddi pulmoner,hepatik,renal hastalıklar;kanama hikayesi)
- İleri yaş veya düşkün hastalar (21)

#### **iv)Gözlem için endikasyonlar**

İskemik ekg değişikliği olmayan ve aşağıda belirtilenler dışında sağlıklı bireyler gözlem ünitelerinde takip edilmelidir:

- Orta düzey egzersizle yeni gelişen semptomu olan hastalar
- Koroner arter hastalığı olup semptomların buna bağlı olduğunun düşünülmediği ama gözlem gerektiren hastalar

#### **V)Medikal tedavi**

Semptomatik rahatlama sağlayan ancak fakat uzun dönemde major olayları engellemede etkisi gösterilemeyen ajanlar;nitrat,kalsiyum kanal blokeri ve heparindir.Kısa ve uzun dönemde olumsuz olayları engellediği gösterilmiş ajanlar:

- Aspirin
- Klopidoğrel
- Beta blokerler
- Statinler
- Ace inhibitörleri
- Glikoprotein (GP) 2B/3A inhibitörleri (22,23)

#### **2.1.2. ST ELEVASYONLU AKUT KORONER SENDROM**

İskemiye bağlı hücresel değişiklikler, hipoksinin başlamasından sadece saniyeler sonra adenozin trifosfat (ATP) üretiminin durması ve toksik metabolitlerin (örneğin laktik asit) birikmesiyle başlar. Şiddetli iskemi başladıktan sonraki ilk dakikada kalp kasının kasılıp gevşeme yeteneği bozulur ve sistolik işlev kaybolur. Hücrede geri dönüşü olmayan hasar ise genellikle 20 dakika gibi kısa bir sürede başlar. Eğer bu sürede reperfüzyon sağlanmaz ise veya yeterli kollateral dolaşım yoksa, yaklaşık 6 saat içinde iskemik bölgede kalıcı hücre ölümü meydana gelir (24).

#### **i)Makroskopik patolojik bulgular**

Miyokarddaki gözle görülür değişiklikler genellikle nekrozun başlamasından 6–12 saat sonra ortaya çıkar.Ancak özel histokimyasal boyalar, bu değişiklikleri 2–3 saat içinde tespit edebilir. Nekroz meydana gelen kalp kası zamanla belirli makroskopik değişiklikler geçirir. Ölümden

birkaç saat sonra bile miyokard dilimlerinin trifeniltetrazolyum klorür (TTC) ile boyanması, infarktı tespit etmeye olanak tanır. Bu boya, laktat dehidrogenaz aktivitesi korunmuş olan sağlam dokularda kırmızı renk oluştururken, infarkte alanlar boyanmaz (25).

12–24 saatlik bir infarkt alanı, ödem ve dışarı sızan kan nedeniyle kırmızı-mavi renk almaktadır. Bir hafta içinde bu bölgeyi çevreleyen granülasyon dokusu oluşmaya başlar ve zamanla fibröz skar dokusuna dönüşmektedir.

Makroskopik olarak miyokard enfarktüsleri iki ana tipe ayrılır:

1. Transmural infarkt: Nekroz, ventrikül duvarının tam kalınlığını ya da neredeyse tamamını tutar.
2. Subendokardiyal (non-transmural) infarkt: Nekroz yalnızca subendokardiyumu, intramural miyokardı veya her ikisini etkiler, ancak epikarda kadar uzanmaz (26).

Transmural infarktlar genellikle bir koroner arterin tamamen tıkanmasıyla oluşur ve tıkanıklık genellikle tek bir arterin beslediği bölgeyle sınırlıdır. Subendokardiyal infarktlar ise genellikle ciddi derecede daralmış ama hâlâ açık olan arterlerin varlığında izlenir. Ayrıca, başlangıçta tam tıkanma olan bir damarın fibrinoliz veya perkütan koroner girişim (PKG) ile yeniden açılması durumunda, subendokardiyal infarkt oluşabilir; bu durumda nekroz dalgası, endokarddan epikarda doğru ilerlemeden önce durdurulmuş olur (27).

## **ii) Yapısal ve mikroskopik iskemi bulguları**

İskemi başladıktan sonraki ilk birkaç dakika içinde yapısal değişiklikler ortaya çıkar. Eğer bu evrede reperfüzyon sağlanırsa, bu erken değişiklikler geri döndürülebilir. Ancak, geri dönüşü olmayan hasar için genellikle normal akımın %10'undan daha düşük bir düzeye düşmesi ve bu durumun 20–30 dakika kadar sürmesi gerekir. Miyosit nekrozunun en erken belirtisi, sarkolemma zarının bütünlüğünün bozulmasıdır; bu sayede hücre içi makromoleküller (örneğin CKMB, troponin, miyogloblin) mikrovasküler yatağa ve lenfatik sisteme sızar (28).

Miyokard enfarktüsünün histolojik değerlendirilmesinde, akut hasar ve iyileşme süreçlerinin farklı evreleri görülür. Deneysel enfarktlarda, koroner arter ligasyonundan sonraki ilk 20 dakikada kardiyak kas dokusunda glikojen granüllerinin sayısında ve boyutunda azalma, miyofibrillerde gevşeme, hücre içi ödem ve t-tübül sistemi, sarkoplazmik retikulum ile mitokondrilerde şişme ve şekil bozulmaları gözlenir. 60 dakikalık oklüzyon sonrası, miyositlerde şişme, mitokondri iç yapılarında bozulma, amorf pıhtılaşmalar ve nükleer

kromatinlerin kenarlara toplanması gibi belirgin değişiklikler ortaya çıkar. Ayrıca miyofibrillerde gevşeme de gözlenir. 20 dakika ile 2 saat arasındaki iskemide bazı hücrelerdeki değişiklikler kalıcı hâle gelir (29–31).

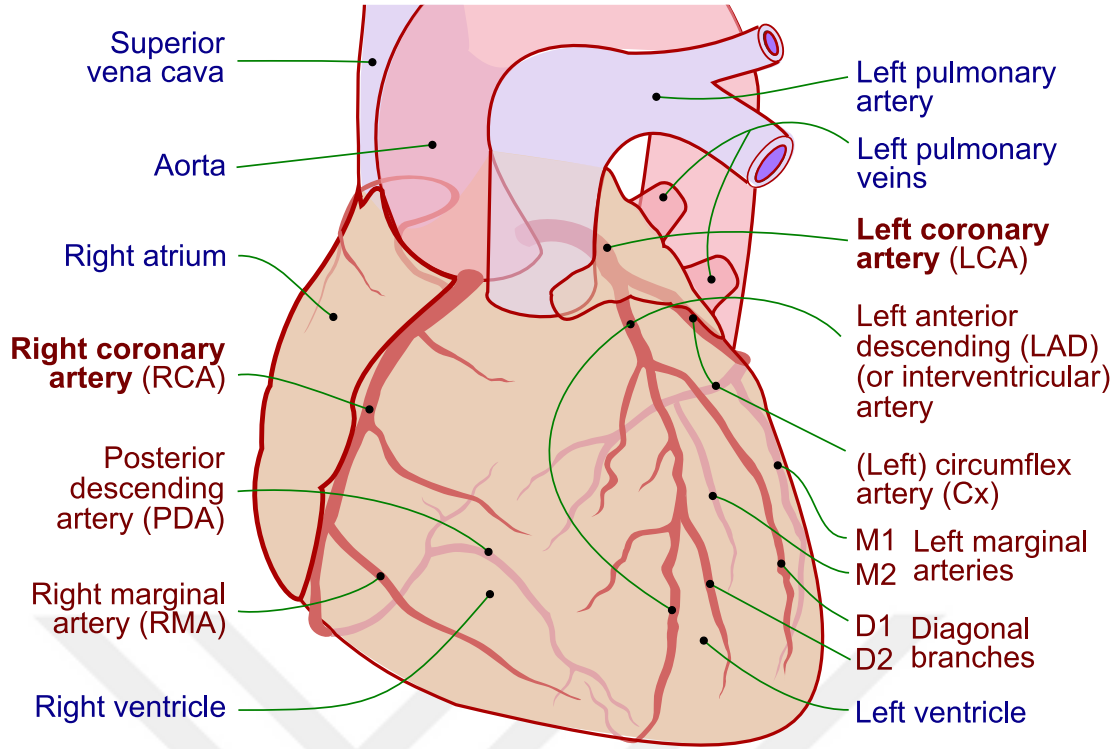
### **iii) Miyokardiyal nekroz paternleri**

Şiddetli ve sürekli iskeminin sonucu olan koagülasyon nekrozu, genellikle enfarktüsün merkez bölgesinde görülür. Bu alanlarda uzamış miyofibriller, piknotik (yoğunlaşmış) nükleuslara sahip hücreler, dolmuş mikrovasküller ve nekrotik kas hücrelerinin fagositozu izlenir. Mitokondri hasarı mevcuttur, fakat kalsifikasyon gözlenmez (32).

Kontraksiyon band nekrozu veya koagülatif miyositolizis olarak da bilinen bu nekroz tipi, genellikle şiddetli iskemiye takiben reperfüzyon sonrası oluşur. Hiperkontrakte miyofibriller, belirgin kontraksiyon bantları ve mitokondri hasarı ile karakterizedir. Bu nekroz sıklıkla kalsifikasyon, belirgin damar dolgunluğu ve kas hücrelerinin lizisi ile iyileşme ile birliktedir. Hücre içine aşırı miktarda kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) girişi, hücrelerin kasılı pozisyonda tutulmasına neden olur ve bu genellikle büyük enfarkt alanlarının çevresinde veya subendokardiyal bölgede daha belirgindir. Reperfüzyon sonrasında oluşan enfarktüslerin tamamında bu nekroz tipi izlenebilir. Bu nekroz paternleri, özellikle reperfüzyonun zamanlamasına, enfarktüsün transmural veya subendokardiyal olmasına ve kollateral dolaşımın yeterliliğine bağlı olarak değişebilir (33).

### **iv) Koroner anatomi ve infarktüsün lokalizasyonu**

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) vakalarının yaklaşık %90'ında, anjiyografi sırasında infarkta neden olan damar tamamen tıkalı olarak saptanır. Miyokard enfarktüsünün başlamasından sonraki süreçte, trombotik tıkanmanın spontan olarak çözülmesi görülebilir. Bu durum, bazı hastalarda anjiyografide tıkanıklığın saptanamamasını açıklayabilir. Bununla birlikte, koroner arter hastalığı olmayan hastalarda gelişen STEMI, ayrı bir klinik durum olarak giderek daha fazla tanınmaktadır.



(34)

Şekil 2.Kardiyovasküler Anatomi

Transmural nekrozla seyreden STEMI genellikle, erozyona uğramış veya yırtılmış bir plak üzerinde gelişen ve tam tıkanmaya yol açan bir trombüsün, bir koroner arterin distalinde meydana gelen tam tıkanıklığı sonucu ortaya çıkar. Ancak total oklüzyon her zaman transmural enfarktüsle sonuçlanmaz. Enfarktüsün boyutu ve yayılımı, tıkanıklığın süresi, miyokardın oksijen ihtiyacı ve kollateral dolaşımın yeterliliği gibi birçok faktöre bağlıdır.

Bu nedenle, STEMI tanısı konan hastalarda enfarktüs alanının yeri genellikle, EKG’de ST segment elevasyonunun görüldüğü derivasyonlara göre belirlenebilir. EKG bulgularıyla enfarkt alanının yeri ve sorumlu koroner arter arasındaki ilişki, klinik yönetim açısından büyük önem taşır.

Sağ ventrikül enfarktüsü (RVE), en sık inferior miyokard enfarktüsü ile birlikte görülür ve çoğu zaman sağ koroner arterin (RCA) proksimal kısmının tıkanmasıyla ilişkilidir. Sağ ventrikül duvarı, sol ventriküle kıyasla daha ince yapıda olduğundan ve oksijen gereksinimi daha düşük olduğundan dolayı enfarktüs genellikle sınırlı kalır. Ancak RVE geliştiğinde, sağ ventrikül

doluş basıncında artış, kardiyak outputta azalma ve sistemik hipotansiyon gibi hemodinamik bozukluklar gözlenebilir.

Klinik olarak RVE, juguler venöz dolgunluk, akciğerlerde sıvı birikimi olmaksızın hipotansiyon ve sistemik konjesyon ile karakterizedir. Bu hastalarda sıvı tedavisi dikkatle uygulanmalıdır; çünkü preload duyarlılığı yüksektir. Tanı için sağ taraflı EKG (özellikle V3R–V4R derivasyonlarında ST segment elevasyonu) ve ekokardiyografi yardımcı olur. RVE'nin varlığı, prognozu kötüleştirir ve ventriküler aritmilere zemin hazırlayabilir.

Atriyal enfarktüs ise nadir görülür ve çoğunlukla ventriküler enfarktüsle birlikte meydana gelir. Sol veya sağ atriymu etkileyebilir ve genellikle doğrudan atriyal dalları besleyen koroner arterin oklüzyonuyla ilişkilidir. Atriyal enfarktüs, atriyal kasılma fonksiyonunun bozulmasına ve atriyal aritmilere neden olabilir. Elektrokardiyogramda P dalgası morfolojisinde değişiklik, süresinde uzama veya kaybolma gibi bulgular gözlenebilir.

Atriyal enfarktüs tanısı genellikle otopsi veya ileri görüntüleme yöntemleri ile doğrulanır. Atriyumda enfarktüs, atriyoventriküler ileti bozukluklarına ve atriyal tromboz riskinin artmasına da yol açabilir. Klinik olarak fark edilmesi zor olsa da, bu durumun tanınması hastanın yönetimi ve prognozunun öngörülmesi açısından önemlidir.

#### **v) Akut miyokard infarktüsünde kollateral dolaşım**

Kollateral dolaşım, bir koroner arterin tıkanması durumunda, iskemik miyokarda alternatif yollardan kan akışı sağlayan damar sistemidir. Bu damarlar normalde minimal düzeyde aktiftir, ancak uzun süreli ciddi darlıklarda gelişerek belirgin hale gelir. Akut miyokard enfarktüsü sırasında kollateral akım, iskemik bölgeye sınırlı da olsa oksijen ve besin taşıyarak hücre ölümünü geciktirebilir veya azaltabilir.

Kollateral dolaşımın varlığı infarkt boyutunu küçültebilir, sol ventrikül fonksiyonunun korunmasına yardımcı olabilir ve uzun dönem mortaliteyi azaltabilir. Ayrıca başarılı bir reperfüzyon sonrası daha az komplikasyonla karşılaşılmasını sağlayabilir. Bununla birlikte kollateral akımın yeterliliği kişiden kişiye değişkenlik gösterir ve genetik yapı, vasküler yapı, önceki iskemik olaylar ve endotel fonksiyonu gibi birçok faktörden etkilenir.

Koroner anjiyografi sırasında kollateral damarlar görselleştirilebilir ve Rentrop skoru gibi derecelendirme sistemleriyle değerlendirilebilir. İyi gelişmiş bir kollateral sistem, miyokardiyal hasarın sınırlanmasına yardımcı olurken, aynı zamanda bazı hastalarda klinik sessiz infarktların gelişmesine de neden olabilir (35).

Sonuç olarak, kollateral dolaşımın varlığı akut miyokard enfarktüsünün seyri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve prognostik açıdan dikkate alınması gereken bir faktördür.

### **2.1.3. NON ST ELEVASYONLU AKUT KORONER SENDROMLAR**

#### **A)Epidemiyoloji**

Son otuz yılda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitede düşüş izlenmektedir. Buna karşın 2019 verilerine göre iskemik kalp hastalıkları dünya genelinde yılda 9,14 milyon ölüm ile en sık sebep olarak karşımıza çıkmaktadır (36). Akut koroner sendromun STEMI ayağında azalma izlenirken, NSTEMI ayağı oransal olarak artmaktadır. Bunun altında yatan başlıca sebepler;

- i) Aspirin, statin, sigara bırakma gibi önleyici tedbirlerin hayata geçirilme sıklığında artış
- ii) Yaşlanan popülasyonla birlikte kronik böbrek hastalığı ve diyabet görülme sıklığında artış
- iii) Miyokardiyal nekroza yüksek sensitivite gösteren kardiyak troponinlerin kullanılmasıyla birlikte hastaların USAP tanısı yerine NSTEMI tanısı alması
- iv) Miyokard infarktüsünün evrensel tanımının kullanılmaya başlanması

#### **B) Patofizyoloji**

NSTEMI patofizyolojisi 5 tablonun tek başlarına ya da kombinasyon şeklinde ortaya çıkması ile tanımlanır:

- Anstabil aterom plağın yırtılması
- Aterom plağın erozyonu
- Koroner arter vazokonstriksiyonu
- Epikardiyal koroner arterin lümeninin ateroskleroza bağlı daralması
- Oksijen arz talep dengesinin bozulması.

Bu konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Örneğin, çalışmalar T hücresi hiperaktivitesinde Matris Metalloproteinaz-9'un (MMP-9) AKS'nin akut fazında transmembran glikoprotein

yapışma molekülü CD31'i parçalayarak lenfosit aktivasyonuna yol açması yoluyla bir rolü olduğunu ortaya koymuştur (37).

AKS'de yararlı biyobelirteçler olarak hizmet etmesinin yanı sıra, AKS'nin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, bu durumdaki hastalarda anti-inflamatuar tedaviler için moleküler hedefleri belirleyebilir.

Plak deformasyonun üç şekilde ortaya çıkmaktadır plakta inflamasyon, plak rüptürü veya plak erozyonu. Plak rüptürü AKS'nin en yaygın mekanizması olmaya devam etse de, plak erozyonu sıklığı artmaktadır ve AKS vakalarının %40'ına kadarında mevcuttur (38). Karakteristik olarak rüptüre plaklar, köpük hücreli ve ince fibröz çeperle kaplı büyük lipid havuzlarına sahiptir. İntimal lipid birikimlerini azaltabilen yüksek yoğunluklu lipid düşürücü tedavilerin kullanımı, plakların ilerlemesini durdurmaktadır (39). Az makrofajlı ancak matriks açısından zengin, lipid açısından fakir olan plaklar erozyona daha yatkındır (40). Ek olarak, plak yırtılması fibrin açısından zengin kırmızı trombüslere yol açar; plak erozyonu beyaz trombosit açısından zengin trombüslerle ilişkilidir. Koroner arteriyel akımın azalmasına neden olan vazokonstriksiyon, epikardiyal koroner arterlerin spazmindan (prinzmetal vazospastik anjina) kaynaklanabilir. İkincisi, trombositler tarafından salgılanan vazokonstriktörlerden, endotel disfonksiyonundan, adrenerjik uyarılardan, soğuktan, kokainden veya amfetaminlerden kaynaklanabilir. Bu mekanizmalardan birden fazlası aynı anda çalışabilir.

Pıhtılaşma kaskadının ve trombositlerin aktivasyonu, plak bozulması veya aşınması sonrasında trombüsün oluşumunda merkezi rol oynar. Trombüs oluşumundaki temel adımlar şunlardır:

- Trombositlerin arter duvarına yapışması
- Trombosit aktivasyonu
- Trombosit degranülasyonu ve daha fazla aktivasyon
- Doku faktörünün pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuyla paralel ekspresyonu.

## **C)Klinik değerlendirme**

### **i)Anamnez**

Aterosklerozdan kaynaklanan NSTEMI, ailevi hiperkolesterolemi gibi genetik bozuklukların yokluğunda 40 yaş altı erkeklerde ve 50 yaş altı kadınlarda nispeten nadirdir, ancak görülme

sıklığı bu yaşlardan sonra giderek artar. AKS'li hastalarda sıklıkla koroner arter hastalığı (KAH) için geleneksel risk faktörleri bulunur (41).

NSTEMI'nin ilk semptomu tipik olarak retrosternal baskı tarzında ağrı olarak tanımlanır. Stabil efor anjinasına benzemesine rağmen genellikle daha yoğundur ve daha uzun sürer (>10 dakika). Sol kolun üst kısmının ulnar tarafına, omuzlardan birine, boyuna veya çeneye yayılım yaygındır, ancak semptomlar kulak ve epigastrium arasında herhangi bir yerde lokalize olabilir. Rahatsızlığa diyaforez, mide bulantısı, karın ağrısı, dispne ve senkop eşlik edebilir. Tanıyı destekleyen özellikler arasında semptomların fiziksel eforla alevlenmesi ve şiddetli anemi, enfeksiyon, inflamasyon, ateş, metabolik veya endokrinolojik (örn. tiroid) bozuklukların eşlik etmesi yer alır. Dispne gibi atipik belirtiler "anjina eşdeğerlerini" temsil etmektedir. Bu atipik bulgular kadınlarda, yaşlı yetişkinlerde, diyabetli (DM), KBY (kronik böbrek yetmezliği)'li veya bunama hastalarında daha yaygındır ve yetersiz tanınmaya, yetersiz tedaviye ve daha kötü sonuçlara yol açabilir. Plöritik, pozisyonel veya "bıçaklama" olarak tanımlanan göğüs ağrısı genellikle miyokardiyal iskemiden kaynaklanmaz. Klinik bulgular aniden ortaya çıkabilir, şiddetli, yeni başlayan semptomlar minimal efor sırasında (Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıf [CCSC] III) veya istirahatte (CCSC IV), anginanın hızlanan bir paterni (daha sık, daha yoğun, daha uzun süreli) veya tamamlanmış bir MI'dan kısa bir süre sonra ortaya çıkan angina olabilir (42).

TABLO 1. PLAK RÜPTÜR VE EREZYONUNUN TEMEL ÖZELLİKLERİ

| PLAK RÜPTÜRÜ                         | PLAK EREZYONU                               |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|
| Yüksek inflamasyon                   | İnflamasyon hücrelerinden fakir             |
| Lipitten zengin                      | Lipitten fakir                              |
| Kollojenden fakir, ince fibröz çeper | Proteoglikan ve glikozaminoglikandan zengin |
| İnterstisyel kollojen yıkımı         | Non fibriler kollojen yıkımı                |
| Düz kas hücre apoptozisi             | Endotelyal hücre apoptozisi                 |
| Erkek çoğunlukta                     | Kadın çoğunlukta                            |
| LDL yüksek                           | Trigliserid yüksek                          |
| Makrofaj dominant                    | Nötrofil dominant                           |

|                                                             |                                                                  |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Non culprit plak yoğunluğu ve panvasküler instablite yüksek | Non culprit plak yoğunluğu düşük daha az panvasküler instabilite |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|

## ii)Fizik muayene

Fizik muayene normal olabilir, ancak miyokardiyal iskemisi yaygın olan hastalarda üçüncü ve/veya dördüncü kalp sesleri ve akciğer ralleri duyulabilir. Nadiren hipotansiyon, soluk soğuk cilt, sinüs taşikardisi veya kardiyojenik şok meydana gelebilir; bu bulgular STEMI'de NSTEMI'den çok daha yaygındır. Ateş, dirençli veya yetersiz tedavi edilen hipertansiyon (HT), taşikardi, bradikardi, tiroid hastalığı ve gastrointestinal (GI) kanama gibi AKS'nin potansiyel tetikleyici nedenleri bulunabilir. Pulsus defisit, taşipne ve taşikardi, juguler venöz distansiyonla birlikte pulsus paradoksus varlığında aort diseksiyonu, pulmoner emboli veya kardiyak tamponad gibi yaşamı tehdit eden tanılar akla gelmelidir.

## iii)Elektrokardiyografi

12 derivasyonlu EKG'deki en yaygın anormallikler, hasta semptomatikken mevcut olma olasılığı daha yüksek olan ST-segment depresyonu ve T dalgası inversiyonudur. Mümkünse, yakın tarihli bir EKG ile karşılaştırma önemlidir çünkü 0,05 mV kadar küçük dinamik ST-segment depresyonu NSTEMI için hassas (ancak spesifik olmayan) bir belirteçtir. Derin (>0,2 mV) T dalgası inversiyonları NSTEMI ile uyumludur ancak mutlaka tanısız değildir; buna karşın daha düşük büyüklükteki izole T dalgası inversiyonları düşük özgüllükleri nedeniyle özellikle yararlı değildir. NSTEMI'li hastalarda mevcut olduğunda, yeni T dalgası anormallikleri MRI'daki T2 ağırlıklı görüntülerde miyokardiyal ödemle güçlü bir şekilde ilişkilidir (43). Yüksek cTn'li hastalarda klinik semptomlarla ilişkili olan dinamik ST ve T dalgası değişiklikleri akut MI'ı belirlemede yardımcı olabilir, ancak miyokardit veya Takotsubo kardiyomiyopatisinden kaynaklanan miyokardiyal hasar bu değişiklikleri taklit edebilir. Daha yüksek ST segment depresyonu dereceleri daha kötü sonuçları öngörür. 20 dakikadan daha kısa süren geçici ST segment yükselmesi hastaların %10'una kadar görülür ve koroner vazospazmı düşündürür.

NSTEMI'li hastaların yarısından fazlasında normal veya tanısız olmayan EKG'ler olabilir. İskemi, standart 12 derivasyonlu EKG'de iyi temsil edilmeyen bir bölgede meydana gelebileceğinden veya hastada ilk EKG'de gözden kaçan epizodik iske mi olabileceğinden,

semptomlar çözülene veya MI tanısı koyulana veya dışlanana kadar her 20 ila 30 dakikada bir traseler tekrarlanmalıdır.

#### **D)Laboratuvar testleri**

NSTEMI'nin çeşitli nedenlerini yansıtan bir dizi biyobelirteç prognoz için yararlıdır. Bunlara miyosit nekrozu, hemodinamik stres, vasküler hasar (özellikle renovasküler), aterosklerozun hızlanması ve inflamasyon belirteçleri dahildir. Kardiyak spesifik troponinler I (cTnI) ve T (cTnT), miyokardiyal hasarı tanımlamak için tercih edilen biyobelirteçlerdir, böylece NSTEMI-ACS ile USAP arasında ayrım yapılır. Kardiyak troponinlerin klinik pratikte duyarlılıkları farklı olduğu için konsensus miyokardiyal hasarı normal aralığın cTnI veya cTnT'sinde >99. yüzdelerlik bir artışla tanımlamaktır. Akut MI tanısı, AKS ile uyumlu klinik ve/veya EKG bulguları olan hastalar için kullanılır

Sağlıklı bireylerin %90'ından fazlasında ultra düşük troponin konsantrasyonlarını tespit edebilen yüksek hassasiyetli troponin (hsTn) analizleri daha fazla kullanılabilir hale geldikçe, troponin yükselmesinin klinik bağlamının dikkate alınması, hasta yönetiminde yanlış tanı ve uygunsuz triyajı önlemek için daha da önemli hale gelecektir (44). Anemi, hipoksemi, böbrek hastalığı, şok gibi kardiyak olmayan faktörler akut MI yokluğunda miyokardiyal hasara yol açabilir.

AKS şüphesi olan hastaların değerlendirilmesi, klinik değerlendirme ve EKG bulgularıyla birlikte başvuru anındaki cTn sonuçlarının birleştirilmesiyle başlar. Yeni hsTn analizleri, semptomların başlangıcından >3 saat önce olan hastalarda tek bir ölçümle veya semptomların başlangıcından 3 saat içinde başvuran hastalarda başvuru anında ve 1 saat sonra yapılan iki ölçümle ("0/1" yaklaşımı) akut MI'nin dışlanmasına izin verebilir. Bu tür hastalarda hem troponin değeri hem de 0. saatten 1. saate hsTn konsantrasyonundaki değişiklik dikkate alınmalıdır. Her iki senaryoda da, kullanılan cut off biyobelirtece göre değişiklik gösterir.

0/1 saatte hsTn'nin seri ölçümleriyle, göğüs ağrısıyla acil servise başvuran hastaların %60'ında %100 duyarlılık ve negatif prediktif değer (NPD) (45) ile MI ekarte edildi. Bu, acil servisten daha hızlı taburcu olmayı ve MI için yüksek özgüllük ve pozitif prediktif değeri (sırasıyla %97 ve %84) sağlar. Acil servise başvuran hastalarda yapılan bağımsız doğrulama çalışmaları, hsTn kullanılarak 0/1 saatlik bir yaklaşımla %99,1 ila %100 (46) arasında NPD'ler gösterdi. Bazı hastalarda 3. saatte ek bir troponin değeri ile doğrulama gerekebilir (47).

Diğer birkaç biyobelirteç prognozu tahmin etmede ve bakımı yönlendirmede faydalı olabilir. Bunlardan natriüretik peptitler (NP'ler; yani beyin natriüretik peptidi [BNP] ve N-terminal pro-BNP) en yaygın kullanılan ve kılavuzlar tarafından onaylananlardır (48).NP'ler ventriküler distansiyonun (gerilme) derecesine orantılı olarak artar ve ölüm, KY ve MI dahil olmak üzere olumsuz olayların riskiyle ilişkilidir. NP'nin yüksekliği, daha yoğun anti-iskemik ve lipid düşürücü rejimden ve erken koroner revaskülarizasyondan yararlanma olasılığı daha yüksek olan hastaları belirler.

## **E)Görüntüleme**

### **i)Non invaziv testler**

NSTEMI tanısı konulan veya NSTEMI'den şüphelenilen hastalarda invaziv olmayan testlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir: Koroner arter hastalığının varlığını (veya yokluğunu) saptamak,tıbbi tedavi sonrası kalan iskeminin kapsamını değerlendirmek,çok damar hastalığı olan hastalarda revaskülarizasyondan önce iskemi bölgesini lokalize etmek ve sol ventrikül (LV) fonksiyonunu değerlendirmek invaziv olmayan testlerin önemli rol oynadığı başlıca noktalardır.

NSTEMI'li hastalarda erken stres testinin güvenliği tartışılmaktadır.Farmakolojik stres testi,en az 24 saat hemodinamik veya elektriksel instabilite belirtileri göstermeyen hastalarda güvenli görülmektedir.Çoğu hasta için, dinlenme halindeki EKG'de önemli bazal anormallikler yoksa (örn. ST depresyonları, dal bloğu, pacin) elektrokardiyografik egzersiz stres testi önerilir (49). Önemli bazal EKG anormallikleri mevcutsa, stres perfüzyonu veya ekokardiyografik görüntüleme egzersizden önce ve hemen sonra yapılmalıdır. Egzersiz sırasında hedef kalp yızına ulaşamayan hastalarda farmakolojik stres testi önerilir. Miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi ve dobutamin stres ekokardiyografi,efor testinden daha fazla duyarlılığa sahiptir. Stres testinde yüksek riskli bulgular (örneğin, evre 3'ten önce ST-segment depresyonu  $\geq 0,2$  mV ile yansıtılan şiddetli iskemi, egzersizle hipotansiyon, ventriküler taşikardi, yeni veya kötüleşen LV disfonksiyonu)koroner anjiyografi endikasyonlarıdır.

NSTEMI'li veya şüphelenilen hastalarda CCTA,epikardiyal koroner arter hastalığının varlığının tanınmasına veya dışlanmasına,hangi damar(lar)da tıkanıklık olduğunun belirlenmesine,risk sınıflandırmasına ve prognoza yardımcı olabilir.Üç büyük randomize çalışma, CCTA'nın standart değerlendirmeye (CCTA dışındaki fonksiyonel ve görüntüleme

çalışmalarını da içerebilir) karşılaştırıldığında, acil serviste göğüs ağrısı ile başvuran hastaların triyajını hızlandırdığını ve böylece hastanede kalış süresini kısalttığını göstermiştir. Ek faydalar arasında maliyetlerde ve acil servise tekrar ziyaret sayısında azalmalar yer almaktadır. Anjina şüphesi olan hastalarda CCTA ile veya CCTA olmadan bakım standartlarını karşılaştıran randomize bir çalışma, CCTA'nın koroner arter hastalığına bağlı anjina tanısını daha iyi netleştirdiğini, stres testi ihtiyacını azalttığını, ancak koroner anjiyografi kullanımını artırdığını göstermiştir (50). Bu çalışmalar ve diğerleri, göğüs ağrısı ile acil servise başvuran düşük riskli hastalarda CCTA kullanımına yönelik Sınıf 1 önerilere yol açmıştır. Bazı çalışmalar, CCTA'nın hsTn seviyelerinin MI'yi kesin olarak dışlamadığı hastalarda risk sınıflandırmasını iyileştirebileceğini öne sürmüştü (51).

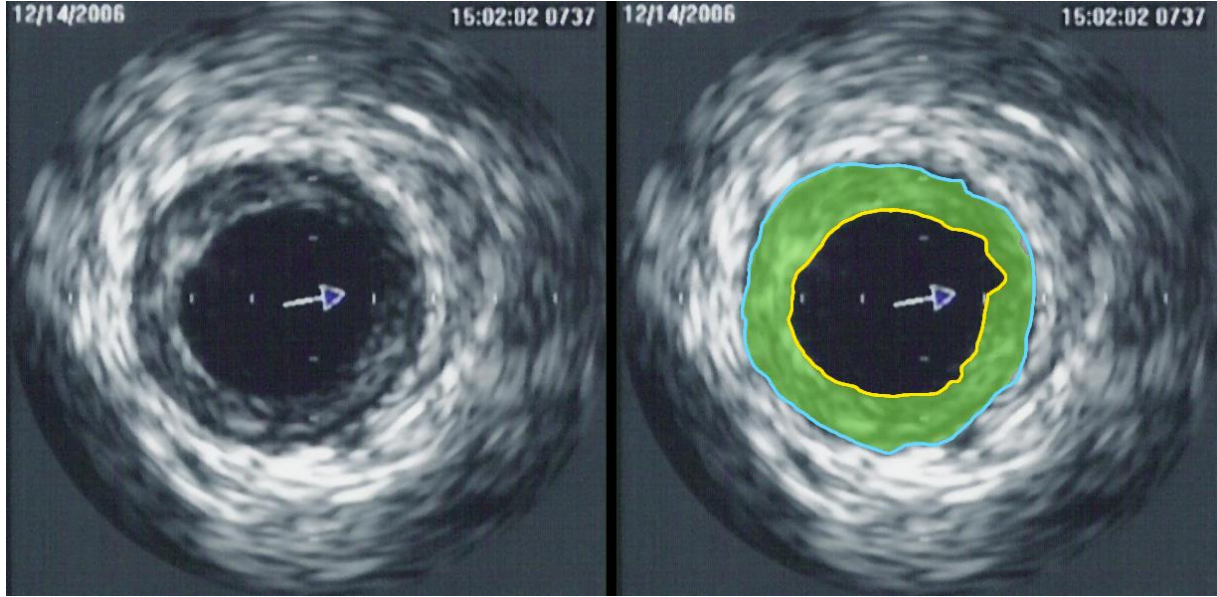
Hızlı tarama protokolü kullanan kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme, ventriküler hacim ve fonksiyonlarının ölçümünü sağlayabilir, ventriküler duvar ödemi tespit edip değerlendirebilir, enfarktüsli veya hiberne miyokard alanlarını belirleyebilir, miyokard perfüzyonunun varlığını saptayabilir, duvar hareketlerini ölçebilir NSTEMI hastalarında risk altındaki miyokardı belirleyebilir (52). Yüksek çözünürlüklü geç gadolinyum destekli görüntülemenin eklenmesi, KMR'nin tek başına kesin sonuç vermediği durumlarda bu bilgiyi sağlamaya yardımcı olabilir. Noninvaziv kardiyak görüntüleme ile yapılan detaylı değerlendirmeler, darlığın sınırdaki önemli olduğu, sorumlu lezyonun çoklu damar hastalığı nedeniyle belirsiz olduğu veya risk altındaki bir bölgedeki miyokard canlılığının netleştirilmesi gerektiği gibi çeşitli yaygın klinik senaryolarda koroner revaskülarizasyona rehberlik etmeye yardımcı olabilir.

## **ii) İnvaziv testler**

İnvaziv koroner anjiyografi yaklaşık altmış yıldır koroner arterleri görüntülemenin standart yöntemi olarak kullanılmaktadır. NSTEMI tanısı konan hastalarda suçlu lezyon genellikle düzensiz kenarlara ve dar bir boyuna sahip eksenrik bir stenoza olarak görülür. Bu anjiyografik özellikler genellikle rüptüre olmuş aterosklerotik plak veya intraluminal trombüsü temsil eder. Trombüs varlığını düşündüren anjiyografik işaretler arasında yuvarlak veya polipoid şekilli globüler intraluminal kitleler yer alır. Lezyonda “bulanıklık” (haziness) görünümü trombüs varlığına işaret edebilir ancak bu bulgu özgül değildir (53).

Yaklaşık %90 oranında, NSTEMI tanısı konmuş hastalarda en az bir majör koroner arterde %50 veya daha fazla luminal darlık bulunur. Hastaların büyük çoğunluğunda birden fazla epikardiyal arterde obstrüktif hastalık vardır (54).

Geriye kalan yaklaşık %10'luk bir grupta ise anlamlı koroner tıkanıklık tespit edilmez ve bu durum kadınlarda ve beyaz olmayan etnik gruplarda daha yaygındır. Bu hastalarda NSTEMI'nin nedeni mikro-vasküler koroner tıkanıklık, endotel disfonksiyonu veya koroner arter spazmı olabilir ve genellikle prognoz daha iyidir. Sekiz klinik çalışmadan elde edilen 37.101 hastayı kapsayan bir analize göre obstrüktif hastalığı olmayanlarda 30 günlük ölüm veya MI oranı %2.2 iken, obstrüktif hastalığı olanlarda bu oran %13.3 bulunmuştur (55).



Şekil 3. Koroner arterin IVUS kesit görüntüsü ve renkli konturlar.(56)

İntravasküler ultrasonografi (IVUS) ve optik koherens tomografi (OCT) invaziv kesitsel görüntüleme teknikleri olup plak morfolojisi hakkında ayrıntılı bilgi sağlayabilir. Klinik uygulamada IVUS veya OCT en sık koroner stent yerleşimini yönlendirmek amacıyla kullanılır (57).

#### **F)Risk değerlendirilmesi**

Bir AKS atağından sonra hastanın yeniden kalp krizi geçirme riski, sadece ilk tespit edilen damardaki plağa değil, kalpteki diğer damarların durumuna da bağlıdır. Bunun için kalan risk beş alanda değerlendirilir: lipoproteinler, inflamasyon, obezite ve glukoz metabolizması, trombositler ve pıhtılaşma sistemi (58). Bu alanlarda eksik kalan tedavileri tamamlamak, plak progresyonunu engelleyerek kalp krizi riskini azaltmaktadır.

USAP hastalarında kısa vadede (30 gün içinde) ölüm riski genellikle %2'nin altındadır. Ancak yüksek duyarlıklı troponin testleri yaygınlaştıkça USAP tanısı azalmakta ve daha çok hasta

NSTEMI olarak sınıflanmaktadır. NSTEMI hastalarında erken dönemde ölüm riski, kalpteki hasarın büyüklüğüne ve dolaşımı bozmasına bağlıdır.

STEMI hastalarında erken dönemde ölüm oranı daha yüksektir, ama uzun vadede (aylar, yıllar içinde) NSTEMI hastalarında ölüm ve yeni kalp krizi riski daha yüksektir. Bunun nedeni NSTEMI hastalarının genelde daha yaşlı olması, daha yaygın damar hastalığı, önceki kalp krizi öyküsü, diyabet veya böbrek yetmezliği gibi ek hastalıklarının bulunması ve tekrar AKS geçirme risklerinin daha yüksek olmasıdır (59).

NSTEMI ve USAP şüphesi olan hastalarda risk değerlendirmek için bazı skorlar kullanılır. Bu skorlar, hastanın öyküsü, EKG bulguları ve kan testlerini birleştirerek ölüm veya yeni MI riskini tahmin etmektedir.

TIMI skoru, yedi basit risk faktörünü toplar ve böylece kısa vadede ölüm veya yeni iskemi riskini öngörür (60). GRACE skoru ise daha fazla veri kullanarak daha hassas bir ölüm riski tahmini yapmaktadır. Ancak hesaplaması daha karmaşıktır ve genellikle bilgisayar veya mobil uygulama gerektirir.

Uzun vadeli takipte TIMI stabil iskemik KAH skoru, dokuz klinik faktörü değerlendirerek hastanın gelecekte kalp krizi veya felç geçirme riskini belirler. Bu, hangi hastaların daha yoğun tedaviden daha çok fayda göreceğini ortaya koyar.

Ayrıca, 23.000'den fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışmada geliştirilen bir başka skor modeli; yaşam kalitesi, eğitim seviyesi ve bölge gibi 17 faktörü de hesaba katarak hastanın iki yıllık ölüm riskini yüksek doğrulukla tahmin etmiştir. Böyle skorlar, riskli hastaları belirleyip onlara daha özel koruyucu tedavi planlanmasına yardımcı olur (61).

## **G)Tedavi**

NSTEMI yönetimi iki aşamada ele alınır: akut faz ve uzun dönem faz. Akut faz, klinik semptomların giderilmesi ve sorumlu lezyonların stabilizasyonuna odaklanır. Uzun dönem tedavi ise hastalığın ilerlemesini ve gelecekteki plak rüptürünü/erozyonunu önlemeye yöneliktir.

Retrospektif anjiyografik çalışmalar ve perkütan koroner girişim (PKG) uygulanmış NSTEMI hastalarında yapılan prospektif doğal seyir çalışmaları, daha ciddi darlık yapan plakların rüptür

riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak daha az darlık yapan plaklar daha yaygın olduğu için, gelecekteki AKS vakalarının yaklaşık yarısı bu tip daha az obstrüktif lezyonlardan kaynaklanır.

Yeni başlayan veya kötüleşen göğüs ağrısı veya anjinal eşdeğer semptomlar gösteren hastalar, mümkünse ambulansla hızla acil servise taşınmalıdır. İlk değerlendirme, hastanın öyküsü, fizik muayenesi ve ilk 10 dakika içinde alınması gereken bir EKG çekimini kapsar (62). Ambulans içindeyken EKG çekilmesi önerilir.

Kardiyak troponin (cTn) veya tercihen yüksek duyarlılıklı troponin (hsTn) örnekleri hızla alınmalı ve 60 dakika içinde sonuçlanacak şekilde test edilmelidir. Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kreatinin ve glukoz gibi diğer laboratuvar testleri de erken tedavi kararlarını yönlendirebilir.

Troponin yüksekliği veya yeni ST-segment değişiklikleri olan veya valide edilmiş risk skorları (ör. TIMI, GRACE) ile orta-yüksek riskli belirlenen hastalar, kardiyovasküler bakım ünitesine yatırılmalıdır. Troponin negatif ve iskemik EKG değişikliği olmayan hastalar ise kardiyoloji servisine alınmalıdır.

Bu ortamlarda 24 saat veya revaskülarizasyona kadar sürekli EKG monitörizasyonu önerilir. Bu, taşiaritmileri, AV iletim değişikliklerini ve ST-segment sapmalarını erkenden saptamak için gereklidir.

Hastalar yatak istirahatine alınmalı ve arteriyel oksijen satürasyonu %90'ın altında olanlara, kalp yetmezliği tablosunda pulmoner ödemi bulunanlara oksijen inhalasyonu verilmelidir. Hipoksemi veya kalp yetmezliği olmayanlarda rutin oksijen verilmesinin yararı belirsizdir (63).

Semptomlar tekrarlamıyorsa ve EKG stabil ise hastalar 12–24 saat sonra ambulasyona başlanabilir.

#### **i) Anti iskemik tedavi**

Kılavuzlar, erken dönemde anti-iskemik tedavi başlanmasını vurgular. Tedavi hedefleri arasında semptomların giderilmesi ve erken dönemde tekrarlayan MI, kalp yetmezliği, aritmi ve ölüm gibi komplikasyonların önlenmesi vardır.

Tablo 2: Non–ST Elevation Akut Koroner Sendromlarda Farmakolojik Anti-İskemik Tedaviler

| İLAC SINIFI               | ETKİ MEKANİZMASI                                                                                        | NSTEMI KLİNİK ETKİSİ                                                             |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Beta blokerler            | Beta 1 reseptörlerini bloke ederek kalp hızı, kan basıncı ve kontraktiliteyi azaltır                    | Mortalitede azalma (64)                                                          |
| Nitratlar                 | Venodilatasyonla preload'u ve arteriyel dilatasyonla afterload'u azaltır; koroner damarları dilate eder | Mortalitede fayda gösterilmemiş                                                  |
| Kalsiyum kanal blokerleri | Vazodilatasyon, kalp hızı düşüşü(ilaç türüne bağlı)                                                     | Mortalitede net fayda yok; kısa etkili nifedipin reinfarktüs riskini artırabilir |

**a) Nitratlar**

Nitratlar sistemik venodilatasyonla preload'u, arteriyel dilatasyonla afterload'u azaltır, böylece miyokardiyal oksijen ihtiyacını düşürür. Hafif bir antiplatelet etkisi de vardır.

Klinik çalışmalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir. Ancak anti-iskemik etkileri nedeniyle göğüs ağrısının kontrolünde yaygın kullanılır.

Semptomatik ve hipotansiyonu olmayan hastalarda hızlı etkili sublingual veya bukkal nitrogliserin (0.3–0.6 mg, 5 dakikada bir tekrarlanabilir) önerilmektedir. Hastane öncesi başlanması uygundur.

Persistan veya tekrarlayan iskemik semptomlarda veya hipertansiyon varlığında IV

nitrogliserin (5–10 µg/dakika, 200 µg/dakikaya kadar titre edilir) verilebilir.

Nitrat toleransı 12–24 saat içinde gelişebilir; bu nedenle nitratsız aralıklar önerilir. Ani kesilmesi rebound iskemi veya hipertansiyon yapabilir.

Kontrendikasyonlar arasında hipotansiyon ve PDE-5 inhibitörleri (sildenafil/vardenafil son 24 saat, tadalafil son 48 saat) yer alır. Bu ilaçlarla kombinasyon ciddi hipotansiyon riskini artırır.

### **b)Beta blokerler**

Beta blokerler kalp hızı, kan basıncı ve miyokardiyal kontraktiliteyi düşürerek oksijen tüketimini azaltır.

Akut MI çalışmalarında (çoğunlukla STEMI) hem erken IV hem de uzun süreli oral beta blokerler reinfarktüs, ventriküler aritmiler ve ölüm riskini azaltmıştır (65). Bu veriler USAP/NSTEMI hastalarına da genel olarak uygulanır.

IV beta blokerler (ör. metoprolol 5 mg 1–2 dakikada, 5 dakikada bir tekrarlanarak toplam 15 mg) IV nitrat tedavisine rağmen iskemisi devam eden hastalara verilebilir.

Kontrendikasyonlar: Akut kalp yetmezliği, düşük kalp debisi, hipotansiyon, yüksek derece AV blok, aktif bronkospazm, kokain veya amfetamin zehirlenmesi.

Kontrendikasyon yoksa ilk 24 saat içinde oral beta bloker (ör. metoprolol tartrat 25 mg her 6 saatte bir) başlanmalıdır. Başlangıçta uygun olmayan hastalar sonradan yeniden değerlendirilebilir. İntrinsik semptomimetik aktivitesi olan (acebutolol, pindolol gibi) ajanlardan kaçınılmalıdır.

### **c)Morfin**

Anti-iskemik tedaviye rağmen devam eden ağrıda, kontrendikasyon yoksa IV morfin (1–5 mg) verilebilir.

Morfin oral antiplatelet ilaçların emilimini geciktirir, klopidoğrel ile birlikte kısa vadede

iskemik olay riskini artırabilir (66).

Morfin dozu 5–30 dakikada bir tekrarlanabilir. Morfin hem analjezik hem ansiyolitikdir.

Venodilatör etkisiyle preload'u azaltır, kalp hızı ve kan basıncını hafifçe düşürür.

Hipotansiyon gelişirse hastayı yatırarak ve IV sıvı ile desteklenebilir. Alerji varsa meperidin alternatiftir.

## **ii)Antiplatelet tedavi**

### **a)Aspirin**

Aspirin (acetylsalisilik asit, ASA) irreversibl olarak platelet siklooksijenaz-1'i (COX-1) asetilleyerek tromboksan A2 (TxA2) sentezini ve salınımını engeller. Bu sayede platelet agregasyonu ve arteriyel trombus oluşumu azalmaktadır. ASA'nın COX-1 inhibisyonu irreversibl olduğu için antiplatelet etkisi trombosit ömrü boyunca (~7–10 gün) devam eder.

Çeşitli plasebo kontrollü çalışmalar, NSTEMI hastalarında ASA'nın yararını göstermiştir (67). Hem ilk aylarda advers klinik olayları azaltır hem de sekonder korumada iskemik olay sıklığını düşürür. ASA, ACS'nin tüm formlarında ve kronik koroner arter hastalığında antiplatelet tedavinin temelini oluşturur.

### **b) P2Y12 reseptör inhibitörleri**

Tiyenopiridinler (klopidogrel, prasugrel) ve siklopentil-triazolo-pirimidin sınıfından tikagrelor, P2Y12 ADP reseptörlerini inhibe ederek platelet aktivasyonunu ve agregasyonu engeller.

Klopidogrel ile ilgili birçok çalışma (ör. CURE) NSTE-ACS hastalarında aspirinle kombinasyonunun iskemik olayları azalttığını göstermiştir (68). Yeni nesil ajanlar (prasugrel, tikagrelor), klopidogrele kıyasla daha hızlı, daha güçlü ve daha öngörülebilir platelet inhibisyonu sağlar ve klinik çalışmalarda daha düşük major advers kardiyak olay (MACE) oranları göstermiştir (69).

Ancak prasugrel, özellikle yaş  $\geq 75$ , kilo  $< 60$  kg veya inme/TIA öyküsü olan hastalarda artmış kanama riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Tikagrelor ise reversibl bir inhibitördür ve yan etki olarak dispne yapabilir.

Tablo 3. Oral P2Y12 Reseptör İnhibitörlerinin Karşılaştırılması

| Özellik             | Klopidogrel                 | Prasugrel                                       | Tikagrelor                      |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------|
| Etki Başlama Süresi | 2-6 Saat                    | ~ 30 Dakika                                     | ~ 30 Dakika                     |
| Etki Şekli          | İrreversibl                 | İrreversibl                                     | Reversibl                       |
| Metabolizma         | Karaciğer(Aktif Metabolit)  | Karaciğer(Aktif Metabolit)                      | Aktif İlaç                      |
| Klinik Avantaj      | Ucuz/Geniş Deneyim          | Güçlü,Rezidüel Agregasyon Az                    | Güçlü,Reversibl,Hızlı Etkili    |
| Kanama Riski        | Orta                        | Yüksek                                          | Orta/Yüksek                     |
| Özel Uyarılar       | CYP2C19 Polimorfizmi Etkili | ≥75 Yaş, <60 KG, İnme TIA<br>Öyküsü Kontrendike | Dispne Riski/Bradikardi Eğilimi |

### c)GPIIb/IIIa reseptör inhibitörleri

GPIIb/IIIa reseptör inhibitörleri, platelet membranındaki GPIIb/IIIa reseptörlerine bağlanarak fibrinojenin ve von Willebrand faktörünün bağlanmasını engeller ve böylece platelet agregasyonunu bloke eder. Bu reseptörler platelet agregasyonunun son ortak yoludur ve bu nedenle çok güçlü antiplatelet etkiler sağlar.

Klinikte kullanılan başlıca GPIIb/IIIa inhibitörleri:

- Abciximab: Monoklonal antikor fragmanı, uzun etkili, irreversibl bağlanma.
- Eptifibatid: Sentetik peptid, kısa yarı ömür, reversibl etki.
- Tirofiban: Sentetik non-peptid, kısa yarı ömür, reversibl etki.

Kullanım endikasyonları:

- Yüksek riskli NSTEMI-ACS hastalarında erken invaziv strateji uygulanıyorsa.
- Özellikle yüksek trombus yükü veya kompleks lezyonlarda PKG sırasında ek fayda sağlar.
- Heparinle birlikte kullanıldığında iskemik olay riskini azaltır (70).

Klinik kanıtlar:

- Büyük randomize çalışmalar (PURSUIT, PRISM-PLUS) GPIIb/IIIa inhibitörlerinin yüksek riskli NSTEMI-ACS hastalarında özellikle erken invazif strateji ile mortalite ve MI oranını azalttığını göstermiştir.
- Ancak modern P2Y12 inhibitörlerinin ve antikoagülan rejimlerin gelişmesiyle rutinde daha az kullanılmaktadır.

Kanama riski:

- En önemli yan etki majör kanama riskidir.
- Yaşlılarda, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ve düşük vücut ağırlığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Heparin dozu azaltılmalı ve aktif kanama, anevrizma, ağır hipertansiyon gibi kontrendikasyonlar dışlanmalıdır.

Kullanım şekli:

- IV bolus ve ardından infüzyon şeklinde uygulanır.
- PKG sırasında genelde yüksek riskli lezyonlarda eklenir.
- Tirofiban ve eptifibatid kısa yarı ömürlüdür ve böbrek fonksiyonuna göre doz ayarı gerektirir.

GPIIb/IIIa inhibitörleri yüksek riskli NSTEMI-ACS hastalarında erken invaziv yaklaşımda seçilmiş vakalarda trombotik komplikasyonları azaltabilir. Ancak kanama riski nedeniyle seçilmiş hastalara, genelde PKG sırasında sınırlı kullanım önerilir (71).

Aspirin ve P2Y12 inhibitörleri kombinasyonu (dual antiplatelet therapy, DAPT) standart yaklaşımdır. Tedavi süresi, stent tipi ve hastanın kanama riski gibi faktörlere göre ayarlanır.

Genel olarak:

- En az 12 ay DAPT önerilir.
- Yüksek kanama riski varsa daha kısa süre (ör. 6 ay) düşünülebilir.
- Yüksek trombotik riskte daha uzun süre (>12 ay) planlanabilir (72).

### **iii)Antikoagülan tedavi**

NSTEMI hastalarında antikoagülan tedavi, tedavi stratejisinin en önemli bileşenlerinden biridir. Akut koroner sendromlarda temel problem plak rüptürü veya erozyonu sonrasında platelet aktivasyonu ve koagülasyon kaskadının tetiklenmesiyle koroner arterde trombüs oluşmasıdır. Bu trombüs, arteriyel lümeni daraltarak veya tıkararak miyokardiyal iskemiyi ve nekrozu başlatır.

Antikoagülan tedavinin amacı, yeni trombus oluşumunu engellemek ve mevcut trombüsün büyümesini durdurmak suretiyle koroner kan akımını korumak, iskemik olayların tekrarını azaltmak ve mortaliteyi düşürmektir. Birçok randomize kontrollü çalışma, NSTEMI hastalarında antikoagülan tedavinin erken başlanması mortalite ve miyokard enfarktüsü riskini azalttığını göstermiştir .

Antikoagölan tedavi genellikle erken dönemde başlanır ve revaskülarizasyon tamamlanana veya hasta klinik olarak stabil hale gelene kadar sürdürölür. Seçilecek ilaç, planlanan stratejiye (invazif veya konservatif), hastanın kanama riskine, böbrek fonksiyonuna ve klinik özelliklerine göre belirlenir.

#### **a)Anfraksiyone heparin**

UFH(Anfraksiyone heparin), uzun yıllardır akut koroner sendromlarda kullanılan klasik antikoagölüdür. Etkisini antitrombin III'ü aktive ederek hem faktör Xa hem de trombin (IIa) inhibisyonu yaparak gösterir. Akut yönetimde IV bolus (genellikle 60 U/kg, maks. 4000–5000 U) ve ardından infüzyon (12–15 U/kg/saat) şeklinde uygulanır. Tedavi sırasında aPTT hedef aralığı (genelde kontrolün 1.5–2.5 katı) olacak şekilde doz titre edilir. Bu gereklilik, UFH'nin non-lineer ve öngörülemez farmakokinetiğı nedeniyle önemlidir.

UFH'nin avantajları arasında hızlı başlangıç etkisi, kısa yarı ömrü ve protamin sülfat ile tam geri döndürölülebilmek yeteneğı bulunur. Ancak en önemli komplikasyonu heparin-indüklenmiş trombositopeni (HIT) olarak bilinen bağışıklık aracılı bir yan etkidir. HIT, heparin kullanımına karşı gelişen antikorların platelet faktör 4 kompleksine bağlanmasıyla ortaya çıkar ve trombositopeni ile birlikte artmış tromboz riskine yol açar. HIT şüphesi gelişirse UFH derhal kesilmeli ve alternatif bir antikoagölan başlanmalıdır.

Klinik uygulamada UFH, özellikle erken invazif strateji planlanan hastalarda ve kateter laboratuvarında PKG sırasında tercih edilen bir seçenektir.

#### **b)Düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH)**

DMAH, UFH'nin parçalanmasıyla elde edilen daha küçük molekül ağırlıklı fraksiyonlardan oluşur. Subkutan uygulanır ve anti-Xa aktivitesi belirgindir, anti-IIa etkisi ise daha zayıftır. DMAH'ın avantajları arasında daha öngörölülebilir biyoyararlanım ve antikoagölan etki, sabit dozlarda uygulanabilme ve çoğı hastada rutin aPTT takibi gerektirmemesi yer alır.

En sık kullanılan DMAH, enoksaparindir. Tipik dozaj 1 mg/kg SC 12 saatte bir şeklindedir. Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda doz ayarı gereklidir ve birikim riski vardır. Klinik çalışmalarda DMAH, UFH'ye göre daha az tekrarlayan iskemik olay ve benzer veya düşük kanama riski sağlamıştır. HIT riski UFH'ye göre daha düşük ama tamamen sıfır değildir (73).

DMAH genelde erken invazif yaklaşım gecikecekse veya medikal tedavi planlanıyorsa iyi bir seçenektir.

### **c)Fondaparinuxs**

Fondaparinux, sentetik bir pentasakkarit yapıdadır ve antitrombin III aracılığıyla faktör Xa'yı seçici olarak inhibe eder. Trombin (IIa) üzerinde direkt etkisi yoktur. Sabit günlük dozda subkutan uygulanır ve HIT riski yok denecek kadar azdır. Klinik çalışmalarda UFH ve DMAH'ye benzer etkinlikte olup majör kanama riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (74).

Ancak trombin aktivitesini inhibe etmediği için primer PKG sırasında kateter trombüsü gelişme riski taşır. Bu nedenle PKG uygulanacak hastalarda fondaparinuxs başlanmışsa, işlem sırasında ek UFH dozu verilmesi önerilir.

Fondaparinux özellikle yüksek kanama riski olan, medikal tedavi veya geç invazif strateji planlanan hastalarda idealdir.

### **d)Bivalirudin**

Bivalirudin, doğrudan trombin inhibitörüdür. Hem serbest hem de fibrinle bağlı trombini inhibe eder ve antitrombin III'e bağımlı değildir. IV infüzyon şeklinde uygulanır ve kısa yarı ömrü sayesinde etkisi infüzyon kesildiğinde hızla sonlanır. HIT riski yoktur.

Klinik çalışmalar bivalirudinin PKG sırasında UFH + GPIIb/IIIa inhibitörü kombinasyonuna kıyasla benzer iskemik koruma sağladığını ancak majör kanama oranlarını azalttığını göstermiştir (75). Bazı çalışmalarda akut stent trombozu riski UFH'ye göre hafif artmış bulunmuştur.Genellikle invazif stratejiyle PKG yapılacak hastalarda, özellikle kanama riski yüksek olanlarda tercih edilir.

NSTEMI hastalarında erken antikoagülan tedavi önerilmektedir. Tedavi stratejisinin temel taşları, hastanın iskemik riskini azaltmak ve trombotik komplikasyonları önlemektir. Antikoagülan seçimi bireyselleştirilmiş olmalıdır ve planlanan strateji, kanama riski, HIT riski, böbrek fonksiyonu ve hastanın komorbiditeleri dikkate alınmalıdır.

Pratik öneriler şunlardır:

- Erken invazif strateji planlanan hastalarda UFH veya bivalirudin tercih edilebilir.
- Medikal tedavi veya geç invazif yaklaşım planlanan hastalarda DMAH veya fondaparinuxs uygundur.

- Fondaparinuxs kullananlarda PKG planlanıyorsa, işlem sırasında UFH eklenmelidir (76).
- Tedavi süresi genelde invazif işlemin tamamlanmasına veya hastane taburculuğuna kadar devam eder.

Sonuç olarak, antikoagülan tedavi NSTEMI'nin temel bir bileşenidir. Klinik hedef, iskemik komplikasyonları azaltırken kanama riskini en aza indirmektir. Bunun için dikkatli hasta seçimi ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı esastır.

#### **iv) Hem antikoagülan hem antiagregan kullanması gereken hastalar**

Koroner arter hastalığı ve atriyal fibrilasyon gibi iki ayrı kardiyovasküler durumun kesiştiği hastalar, tedavi yönetimi açısından özel bir zorluk oluşturur. NSTEMI tanısıyla yatırılan bir hastanın aynı zamanda oral antikoagülan (OAK) kullanmasını gerektiren bir endikasyonu varsa (ör. nonvalvüler atriyal fibrilasyon, mekanik kapak protezi, venöz tromboembolizm), antitrombotik tedavinin planlanması dikkatli bir denge gerektirir. Çünkü bu hastalarda arteriyel tromboz (stent trombozu, MI) riski ile embolik inme veya sistemik emboli riski bir arada bulunur. Öte yandan bu iki riskin eşzamanlı yönetimi, ciddi majör kanama riskini de artırır. Tedavide amaç, maksimum antitrombotik korumayı sağlarken kanama komplikasyonlarını minimuma indirmektir.

Tedavi kararı verirken iskemik risk ve kanama riski arasında hassas bir denge kurmak gerekir. İskemik risk: Koroner stent trombozu, akut MI, sistemik emboli. Kanama riski: Majör gastrointestinal kanama, intrakraniyal hemoraji. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru inme riskini, HAS-BLED veya ORBIT skoru kanama riskini değerlendirmede kullanılabilir. Her hastada bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gereklidir (77).

#### **a) Tedavi planı**

Modern ESC ve ACC/AHA kılavuzlarının ortak önerisi, en kısa süreli üçlü tedaviyi (OAK + aspirin + P2Y<sub>12</sub> inhibitörü) kullanmak, ardından mümkün olan en erken dönemde ikili tedaviye (OAK + P2Y<sub>12</sub> inhibitörü) geçmektir. Üçlü tedavi, iskemik olay riskinin en yüksek olduğu erken dönemde gereklidir ancak kanama riskini çok artırır. Bu nedenle mümkün olduğunca 1 hafta – 1 ay gibi kısa bir süreyle sınırlandırılır. İkili tedavi dönemi, aspirin kesildikten sonra devam eder ve genellikle 6–12 ay sürer. Sonrasında genelde yalnızca oral antikoagülan monoterapisi uygulanır.

#### **b) Üçlü tedavi**

Üçlü tedavi, AKS sonrası yeni stent yerleştirilen ve aynı zamanda OAK endikasyonu bulunan hastalarda en büyük faydayı sağlar. Çünkü stent trombozu riski en yüksek olan dönem ilk

haftalardır.Üçlü tedaviyi mümkünse 1 hafta (yüksek kanama riski) veya 1 ay (yüksek iskemik risk) ile sınırlandırmak önerilir. Aspirin dozu düşük tutulmalıdır (75–100 mg/gün). P2Y12 inhibitörü olarak klopidoğrel tercih edilir, çünkü prasugrel ve tikagrelor üçlü kombinasyonda daha fazla kanama riski taşır (78).

Üçlü tedaviden sonra aspirin kesilir ve hasta ikili tedaviye (OAK + P2Y12 inhibitörü) geçer. ikili tedavi süresi genelde 6–12 ay planlanır. Kanama riski çok yüksek hastalarda 3–6 ay gibi daha kısa süreler tercih edilebilir. Klopidoğrel, ikili tedavide en sık tercih edilen P2Y12 inhibitörüdür, çünkü prasugrel ve tikagrelor kanama riskini artırabilir. Sonuçta amaç, hem sistemik emboliyi önlemek hem de koroner stent trombozunu engellemektir (79).

İkili tedavi tamamlandıktan sonra sadece oral antikoagülan monoterapisi devam eder. Bu aşamada antiplatelet ilaçlar kesilir. Amaç, inme ve sistemik emboli riskini azaltırken kanama riskini en aza indirmektir.

#### **c)Oral antikoagülan seçimi**

Vitamin K antagonistleri mekanik kapaklı hastalarda veya ciddi mitral stenozda tek seçenektir. INR takibi gerektirir (genelde hedef 2.0–3.0).Üçlü terapi sırasında INR hedefi daha düşük aralıklara (2.0–2.5) çekilebilir (80).

DOAK/NOAK'lar (apiksaban, rivaroksaban, dabigatran, edoksaban): Nonvalvüler AF'de warfarine üstünlük göstermiştir. Sabit dozlar, INR izlemi gerektirmez. Daha düşük intrakraniyal kanama riski vardır. Böbrek fonksiyonuna göre doz ayarı gerekir. ESC/ACC/AHA kılavuzları NOAK kullanımını nonvalvüler AF'de warfarine tercih eder.

#### **d)Kanama önleyici stratejiler**

Tedavi planı oluşturulurken kanama riskini azaltmak için çeşitli önlemler alınır:

- Gastroproteksiyon: Proton pompa inhibitörü (PPI) profilaksisi önerilir.
- Düşük aspirin dozu ( $\leq 100$  mg/gün).
- Klopidoğrel seçimi.
- Üçlü tedavi süresini en kısa tutmak.
- NOAK'larda uygun doz ayarı.
- Hastaya eğitim ve düzenli izlem.
- Üçlü tedavi yalnızca erken dönemde, en kısa süreyle (mümkünse 1 hafta) önerilir.
- Aspirin en erken dönemde kesilerek ikili tedaviye geçilir.

- İkili tedavi süresi kanama ve iskemik risk dengesiyle bireyselleştirilir (genelde 6–12 ay).
- Sonrasında yalnızca OAK monoterapisi.
- Her hasta için risk skora ve bireysel karar esastır.

#### **v)Anti inflamatuvar tedavi**

AKS gelişiminde inflamasyonun merkezi bir rol oynadığı artık net olarak ortaya konmuştur. Aterosklerotik plakların destabilizasyonu inflamatuvar süreçler sayesinde olur; makrofaj aktivasyonu, sitokin salınımı ve metalloproteinaz üretimi fibröz kapağın incelmeye yol açar. Bu kırılabilir yapıdaki kapak, plak rüptürü veya erozyonuna neden olarak trombus oluşumunu tetikler ve ani damar tıkanmasına sebep olur. Bu süreç, miyokard iskemisi ve enfarktüs riskini belirleyen temel patofizyolojik mekanizmalardan biridir.

Bu bilgiler ışığında inflamasyonu doğrudan hedefleyen tedaviler, rezidüel kardiyovasküler riski azaltma amacıyla araştırılmaktadır. Bu konudaki en dikkat çekici çalışma CANTOS (81) çalışmasıdır. Bu çalışmada interlekin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) inhibitörü olan canakinumab, daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş ve yüksek hs-CRP düzeyine sahip hastalarda majör kardiyovasküler olayları plaseboya göre anlamlı olarak azaltmıştır. Bu bulgu inflamasyonun, lipid düşürmeden bağımsız bir hedef olarak tedavide değerlendirilebileceğini göstermiştir. Ancak çalışmada fatal enfeksiyon riskinde artış saptanmıştır, bu da inflamasyon baskılamasının çift yönlü doğasını ortaya koymuş ve ilacın yaygın klinik uygulamasını sınırlamıştır.

Bir diğer umut verici ajan ise düşük doz kolşisinidir. COLCOT ve LoDoCo2 (82) çalışmaları, günde 0.5 mg kolşisinin stabil koroner arter hastalığı ve yakın zamanda MI geçirmiş hastalarda kardiyovasküler olayları azalttığını göstermiştir. Kolşisin, mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünü ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını engeller. Ancak ilacın gastrointestinal yan etkileri (bulantı, ishal) sık görülür, nadiren de olsa miyotoksisite riski taşır ve statinlerle birlikte kullanıldığında rabdomiyoliz riski teorik olarak artabilir.

Yüksek yoğunluklu statin tedavileri LDL kolesterolü düşürmenin yanı sıra hs-CRP gibi inflamatuvar belirteçleri de azaltır. Ayrıca PCSK9 inhibitörleri de LDL düşüşüne ek olarak inflamasyonu baskılayıcı etkiler gösterebilir. Bu nedenlerle, inflamasyonu dolaylı yoldan kontrol altına almak hâlen AKS tedavisinin temelini oluşturmaktadır (83).

#### **vi)İnvaziv ve konservatif tedavinin karşılaştırılması**

NSTEMI yönetiminde en kritik kararlardan biri erken invaziv yaklaşım mı yoksa başlangıçta konservatif yaklaşım mı uygulanacağıdır. Erken invaziv strateji, genellikle 24–72 saat içinde yapılan koroner anjiyografiyle hastanın koroner anatomisinin değerlendirilmesini ve uygun olgularda revaskülarizasyonu hedefler. Çok sayıda randomize klinik çalışma ve meta-analiz, orta-yüksek riskli hastalarda erken invaziv yaklaşımın ölüm, miyokard enfarktüsü ve tekrarlayan iskemi oranını azalttığını göstermiştir.

Bu nedenle risk sınıflaması, hangi hastada invaziv stratejinin tercih edileceğini belirlemede kritik bir adımdır. TIMI ve GRACE skorları gibi araçlar hastanın klinik özellikleri, EKG bulguları ve biyobelirteç sonuçlarını entegre ederek kısa dönem mortalite ve rekürren olay riskini tahmin eder. TIMI skoru, yaş, bilinen CAD, risk faktörleri, ST-segment değişiklikleri, kardiyak enzim artışı ve tekrarlayan angina gibi parametreleri içerir. GRACE skoru ise daha geniş bir değişken setiyle yüksek doğrulukta risk tahmini yapar.

Orta-yüksek riskli hastalarda kılavuzlar erken invaziv yaklaşımı önerir. Bu strateji, yüksek riskli lezyonların erken tanımlanmasını ve gerektiğinde PKG veya CABG ile revaskülarizasyonu mümkün kılar. Böylece büyük enfarktüslerin önüne geçilir ve mortalite azaltılır. Düşük riskli hastalarda ise başlangıçta konservatif yaklaşım tercih edilebilir. Bu grupta optimal medikal tedavi uygulanır ve non-invaziv stres testleriyle iskemi varlığı araştırılır. Bu sayede gereksiz invaziv girişimler ve ilişkili komplikasyonlar (kontrast nefropatisi, kanama) önlenir.

Ayrıca ileri yaşlı, frailty (kırılganlık) riski taşıyan veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda invaziv stratejinin faydası ve riskleri dikkatle dengelenmelidir. Bu gruplarda prosedürel komplikasyon riski daha yüksektir, ancak mutlak yarar da önemli olabilir. Karar verirken hasta tercihi, komorbiditeler ve yaşam kalitesi hedefleri göz önüne alınmalıdır.

#### **vii)Lipid düşürücü tedavi**

Lipid düşürücü tedavi, akut koroner sendrom geçiren hastalarda sekonder korunmanın temel taşlarından birini oluşturur. Aterosklerotik hastalık esasen bir lipid birikimi hastalığıdır ve LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesi, aterom plağının progresyonunu yavaşlatır, stabilitesini artırır ve inflamatuvar aktiviteyi azaltır. Bu sayede yeni kardiyovasküler olayların riski önemli ölçüde azaltılır.

Yüksek yoğunluklu statin tedavisi bu stratejinin merkezindedir. PROVE-IT TIMI 22 ve TNT gibi büyük randomize klinik çalışmalar, yüksek doz statinlerin tekrarlayan miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm riskini orta dozlara göre daha fazla azalttığını göstermiştir. Atorvastatin 40–80 mg veya rosuvastatin 20–40 mg günlük dozlarıyla  $\geq$ %50 oranında LDL-C düşüşü hedeflenir. Bununla birlikte statinlerin hs-CRP gibi inflamatuvar belirteçleri de anlamlı şekilde azalttığı ve bu yolla da plak stabilitesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (84,85).

Kılavuzlar, özellikle çok yüksek riskli hastalarda (örneğin yakın zamanda AKS geçirmiş bireylerde) LDL-C hedefini <55 mg/dL olarak belirlemiştir. Maksimum tolere edilen statin dozuna rağmen bu hedefe ulaşılamazsa ikinci basamak olarak ezetimib eklenir. IMPROVE-IT çalışması, simvastatin + ezetimib kombinasyonunun tek başına statine göre ek fayda sağladığını ve LDL-C düzeyini ek olarak %20 civarında düşürdüğünü göstermiştir (86).

Statin + ezetimib tedavisine rağmen LDL hedeflerine ulaşamayan veya aşırı yüksek riskli hastalarda üçüncü basamak tedavi olarak PCSK9 inhibitörleri kullanılır. FOURIER ve ODYSSEY OUTCOMES gibi büyük çalışmalarda, alirocumab ve evolocumab gibi PCSK9 inhibitörlerinin LDL-C düzeyini ilave %50–60 oranında düşürdüğü ve majör kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir. Bu ajanlar özellikle statin intoleransı veya rezidüel yüksek LDL-C riski olan hastalar için değerli bir seçenek sunar (87,88).

Uzun dönem tedaviye uyum, lipid düşürmenin başarısında kritik bir unsurdur. Hastalara statinlerin yalnızca lipid düzeyini değil, aynı zamanda kalp krizi riskini azalttığı açık bir şekilde anlatılmalıdır. Kas ağrısı gibi yan etkiler sık bildirilse de çoğu zaman yönetilebilir niteliktedir ve ilaç kesilmesini gerektirmez. Karaciğer fonksiyon testleri ise genelde sadece başlangıçta veya klinik şüphe durumunda tekrarlanır.

Farmakolojik tedavinin yanında yaşam tarzı değişiklikleri de vazgeçilmezdir. Akdeniz diyeti veya DASH diyeti modelinde bir beslenme planı, sigara bırakma, düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı kilo yönetimi lipid profili üzerinde önemli ek faydalar sağlar. Kardiyak rehabilitasyon programları, hastaların bu davranış değişikliklerini uygulamasını kolaylaştırır ve ilaç uyumunu artırır.

### 3.MATERYAL VE METOD

#### HASTA POPÜLASYONU

Bu çalışma SBÜ Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde Ocak 2019-Aralık 2024 yılları arasında akut koroner sendrom ile başvuran ve koroner anjiyografi sonrası tirofiban infüzyonu almasına karar verilen hastaların dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır. Hastaların eşlik eden kronik hastalıkları, girişim sonrası kullandıkları antiagregan antikoagülan tedaviler, hastaların işleme bağlı hastane içinde yaşadıkları lokal ve sistemik komplikasyonlar, işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri kaydedilecektir. Hastaların tirofiban infüzyonuna ek olarak intrakoroner bolus tirofiban alıp almadıkları, hastalara trombüs aspirasyonu yapılıp yapılmadığı, hastaların ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kapak patolojileri ayrıca belirtilecektir. Hastaların yapılan ilk işlemde TIMI Trombüs skoru ve TIMI akımı her bir koroner arter için işlem öncesi ve sonrası anjiyografi görüntüleri izlenerek hesaplanacaktır. Tirofiban infüzyonu sonrası kontrol anjiyografi yapıldıysa kontrol anjiyografi sonrası her bir koroner arterin TIMI Trombüs skoru ve TIMI akımı hesaplanacak; kontrol anjiyografi sonrası perkütan koroner girişim kararı alınmış ise girişim öncesi ve sonrası skorları da kaydedilecektir.

Çalışmamıza akut koroner sendrom ile kliniğimize başvuran ve anjiyografik inceleme sonrası tirofiban infüzyonu kararı alınan 261 hasta alındı. Hastalardan 17 tanesi infüzyon tamamlanmadan exitus olduğu için çalışmadan çıkarıldı. 18 hasta 2 günlük takip süresi dolmadan hastaneden ayrılış yaptığı için çalışmaya dahil edilmedi. 12 hastanın laboratuvar verileri mevcut olmasına rağmen anjiyografi görüntülerine erişilemedi. Dahil edilme kriterlerine uyan 214 hasta çalışmaya alındı. Çalışma popülasyonu tirofiban sonrası non-invaziv takip edilen, KAG yapılan ve KAG sonrası PKG yapılan olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında klinik özellikler ve laboratuvar parametreleri, anjiyografik veriler ve mortalite oranları karşılaştırılmıştır.

18 yaş altı hastalar, gebeler, kronik total lezyona işlem yapılan hastalar, CABG sonrası safen grefte işlem yapılan hastalar, anjiyografik incelemede tromboze lezyon izlenmeyen hastalar ve elektif işlem planlanan hastalar çalışmaya alınmadı. Tirofiban infüzyonu alması kontrendike olan hastalar da çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Çalışmanın resmi izni Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun onayı ile alınmıştır. Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olarak planlanmıştır. Temin edilen veriler eşliğinde tirofiban infüzyonu sonrası kliniğimizde uygulanan kontrol anjiyografi uygulamasının gerekliliği TIMI Trombüs ve TIMI Flow skorlarının ışığında araştırılacak;gruplar arasında mortalite ve morbidite açısından fark varsa ortaya konulacaktır.

Tablo 4.TIMI Trombüs Skoru

| GRADE | ÖZELLİK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0     | Anjiyografik olarak trombüs kanıtı yok                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 1     | Trombüs lehine anjiyografik özellikler mevcut <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrast yoğunluğunda azalma</li> <li>• Haziness</li> <li>• Lezyon kenarlarında düzensizlik</li> <li>• Tam tıkanıklık bölgesinde düzgün konveks kenarlı lezyon</li> <li>• Trombüsü kesin olarak göstermeyen ancak şüphe uyandıran lezyonlar</li> </ul> |
| 2     | Birden fazla anjiyografik açıdan görülen damar çapının yarısından az büyüklükteki trombüs                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 3     | Birden fazla anjiyografik açıdan izlenen damar çapının yarısı ile iki katı büyüklükte olan trombüs                                                                                                                                                                                                                                            |
| 4     | Damar çapının iki katından daha büyük trombüs                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 5     | Damarda birkaç kardiyak siklus boyunca devam eden tam tıkanıklığa neden olan trombüs (49)                                                                                                                                                                                                                                                     |

Tablo 5.TIMI Flow Skoru

|        |                                                                                 |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------|
| TIMI 0 | Total Lezyon                                                                    |
| TIMI 1 | Lezyon sonrası akım mevcut ama distal yatağı perfüze etmeye yetecek kadar değil |
| TIMI 2 | Distal yatak perfüze ediliyor ancak akımda yavaşlama mevcut                     |
| TIMI 3 | Tam perfüzyon, normal akım                                                      |

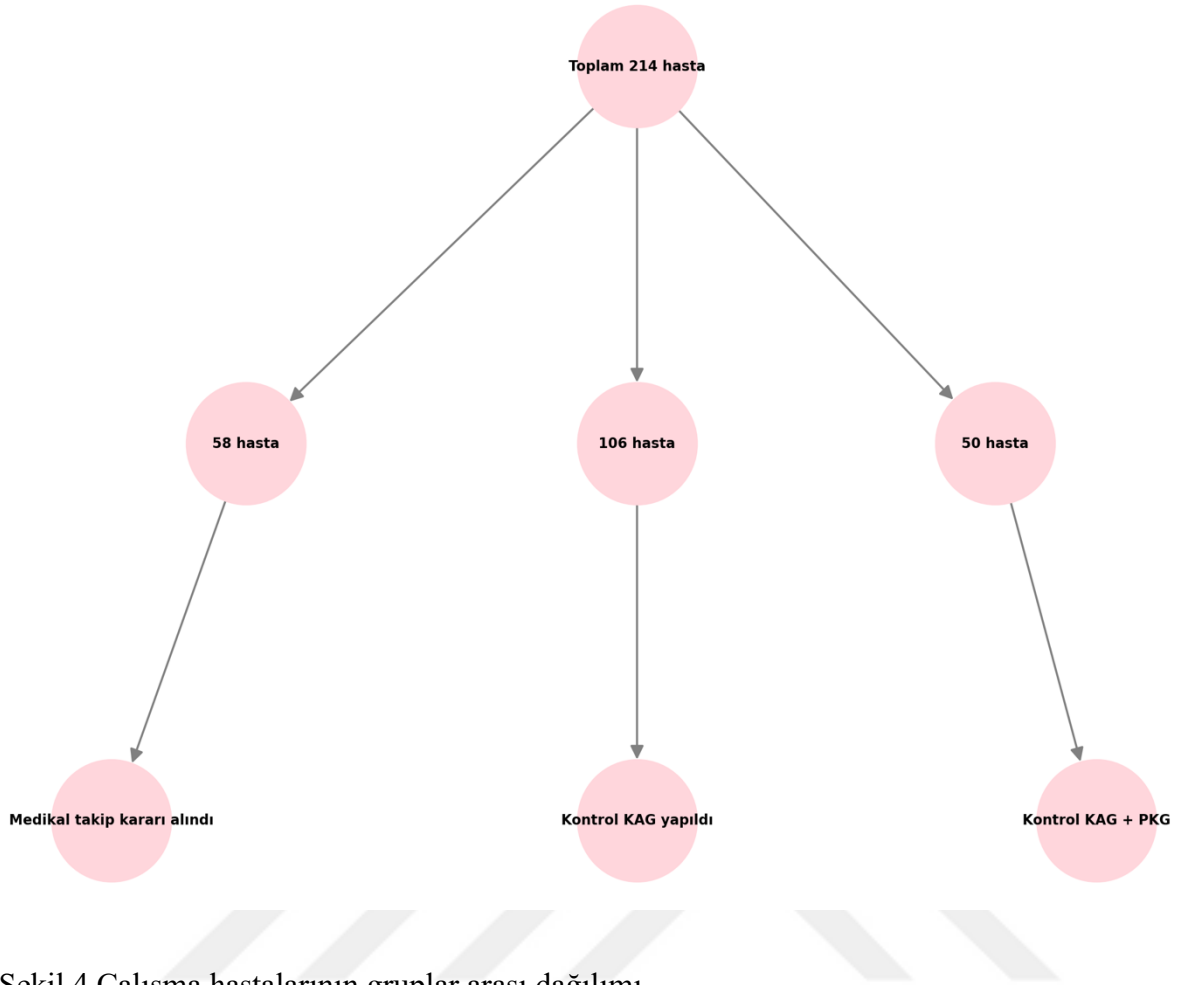


## 4. BULGULAR

### 4.1.İSTATİSTİK

Verilerin istatistiksel değeriendirilmesi için SPSS for Windows 25.00 paket programı kullanılacaktır. İstatistiksel analiz yapılırken verilerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değeriendirilecektir. Parametrik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ile, nonparametrik veriler median interquartile aralık ile, kategorik değışkenler yüzde ile belirtilecektir. Hastalar kontrol anjiyografi ve ilave PKG yapılip yapılmamasına göre üç gruba ayrılacaktır. Üç grup karşılaştırmalarında verilerin normal dağılım gösterenler için tek yönlü Anova, normal dağılım göstermeyen ve ordinal parametreler için Kruskal Wallis testi kullanılacaktır. Devamlı parametrik değışkenlerin karşılaştırılmasında Student's t- test, kategorik değışkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılacaktır. İki grup arasındaki non- parametrik verilerin karşılaştırılmasında Man- Whitney U testi kullanılacaktır.Öncesi ve sonrası bağımlı ölçümlerin tespiti için Friedman testi kullanılacaktır.Mortalite sonlanım noktası olarak belirlenecektir. Mortalite için bağımsız prediktörleri belirlemede univariate lojistik regresyon analizi kullanılacaktır. Univariate analizde anlamlı olan parametreler multivaryant lojistik regresyon ile değeriendirilecektir. 0.05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

Akut koroner sendrom hastalarında tirofiban infüzyonunun koroner perfüzyon ve trombüs yükü üzerindeki etkinliğini araştırdığımız retrospektif çalışmamıza toplamda 214 hasta alındı.Bu hastaların 58'ine sadece culprit lezyona yönelik PKG uygulanmış ve tirofiban infüzyonu için koroner yoğun bakıma devredilmiştir.106 hastaya culprit lezyona PKG ve tirofiban infüzyonu sonrası kontrol KAG yapılmış;50 hastaya ise culprit lezyona PKG,tirofiban infüzyonu sonrası ikinci kez PKG yapılmıştır.



Şekil 4.Çalışma hastalarının gruplar arası dağılımı

Çalışmamıza aldığımız hastaların ortalama yaşı 57,2 dir.Tirofiban infüzyonu sonrası KAG yapılmayan hastalarda ortalama yaş  $57.9 \pm 11.6$  yıl iken KAG yapılan hastalarda  $55.7 \pm 10.2$  yıl ve KAG sonrası PKG yapılan hastalarda  $57.6 \pm 10.1$  yıl olarak sonuçlanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.Cinsiyetler arasında da mortalite açısından anlamlı fark izlenmedi.

Tirofiban infüzyonu sonrası KAG yapılmayan hastaların vücut kitle indeksi  $26 \text{ kg/m}^2$  iken KAG yapılan hastalarda  $26 \text{ kg/m}^2$  ve KAG sonrası PKG yapılan hastalarda  $26,9 \text{ kg/m}^2$  olarak sonuçlanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.201$ ).

Çalışma gruplarında tirofiban infüzyonu sonrası KAG yapılmayan hastaların 15'inde DM izlenirken KAG yapılan hastaların 29'unda,KAG sonrası PKG yapılan hastaların ise 15'i DM tanılıdır.DM ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. ( $p=0,889$ ).

Çalışma gruplarında tirofiban infüzyonu sonrası KAG yapılmayan hastaların 19'unda HT izlenirken KAG yapılan hastaların 44'ünde,KAG sonrası PKG yapılan hastaların ise 17'si HT tanılıdır.HT ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. ( $p=0,462$ ).

Gruplar arasında KAH/koroner stent öyküsü açısından istatistiksel fark izlenmedi ( $p=0.362$ ). Çalışma grupları arasında işlem öncesi glomerüler filtrasyon oranı(GFR) düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,119$ ).

Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada tirofiban infüzyonu sonrası KAG yapılmayan hastaların 14'üne intrakoroner bolus tirofiban yapılmıştır.KAG yapılan hastaların 29'una,KAG sonrası PKG yapılan hastaların ise 11'ine intrakoroner bolus tirofiban yapılmıştır.Intrakoroner bolus uygulamasının mortaliteye istatistiksel olarak anlamlı katkısı izlenmemiştir. ( $p=0,753$ ).

Yapılan istatistiksel karşılaştırmada tirofiban infüzyonu sonrası KAG yapılmayan hastaların 5'ine trombüs aspirasyonu yapılmıştır.KAG yapılan hastaların 4'üne,KAG sonrası PKG yapılan hastaların ise 3'üne trombüs aspirasyonu yapılmıştır.Trombüs aspirasyonu uygulamasının mortaliteye istatistiksel olarak anlamlı katkısı izlenmemiştir. ( $p=0,397$ ).

İlk anjiyografik değerlendirmede sorumlu lezyonun yer aldığı koroner arterde izlenen TIMI akımı ve TIMI trombüs skorları, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Tirofiban infüzyonu sonrası PKG yapılan hastalarda çoklu damar kritik koroner arter hastalığı KAG yapılmayan ve yalnızca KAG yapılan hastalara göre daha sık görüldü, sırası ile % 21.7, % 22.4 ve % 44,  $p=0.009$ . İlk PKG sonrası sorumlu lezyonun yer aldığı koroner arterde değerlendirilen TIMI akımı ve TIMI trombüs skorları, gruplar arasında benzerdi. Kontrol KAG yapılan hastalarda intrakoroner trombüs imajı PKG yapılan hasta grubunda yalnızca KAG yapılan hastalara göre daha sık izlendi, sırasıyla % 22.4 ve % 78,  $p=0.01$ . Tirofiban infüzyonu sonrası medikal takip kararı alınan, kontrol KAG yapılan, kontrol KAG sonrası PKG uygulanan gruplar arasında hastane içi mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Grupların temel karakteristikleri, klinik, laboratuvar ve anjiyografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6 Hastaların temel karakteristikleri**

| Özellik                                        | Kontrol Anjio<br>(n=106) | Medikal Takip<br>(n=58) | Girişim+ (n=50) | p değeri |
|------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|----------|
| Cinsiyet (erkek), n (%)                        | 77 (72.6)                | 46 (79.3)               | 44 (88)         | 0.093    |
| Yaş (yıl)                                      | 57.9 ± 11.6              | 55.7 ± 10.2             | 57.6 ± 10.1     | 0.452    |
| Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )       | 26 (3.3)                 | 26 (4.4)                | 26.9 (4.7)      | 0.201    |
| Diyabetes Mellitus, n (%)                      | 29 (27.4)                | 15 (25.9)               | 15 (30)         | 0.889    |
| Hipertansiyon, n (%)                           | 44 (41.5)                | 19 (32.8)               | 17 (34)         | 0.462    |
| Stent, n (%)                                   | 23 (21.7)                | 11 (19)                 | 16 (32)         | 0.362    |
| CABG, n (%)                                    | 2 (1.9)                  | 0 (0)                   | 0 (0)           | 0.362    |
| İşlem Öncesi GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 85 (30)                  | 89 (24)                 | 92 (34)         | 0.119    |
| İşlem Öncesi Hemoglobin (g/dl)                 | 14 (2.6)                 | 14.4 (2.6)              | 14.1 (2.4)      | 0.333    |
| İşlem sonrası GFR                              | 88 (42)                  | 86.5 (33)               | 85.5 (28)       | 0.761    |
| EF (%)                                         | 47.5 (15)                | 45 (11)                 | 50 (10)         | 0.378    |

İşlem öncesinde culprit lezyon TIMI trombus grade ortalaması  $4,43 \pm 1,227$  olup medyan değeri 5 olarak saptanmıştır. İşlem sonrasında ise culprit lezyon TIMI trombus skoru ortalaması  $0,89 \pm 1,010$  olup medyan değeri 1 bulunmuştur. Yapılan Friedman testi sonucunda, işlem öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $\chi^2 = 190,178$ ,  $sd = 1$ ,  $p < 0,001$ ).

Çalışmada culprit lezyon işlem öncesi TIMI akım değeri ile işlem sonrası TIMI akım değeri karşılaştırılmıştır. İşlem öncesinde TIMI flow değerlerinin medyanı 0 iken, işlem sonrasında bu değer 3 olarak bulunmuştur. 211 hastanın 168'inde işlem sonrası TIMI flow değerinin işlem öncesine göre anlamlı düzeyde arttığı, yalnızca 7 hastada ise azaldığı, 36 hastada herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Analiz sonucunda elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $Z = -11,042$ ,  $p < 0,001$ ).

Hastane içi mortalitenin prediktörlerini belirlemek amacıyla yapılan tek değişkenli analize göre işlem öncesi GFR (OR: 0.965, %95 GA 0.949-0.981,  $p < 0.001$ ) ve EF (OR 0.916, %95 GA 0.876-0.959,  $p < 0.001$ ) mortalitenin olası öngördürücüleri olarak belirlenmiştir (Tablo 8). Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılığa ulaşan parametreler çok değişkenli analiz ile değerlendirilerek hastane içi mortalitenin bağımsız prediktörleri araştırılmıştır. Buna göre işlem öncesi GFR (OR: 0.969, %95 GA 0.951-0.988,  $p = 0.001$ ) ve EF (OR: 0.925, %95 GA 0.882-0.969,  $p = 0.001$ ) hastane içi mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak belirlenmiştir. Buna göre

GFR ve EF ile mortalite arasında ters orantılı bir ilişki vardır (Tablo 9)

**Tablo 7. Anjiyografik Parametreler**

| Parametre                                      | Kontrol anjiyografik inceleme yapılan grup | Sadece anjiyografik inceleme yapılan grup | Girişim yapılan grup | p değeri |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|----------|
| Intrakoroner tirofiban, n (%)                  | 29 (27.4)                                  | 14 (24.1)                                 | 11 (22)              | 0.753    |
| Trombüs Aspirasyonu (%)                        | 4 (3.8)                                    | 5 (8.6)                                   | 3 (6)                | 0.397    |
| Sorumlu Lezyon Başvuru TIMI Akımı              | 0 (0-2)                                    | 0 (0-0.25)                                | 0 (0)                | 0.517    |
| Sorumlu Lezyon Başvuru TIMI Trombüs            | 5 (4-5)                                    | 5 (5-5)                                   | 5 (5)                | 0.482    |
| Çoklu Damar Hastalığı, n (%)                   | 23 (21.7)                                  | 13 (22.4)                                 | 22 (44)              | 0.009    |
| Sorumlu Lezyon TIMI Akımı İlk İşlem Sonrası)   | 3 (2-3)                                    | 3 (2-3)                                   | 3 (2-3)              | 0.569    |
| Sorumlu Lezyon TIMI Trombüs İlk İşlem Sonrası) | 1 (0-1)                                    | 1 (0-1)                                   | 1 (0-1)              | 0.855    |
| Trombüs (Kontrol KAG sonrası)                  | -                                          | 13 (22.4)                                 | 39 (78)              | <0.01    |
| Mortalite, n (%)                               | 16 (15.1)                                  | 7 (12.1)                                  | 4 (8)                | 0.456    |
| Sorumlu Lezyon LAD, n (%)                      | 50 (47.2)                                  | 35 (60.3)                                 | 27 (54)              | 0.570    |

**Tablo 8. Tek Değişkenli Analiz Sonuçları**

| Variable                                                   | OR (95% CI)         | p      |
|------------------------------------------------------------|---------------------|--------|
| Cinsiyet (Erkek)                                           | 1.598 (0.651-3.923) | 0.306  |
| Yaş (Yıl)                                                  | 1.028 (0.992-1.066) | 0.131  |
| Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )                   | 1.063 (0.944-1.198) | 0.313  |
| Diyabetes mellitus                                         | 1.991 (0.864-4.588) | 0.106  |
| Hipertansiyon                                              | 1.224 (0.522-2.872) | 0.642  |
| İşlem Öncesi GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )              | 0.965 (0.949-0.981) | <0.001 |
| İşlem Öncesi Hemoglobin (g/dL)                             | 0.845 (0.701-1.019) | 0.077  |
| Ejeksiyon Fraksiyonu (%)                                   | 0.916 (0.876-0.959) | <0.001 |
| Intrakoronere Tirofiban                                    | 1.912 (0.816-4.478) | 0.136  |
| Trombüs Aspirasyonu                                        | 2.472 (0.625-9.772) | 0.197  |
| Çoklu Damar Hastalığı                                      | 2.048 (0.888-4.724) | 0.093  |
| Sorumlu Lezyon TIMI Akımı (0 vs diğerleri)                 | 1.209 (0.461-3.172) | 0.700  |
| Sorumlu Lezyon TIMI Trombüs (5 vs diğerleri)               | 1.435 (0.514-4.007) | 0.490  |
| İşlem Sonrası Sorumlu Lezyon TIMI Akımı (3 vs diğerleri)   | 0.638 (0.279-1.460) | 0.287  |
| İşlem Sonrası Sorumlu Lezyon TIMI Trombüs (0 vs diğerleri) | 0.747 (0.319-1.750) | 0.502  |
| Kontrol Anjiyografi Trombüs (+)                            | 1.333 (0.380-4.653) | 0.655  |

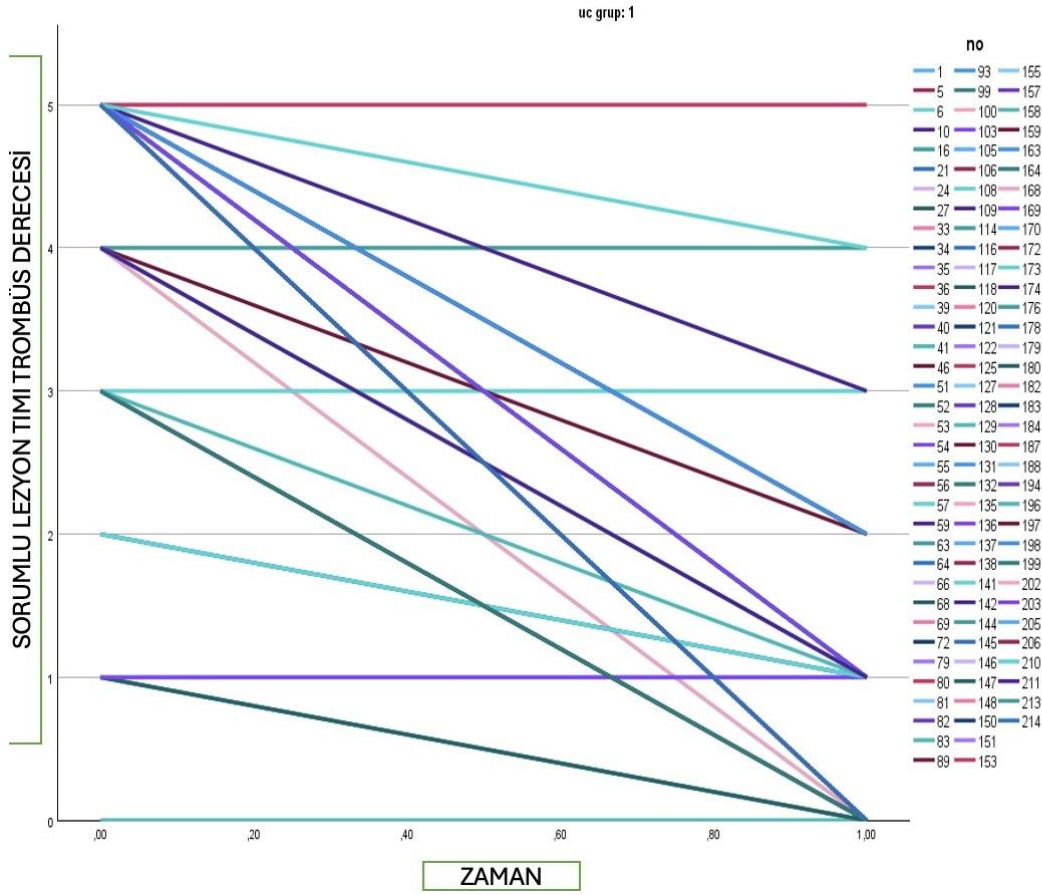
?

**Tablo 9. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları**

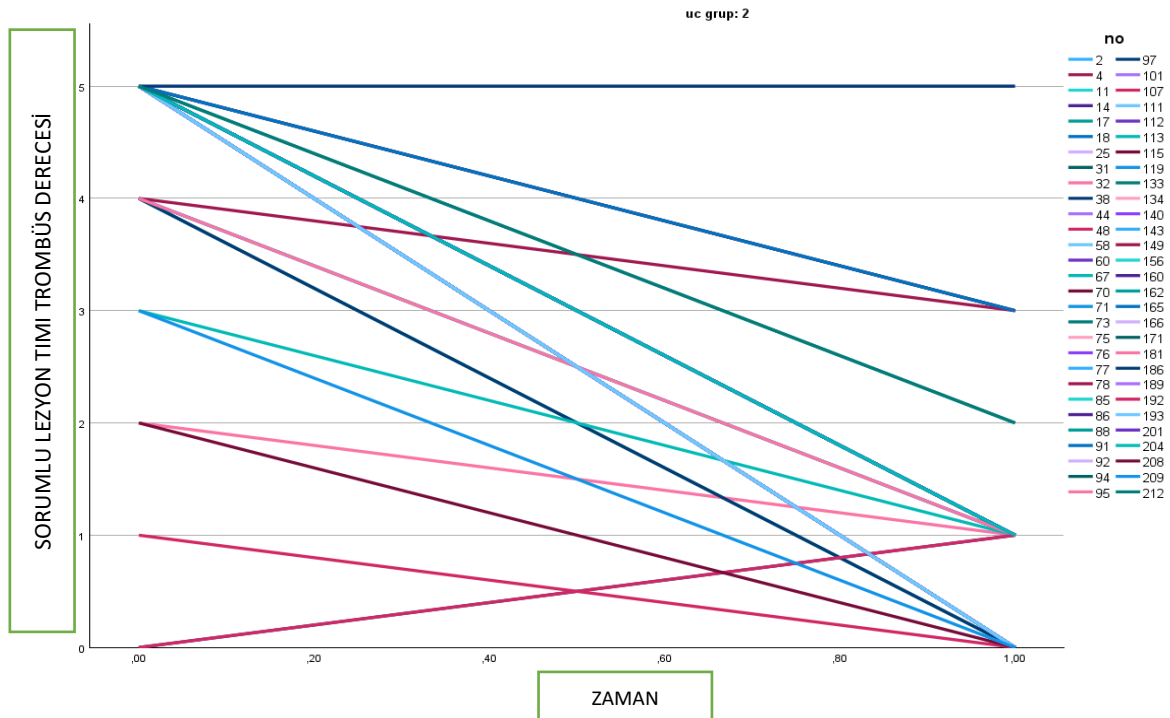
| Variable                | OR (95% CI)         | p     |
|-------------------------|---------------------|-------|
| İşlem Öncesi Hemoglobin | 0.946 (0.765-1.171) | 0.612 |
| GFR                     | 0.969 (0.951-0.988) | 0.001 |
| Ejeksiyon Fraksiyonu    | 0.925 (0.882-0.969) | 0.001 |
| Çoklu Damar Hastalığı   | 2.405 (0.935-6.184) | 0.069 |

?

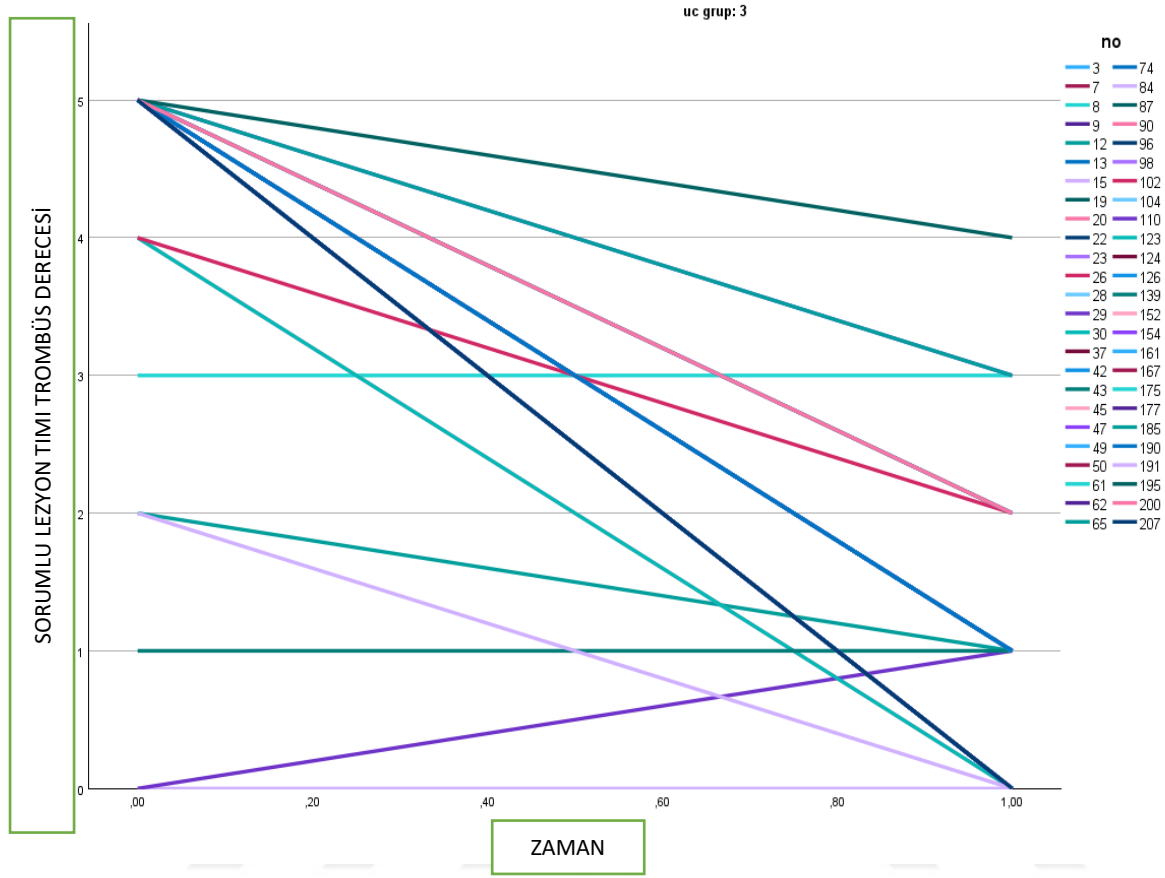
Şekil 5. Kontrol KAG yapılan hastaların TIMI trombüs skorunun işlem öncesi ve sonrası dağılımı



Şekil 6. Kontrol KAG sonrası PKG yapılan hasta grubunun TIMI trombüs skorunun işlem öncesi ve sonrası dağılım



Şekil 7.Tirofiban infüzyonu sonrası medikal takip edilen hastaların TIMI trombüs skorunun işlem öncesi ve sonrası dağılımı



## 5.TARTIŞMA

Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda culprit lezyona müdahale sonrası tirofiban infüzyonu uygulaması kendi kliniğimizde özellikle trombüs yükü fazla olan hastalar için oldukça sık tercih ettiğimiz bir yaklaşımdır. Burada temel hedefimiz trombüs yükünü azaltmak ve reperfüzyon kalitesini artırmaktır. PKG sonrası tirofiban infüzyonu uygulanan AKS hastalarında infüzyon sonrası kontrol KAG/PKG'nin hastane içi mortalite üzerine etkisini araştırdığımız retrospektif çalışmamızda kontrol KAG/PKG yapılan hastalar ile medikal izlenen hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel fark izlenmemiş olup işlem öncesi GFR ve EF mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak belirlenmiştir.

Kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar ile olan ilişkisi daha önce yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bu çalışmalarda GFR'de izlenen hafif bir düşüş bile kardiyovasküler hastalık riskini artıran bir etken olarak öne çıkmaktadır (89,90). Böbrek fonksiyon bozukluğu ile kötü klinik sonuçlar arasındaki ilişkinin birkaç olası açıklaması bulunmaktadır. İlk olarak, eGFR düzeyinin azalmasıyla birlikte fibroblast ve paratiroid hormon seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda, D vitamini ve fosfat metabolizmaları bozulmakta, bu durum ise vasküler disfonksiyon ve koroner arter hastalığına yol açmaktadır (91). Uluganyan et al. yaptığı çalışmada PKG yapılan STEMI hastalarında GFR'nin MACE (Majör Adverse Kardiyovasküler Olay) üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada herhangi bir düzeydeki böbrek fonksiyon bozukluğunun ve özellikle  $GFR < 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$  olmasının, hastane içi ve uzun dönem mortalite ile (MACE) artışı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (92). Bizim çalışmamızda benzer bir sonuç elde edilmiş olup bahsedilen çalışmadan farklı olarak sadece STEMI hastaları değil, NSTEMI ve USAP ile gelen hastalar da çalışmamıza dahil edilmiştir. Bunun yanı sıra bizim hastalarımıza PKG'ye ilave olarak tirofiban infüzyonu da yapılmıştır. Çalışmamızda farklı olarak sadece hastane içi mortalite değerlendirilmiş uzun dönem sonuçlar yer almaktadır.

Çalışmamızda düşük ejeksiyon fraksiyonu ile artmış mortalite arasındaki ilişkiyi ortaya koyduğumuz bulgular, Hall et al. (2018, *Int J Cardiol*) meta-analiz sonuçlarıyla uyum göstermektedir. Hall et al. 19.000'den fazla hasta verisini değerlendirerek LVEF düştükçe tüm ölüm tiplerinde anlamlı artış olduğunu göstermiş, özellikle  $LVEF < 25\%$  olanlarda ani ölüm ve kalp yetersizliği kaynaklı mortalite riskinin belirginleştiğini bildirmiştir (93). Benzer

şekilde,bizim çalışmamızda da düşük ejeksiyon fraksiyonunun akut koroner sendrom hastalarında erken dönem (hastane içi) mortaliteyi anlamlı ölçüde artırdığı saptanmıştır.Aradaki temel fark, Hall et al. uzun dönem ve çok merkezli randomize veriler üzerinden mortaliteyi analiz etmiştir, bizim çalışmamız ise tek merkezli ve retrospektif tasarımıdır ve sadece erken dönem verilerini içermektedir.Bunun yanı sıra Hall et al. yaptığı çalışma farmakolojik müdahaleleri test eden büyük ilaç çalışmaları üzerine kurulu olup,tedaviye alınan hastalar için uygulanan invaziv stratejiler belli değildir.Bizim hastalarımızın tamamı tirofiban infüzyonu almış,bir kısmına işlem esnasında intrakoronar bolus tirofiban verilmiştir.Hastaların aldığı medikal tedavilerdeki farklılar sonuçlar üzerine etki edebilir.Bu farklılıklara rağmen her iki çalışma da LVEF'nin, AKS sonrası güçlü bir prognostik belirteç olduğu sonucunda birleşmektedir.

Tatlısu et al. tarafından yapılan çalışmada STEMI ile başvuran 2452 hasta incelenmiş ve yüksek doz tirofiban tedavisi altında yüksek TIMI trombus yükünün kısa ve uzun dönem mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır (94). Bizim çalışmamızda ise daha heterojen bir popülasyon olan STEMI, NSTEMI ve USAP hastaları değerlendirilmiş ve benzer şekilde yüksek TIMI trombus skoru ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki ortaya konamamıştır.Bununla birlikte, iki çalışma arasında önemli farklılıklar mevcuttur. Tatlısu et al. çalışması homojen STEMI hastaları ile yürütülmüştür.Bizim çalışmamızda ise daha geniş AKS spektrumunun dâhil edilmesi ve retrospektif tasarım nedeniyle istatistiksel güç sınırlı kalmış, mortalite üzerinde bağımsız öngördürücü olarak düşük ejeksiyon fraksiyonu ve azalmış GFR ön plana çıkmıştır.Bu yönüyle her iki çalışma da yüksek trombus yükünün klinik açıdan önemini vurgulamakla birlikte, tirofiban tedavisinin özellikle heterojen AKS popülasyonlarında mortalite üzerine anlamlı bir katkı sağlamadığını göstermekte; dolayısıyla trombus skorunun mortaliteyi öngörmedeki gücü, hasta popülasyonunun özelliklerine ve kullanılan farmakolojik stratejilere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olup, tedavi kararlarının klinik inisiyatife bağlı verilmesi nedeniyle seçim önyargısına açıktır. İnfüzyon tamamlanmadan exitus olan hastaların ve anjiyografi görüntülerine ulaşamayan olguların dışlanması sağkalım yanlışlığına yol açabilir. Çalışma, hastane içi mortalite ile sınırlı olup, MACE, kanama, yeniden yatış, uzun dönem mortalite ve maliyet gibi sonuçlar ile radyasyon ve kontrast yüküne ilişkin nicel veriler raporlanamamıştır.

OAT çalışması, MI'dan 72 saat sonra yapılan rutin anjiyografi/PKG uygulamasının, stabil hastalarda mortaliteye katkı sağlamadığını açıkça göstermektedir (95).Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tirofiban verilen hastalarda culprit lezyona yapılan işlem sonrası anjiyografi/girişim yapılmasının mortalite açısından anlamlı bir avantaj sağlamadığı gösteriliyor.Burada çalışmamızın farkı hastalarımızın tamamının tirofiban infüzyonu almış olmasıydı.Bunun yanı sıra OAT çalışmasında koroner arterlerdeki TIMI akım derecesi 0 ve 1 olan hastalar çalışmaya alınmıştır,bizim çalışmamız ise AKS spektrumunun tümünü(STEMI/NSTEMI/USAP) kapsamıştır.OAT çalışmasında post MI 3-28 günlük hastalar için revaskülarizasyon uygulanmışken,bizim çalışmamızda index işlemden 24 saat sonra KAG/PKG yapılmıştır.Bu farklılara karşın mortalite açısından bezer sonuçlar elde edilmiştir.

Tong-Guo Wu Et al. tarafından 118 hasta ile yapılan bir çalışmada AKS ile başvuran hastalarda intrakoroner bolus tirofiban ve sadece intravenöz tirofiban infüzyonu alan hasta grupları karşılaştırılmıştır (96).Bu çalışmada intakoroner bolus tirofiban alan grupta kısa dönemde MACE oranı daha az olduğu görülmüştür.Bununla birlikte koroner akımda,miyokardiyal perfüzyonda ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda olumlu yönde artış izlenmiştir.Bizim çalışmamızda intrakoroner tirofiban olan hastalarda mortalite açısından istatistiksel olarak fark izlenmemiştir.Bununla birlikte özellikle TIMI trombüs skoru yüksek olan hastalarda intrakoroner tirofiban uygulaması tercih edilmiştir.Bu hastalar trombüs yükü nedeniyle yüksek riskli grubu oluşturmaktadır.Yine belirtilen çalışma sadece 70 yaş üstü bireyleri ve büyük oranda STEMI ile başvuran hastaları(kontrol grubu %63,2 çalışma grubu %62) kapsamış olup USAP ile başvuran hastaları dışlamıştır.Bu yönüyle bizim çalışmamızdan farklılık göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da elde edilen bulgular, mevcut literatürle uyumlu şekilde, düşük ejeksiyon fraksiyonu ve azalmış GFR'nin AKS hastalarında mortalite riskini anlamlı düzeyde artırdığını göstermiştir. Bu durum, hem kardiyak fonksiyonların korunmasının hem de renal fonksiyonların yakın izlenmesinin AKS yönetiminde prognostik açıdan kritik öneme sahip olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

## 6.SONUÇ

Yaptığımız çalışmada akut koroner sendrom ile hastanemize başvurup index perkütan koroner girişim sonrası tirofiban infüzyonu alan hastalarda infüzyon sonrası kontrol KAG ve PKG yapılmasının mortaliteye etkisi olmadığı gösterilmiştir. Kontrol KAG yapılan hastaların çoğunluğu TIMI trombüs skoru yüksek hastalardan seçilmiştir.Tirofiban infüzyonun trombüs yükü ve koroner perfüzyon üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmalar mevcut olmakla birlikte trombüs yükünün ve koroner perfüzyon düzeyinin infüzyon sonrası rutin kontrol KAG ile değerlendirilmesi kliniğimiz içerisinde süregelen bir yaklaşımdır.Bu uygulama hasta için extra işlem,radyasyon ve kontrast madde maruziyeti anlamına gelmektedir.Bilindiği kadarıyla literatürde tirofiban infüzyonu sonrası kontrol KAG ile ilgili bir çalışma bulunmaktadır.Tirofiban infüzyonu sonrası kontrol KAG/ilave PKG yapılan hastaların mortalite dışındaki sonuçları ile ilgili çok merkezli ve geniş kapsamlı araştırmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.Bu araştırmalar ile birlikte işlem yükü azaltılabilir,hastaların klinik sonuçları ile ilgili olumlu yönde gelişmeler izlenebilir.

## 7.KAYNAKÇA

1. H Hanke 1 CL. The discovery of the pathophysiological aspects of atherosclerosis--a review - PubMed. Accessed August 13, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11680058/>
2. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-3488. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878,
3. Moon JCC, Perez De Arenaza D, Elkington AG, et al. The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: A cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):554-560. doi:10.1016/J.JACC.2004.03.076/ASSET/237E3FC9-19AA-47A1-A418-27265716F7B1/ASSETS/GRAPHIC/GR5.JPG
4. Zhang Y, Huo Y. Early reperfusion strategy for acute myocardial infarction: A need for clinical implementation. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011;12(8):629-632. doi:10.1631/JZUS.B1101010,
5. Hirose K, Kodera S, Nishikawa M, et al. Direct evaluation of antiplatelet therapy in coronary artery disease by comprehensive image-based profiling of circulating platelets. *Nature Communications* 2025 16:1. 2025;16(1):1-12. doi:10.1038/s41467-025-59664-8
6. Kaddoura R, Mohamed Ibrahim MI, Al-Badriyeh D, Omar A, Al-Kindi F, Arabi AR. Intracoronary pharmacological therapy versus aspiration thrombectomy in STEMI (IPAT-STEMI): A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2022;17(5 May). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0263270,
7. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):629-658. doi:10.1016/J.JACC.2020.09.011/SUPPL\_FILE/MMC4.PDF
8. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 SUPPL. 4):S15-S22. doi:10.1016/S0735-1097(02)02834-6/ASSET/87986C60-6720-4F8F-B3C7-CBD15E8367C1/ASSETS/IMAGES/LARGE/GR3.JPG
9. Rao S V., O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2025;151(13):e771-e862. doi:10.1161/CIR.0000000000001309/SUPPL\_FILE/ACS
10. Christenson E, Christenson RH. The Role of Cardiac Biomarkers in the Diagnosis and Management of Patients Presenting with Suspected Acute Coronary Syndrome. *Ann Lab Med*. 2013;33(5):309. doi:10.3343/ALM.2013.33.5.309
11. Sarkees ML, Bavry AA. Acute coronary syndrome (unstable angina and non-ST elevation MI). *BMJ Clin Evid*. 2009;2009:0209. Accessed August 13, 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2907796/>
12. Rao S V., O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2025;151(13):e771-e862. doi:10.1161/CIR.0000000000001309/SUPPL\_FILE/ACS
13. Kumar A, Cannon CP. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(10):917. doi:10.4065/84.10.917
14. Goyal A, Singh B, Ahmed I, Zeltser R. Unstable Angina. *StatPearls*. Published online June 22, 2025. Accessed August 13, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442000/>
15. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78(5 D):1157-1166. doi:10.1161/01.CIR.78.5.1157,
16. Andrews J, Puri R, Kataoka Y, Nicholls SJ, Psaltis PJ. Therapeutic modulation of the natural history of coronary atherosclerosis: lessons learned from serial imaging studies. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(4):282. doi:10.21037/CDT.2015.10.02
17. Zwart B, ten Berg JM, van 't Hof AW, et al. Indications for an early invasive strategy in NSTEMI-ACS patients. *Netherlands Heart Journal*. 2019;28(3):131. doi:10.1007/S12471-019-01337-5
18. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-st-elevation acute coronary syndromes: A report of the American college of

- cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-e426. doi:10.1161/CIR.000000000000134,
19. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): An open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10023):1057-1065. doi:10.1016/S0140-6736(15)01166-6
20. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAA575,
21. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-st-elevation acute coronary syndromes: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-e426. doi:10.1161/CIR.000000000000134,
22. S Y, F Z, SR M, S C, G T, KK F. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(7):494-502. doi:10.1056/NEJMOA010746,
23. McGowan MP. There is no evidence for an increase in acute coronary syndromes after short-term abrupt discontinuation of statins in stable cardiac patients. *Circulation*. 2004;110(16):2333-2335. doi:10.1161/01.CIR.0000145118.55201.15,
24. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: Stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part 2. *Circulation*. 2001;104(25):3158-3167. doi:10.1161/HC5001.100039,
25. Fishbein MC, Meerbaum S, Rit J, et al. Early phase acute myocardial infarct size quantification: Validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *Am Heart J*. 1981;101(5):593-600. doi:10.1016/0002-8703(81)90226-X,
26. Kuwao S, Kameya T, Kasai K, Niitsuya M, Nishiyama Y. Characterization of Transmural and Subendocardial Infarction by Typing and Grading of Ischemic Lesions in Autopsied Human Hearts. *Pathol Int*. 1992;42(7):476-482. doi:10.1111/J.1440-1827.1992.TB03092.X,
27. Saleh M, Ambrose JA. Understanding myocardial infarction. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1378. doi:10.12688/F1000RESEARCH.15096.1
28. Canty JM. Myocardial injury, troponin release, and cardiomyocyte death in brief ischemia, failure, and ventricular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;323(1):H1. doi:10.1152/AJPHEART.00093.2022
29. Crozatier B, Ashraf M, Franklin D, Ross J, Nimmo L, Mckown D. Sarcomere length in experimental myocardial infarction: Evidence for sarcomere overstretch in dyskinetic ventricular regions. *J Mol Cell Cardiol*. 1977;9(10). doi:10.1016/S0022-2828(77)80056-4
30. Klein HH, Pich S, Lindert-Heimberg S, et al. Ultrastructural evaluation of postischemic cell death (lethal reperfusion injury) in porcine hearts. *J Thromb Thrombolysis*. 1996;3(4):361-366. doi:10.1007/BF00133079,
31. Schaper J. Ultrastructural changes of the myocardium in regional ischaemia and infarction. *Eur Heart J*. 1986;7(SUPPL. B):3-9. doi:10.1093/EURHEARTJ/7.SUPPL\_B.3,
32. Ghafoor M, Kamal M, Nadeem U, Husain AN. Educational Case: Myocardial Infarction: Histopathology and Timing of Changes. *Acad Pathol*. 2020;7:2374289520976639. doi:10.1177/2374289520976639
33. Yusof NLM, Yellon DM, Davidson SM. The contribution of cardiomyocyte hypercontracture to the burden of acute myocardial infarction: an update. *Basic Research in Cardiology* 2025 120:4. 2025;120(4):619-639. doi:10.1007/S00395-025-01120-1
34. File:Coronary arteries.svg - Wikimedia Commons. Accessed August 15, 2025. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ACoronary\\_arteries.svg?utm\\_source=chatgpt.com](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ACoronary_arteries.svg?utm_source=chatgpt.com)
35. Choo GH. Collateral Circulation in Chronic Total Occlusions - An Interventional Perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2015;11(4):277. doi:10.2174/1573403X11666150909112548
36. Safiri S, Karamzad N, Singh K, et al. Burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(2):420-431. doi:10.1093/EURJPC/ZWAB213,
37. Angelini G, Flego D, Vinci R, et al. Matrix metalloproteinase-9 might affect adaptive immunity in non-ST segment elevation acute coronary syndromes by increasing CD31 cleavage on CD4+ T-cells. *Eur Heart J*. 2018;39(13):1089-1097. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX684,
38. Sugiyama T, Yamamoto E, Fracassi F, et al. Calcified Plaques in Patients With Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(6):531-540. doi:10.1016/j.jcin.2018.12.013
39. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1608-1617. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.012

40. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes: The “vulnerable Plaque” and Superficial Erosion. *Circ Res*. 2019;124(1):150-160. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311098,
41. Dimitrova IN. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals: Demographic and Risk Factor Profile, Clinical Features, Angiographic Findings and In-Hospital Outcome. *Cureus*. 2023;15(9):e45803. doi:10.7759/CUREUS.45803
42. Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):924-932. doi:10.1164/RCCM.201109-1745CI,
43. Cardona A, Zareba KM, Nagaraja HN, et al. T-wave abnormality as electrocardiographic signature of myocardial edema in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(3). doi:10.1161/JAHA.117.007118,
44. Sherwood MW, Kristin Newby L. High-sensitivity troponin assays: evidence, indications, and reasonable use. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1). doi:10.1161/JAHA.113.000403,
45. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med*. 2012;172(16):1211-1218. doi:10.1001/ARCHINTERNMED.2012.3698,
46. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, et al. A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department with High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation*. 2019;140(19):1543-1556. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042891,
47. Januzzi JL, Mahler SA, Christenson RH, et al. Recommendations for Institutions Transitioning to High-Sensitivity Troponin Testing: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):1059-1077. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.046
48. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(14):1014-1021. doi:10.1056/NEJMOA011053,
49. Kumar A, Cannon CP. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part II. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(11):1021. doi:10.1016/S0025-6196(11)60674-5
50. Newby D, Williams M, Hunter A, et al. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): An open-label, parallel-group, multicentre trial. *The Lancet*. 2015;385(9985):2383-2391. doi:10.1016/S0140-6736(15)60291-4
51. Lee KK, Bularga A, O'Brien R, et al. Troponin-Guided Coronary Computed Tomographic Angiography After Exclusion of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(14):1407-1417. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.055
52. Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2009;119(12):1671-1681. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816512/ASSET/B7CFE914-E724-449C-8C9E-DD3A9CE0E669/ASSETS/GRAPHIC/23FF8.JPEG
53. Ziada KM, Tuzcu EM, De Franco AC, et al. Intravascular ultrasound assessment of the prevalence and causes of angiographic “haziness” following high-pressure coronary stenting. *American Journal of Cardiology*. 1997;80(2):116-121. doi:10.1016/S0002-9149(97)00339-1
54. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2014;312(17):1754-1763. doi:10.1001/JAMA.2014.14681,
55. de Ferrari GM, Fox KA, White JA, et al. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: Observations from 37,101 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(1):37-45. doi:10.1177/2048872613489315, File:IVUS of CAD.png - Wikimedia Commons. Accessed August 15, 2025. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AIVUS\\_of\\_CAD.png?utm\\_source=chatgpt.com](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AIVUS_of_CAD.png?utm_source=chatgpt.com)
57. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention*. 2018;14(6):656-677. doi:10.4244/EIJY18M06\_01
58. Patel K V., Pandey A, De Lemos JA. Conceptual framework for addressing residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in the era of precision medicine. *Circulation*. 2018;137(24):2551-2553. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035289,
59. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina is it time for a requiem? *Circulation*. 2013;127(24):2452-2456. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258,

60. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *J Am Med Assoc.* 2000;284(7):835-842. doi:10.1001/JAMA.284.7.835,
61. Pocock SJ, Huo Y, Van de Werf F, et al. Predicting two-year mortality from discharge after acute coronary syndrome: An internationally-based risk score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2019;8(8):727-737. doi:10.1177/2048872617719638,
62. Zègre-Hemsey JK, Pickham D, Pelter MM. Electrocardiographic indicators of acute coronary syndrome are more common in patients with ambulance transport compared to those who self-transport to the emergency department journal of electrocardiology. *J Electrocardiol.* 2016;49(6):944-950. doi:10.1016/j.jelectrocard.2016.08.008
63. Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(13):1240-1249. doi:10.1056/NEJMOA1706222,
64. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome-A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):915-921. doi:10.1016/J.IJCARD.2012.10.050,
65. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J.  $\beta$  blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis. *Br Med J.* 1999;318(7200):1730-1737. doi:10.1136/BMJ.318.7200.1730,
66. Furtado RHM, Nicolau JC, Guo J, et al. Morphine and Cardiovascular Outcomes Among Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):289-300. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.035
67. Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J.* 2002;324(7329):71-86. doi:10.1136/BMJ.324.7329.71,
68. Fox KAA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non- ST-elevation acute coronary syndrome: The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. *Circulation.* 2004;110(10):1202-1208. doi:10.1161/01.CIR.0000140675.85342.1B/SUPPL\_FILE/CI353267.DS.TABLE\_5.XLS
69. Fei Y, Lam CK, Cheung BMY. Efficacy and safety of newer P2Y<sub>12</sub> inhibitors for acute coronary syndrome: a network meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/S41598-020-73871-X,
70. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358(9281):527-533. doi:10.1016/S0140-6736(01)05701-4
71. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002;359(9302):189-198. doi:10.1016/S0140-6736(02)07442-1
72. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHY394,
73. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine.* 1997;337(7):447-452. doi:10.1056/NEJM199708143370702,
74. Committee W, Yusuf S, Phil D, et al. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2006;354(14):1464-1476. doi:10.1056/NEJMOA055443/SUPPL\_FILE/NEJMOA055443SA1.PDF
75. Maroo A, Lincoff AM. Bivalirudin in PCI: An overview of the REPLACE-2 trial. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30(3):329-336. doi:10.1055/S-2004-831045,
76. Wienbergen H, Zeymer U. Management of acute coronary syndromes with fondaparinux. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(3):321. Accessed August 14, 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2293968/>
77. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, et al. Comparison of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, CHADS<sub>2</sub>, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA Risk Scores in Predicting Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants-Associated Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology.* 2017;120(9):1549-1556. doi:10.1016/j.amjcard.2017.07.051
78. Kaufmann CC, Muthspiel M, Lunzer L, et al. Antiplatelet Therapy and Anticoagulation before, during, and after Acute Coronary Syndrome. *Journal of Clinical Medicine* 2024, Vol 13, Page 2313. 2024;13(8):2313. doi:10.3390/JCM13082313
79. Hussain A, Minhas A, Sarwar U, Tahir H. Triple Antithrombotic Therapy (Triple Therapy) After Percutaneous Coronary Intervention in Chronic Anticoagulation: A Literature Review. *Cureus.* 2022;14(2):e21810. doi:10.7759/CUREUS.21810

80. Ouatu A, Buliga-Finiş ON, Tanase DM, et al. Optimizing Anticoagulation in Valvular Heart Disease: Navigating NOACs and VKAs. *J Pers Med*. 2024;14(9):1002. doi:10.3390/JPM14091002
81. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119-1131. doi:10.1056/NEJMOA1707914
82. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2497-2505. doi:10.1056/NEJMOA1912388,
83. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, et al. Evidence of an anti-inflammatory effect of PCSK9 inhibitors within the human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2023;378:117180. doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2023.06.971
84. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: Does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *American Journal of Cardiology*. 2004;93(2):154-158. doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.031
85. PROVE IT-TIMI 22 – TIMI STUDY GROUP. Accessed August 14, 2025. [https://timi.org/prove-it-timi-22/?utm\\_source=chatgpt.com](https://timi.org/prove-it-timi-22/?utm_source=chatgpt.com)
86. Oyama K, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Clinical Outcomes of Combining Ezetimibe With Statin Therapy in IMPROVE-IT. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(15):1499-1507. doi:10.1016/J.JACC.2021.08.011
87. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMOA1801174/SUPPL\_FILE/NEJMOA1801174\_DISCLOSURES.PDF
88. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMOA1615664,
89. Akkaya E, Ayhan E, Uyarel H, et al. Primer anjiyoplasti uygulanan ST yükselmeli miyokart enfarktüsli hastalarda kronik böbrek hastalığının hastane içi klinik sonuçlar üzerine etkisi. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 2011;39(4):276-282. doi:10.5543/TKDA.2011.01467
90. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1285-1295. doi:10.1056/NEJMOA041365
91. Oh SW, Baek SH, Kim YC, et al. Mild decrease in estimated glomerular filtration rate and proteinuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality in the general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2284-2290. doi:10.1093/NDT/GFR622
92. Uluganyan M, Uluganyan M, Karaca G, et al. The Impact of Admission Serum Creatinine Derived Estimated Glomerular Filtration Rate on Major Adverse Cardiac Events in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med Res*. 2016;8(4):325-330. doi:10.14740/jocmr.v8i4.2482
93. Hall TS, von Lueder TG, Zannad F, et al. Relationship between left ventricular ejection fraction and mortality after myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol*. 2018;272:260-266. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.137
94. Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, et al. The association of the coronary thrombus burden with all-cause mortality and major cardiac events in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with tirofiban. *Coron Artery Dis*. 2016;27(7):543-550. doi:10.1097/MCA.0000000000000399
95. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(23):2395-2407. doi:10.1056/NEJMOA066139/SUPPL\_FILE/NEJM\_HOCHMAN\_2395SA1.PDF
96. Wu TG, Zhao Q, Huang WG, et al. Effect of Intracoronary Tirofiban in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *Circulation Journal*. 2008;72(10):1605-1609. doi:10.1253/CIRCJ.CJ-08-0357