



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA DIŞKAPI
YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI MID-RANGE
EJEKSİYON FRAKSİYONU OLAN HASTALARDA
TİKAGRELORUN SOL VENTRİKÜL FONKSİYONU VE
KARDİOVASKÜLER OLAY SIKLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. İlkin GULİYEV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA DIŞKAPI
YILDIRIM BEYAZIT SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

KARDİYOLOJİ KLİNİğİ

Eğitim ve İdari Sorumlusu: Doç. Dr. Murat TULMAÇ

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI MID-RANGE
EJEKSİYON FRAKSİYONU OLAN HASTALARDA
TİKAGRELOR'UN SOL VENTRİKÜL FONKSİYONU VE
KARDİYOVASKÜLER OLAY SIKLIğI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. İlkin GULİYEV

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hamza SUNMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen sayın Doç.Dr. Murat TULMAÇ'a; tez danışmanlığımı üstlenen ve tez çalışmamın bitirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın Doç.Dr. Hamza SUNMAN'a; ve tüm asistanlığım boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum sayın Doç.Dr. Sadık AÇIKEL, Doç.Dr. Tolga ÇİMEN, Doç.Dr. Tolga Han EFE, Uzm. Dr. Mehmet ERAT, Uzm. Dr. Haluk Furkan ŞAHAN, Uzm.Dr. V.Ozan TANIK'a; değerli çalışma arkadaşlarım sayın Uzm.Dr. Engin ALGÜL, Uzm.Dr. Mehmet Ali FELEKOĞLU, Dr. Faruk AYDINYILMAZ, Dr. Nail Burak ÖZBEYAZ, Dr. Haydar Başar CENGİZ ve diğer asistan arkadaşlarıma; desteğini ve sevgisini hiç eksik etmeyen değerli eşim Betül GULİYEY'e teşekkür ederim.

Dr. İlkin GULİYEY

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLOLAR LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	11
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	37
7. KAYNAKLAR	38
8. ÖZGEÇMİŞ	45

KISALTMALAR

AKS	:Akut koroner sendrom
ARB	:Anjiotensin reseptör blokleri
CW	:Sürekli dalga Doppler
DAPT	:İkili antiplatelet tedavi
DKB	:Diyastolik kan basıncı
DM	:Diyabetes mellitus
DSC	:Sol ventrikül diyastol sonu çapı
E	:Erken transmitral akım velositesi
E'	:Erken diyastolik mitral anüler velosite
EKG	:Elektrokardiyogram
EKO	:Ekokardiyografi
ESC	:European Society of Cardiology
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	:Hipertansiyon
KAH	:Koroner arter hastalığı
KBY	:Kronik böbrek yetmezliği
KCFT	:Karaciğer fonksiyon testleri
KY	:Kalp yetersizliği
KYdEF	:Düşük EF'li kalp yetersizliği
KYkEF	:Korunmuş EF'li kalp yetersizliği
KYMr-EF	:Mid-Range EF'li kalp yetersizliği
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
LVEF	:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LV-IVRT	:Sol ventrikül izovolumetrik relaksasyon süresi
MACE	:Major advers kardiyovasküler olay sıklığı
MI	:Miyokard infarktüsü
mrEF	:Mid-Range ejeksiyon fraksiyon
MRG	:Magnetik Rezonans görüntüleme
NSTEMI	:ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü
PKG	:Perkutan Koroner Girişim
PW	:Nabızlı dalga Doppler
RA	:Romatoid Artrit
SKB	:Sistolik kan basıncı
SLE	:Sistemik lupus eritematozus
STEMI	:ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü
SVO	:Serebrovasküler olay
TSH	:Tiroid uyarıcı hormon
USAP	:Kararsız anjina pectoris

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.	Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği kılavuzundaki kalp yetersizliği tanımı	7
Tablo 2.	Hastaların tedavi gruplarına göre demografik, klinik ve laboratuvar bulguları	16
Tablo 3.	Hastaların tedavi gruplarında akut MI tiplerine göre demografik ve klinik bulgular	18
Tablo 4.	Akut MI tiplerine göre EF değişimi	19
Tablo 5.	Mid-range EF'si olan hastaların kontrolde EF düzeylerindeki değişim	19
Tablo 6.	Kontrol EF'sinde değişim gruplarına göre hastaların demografik ve klinik bulguları	22
Tablo 7.	Δ EF ile ilişkili bulgular	23
Tablo 8.	EF değişimini etkileyen bağımsız prediktörler	24
Tablo 9.	Antipilletelet tipine göre MACE oranları	25
Tablo 10.	MACE olanlarda tedavi gruplarına göre demografik ve klinik bulguların dağılımı	26
Tablo 11.	MACE ile ilişkili risk faktörleri	27
Tablo 12.	MACE'i öngören bağımsız prediktörler	28
Tablo 13.	Mortalite ile ilişkili risk faktörleri	29
Tablo 14.	Mortaliteyi öngören bağımsız prediktörler	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hastalar.....	14
Şekil 2. Akut Miyokard İnfarktüsü tipinin antiagregan tedavilere göre dağılımı.....	15
Şekil 3. Tedavi gruplarına göre EF(%) değişimi.....	20
Şekil 4. Antiplatelet tedavisine göre MACE gelişme riski (Kaplan-Meier eğrisi)	28

ÖZET

Akut miyokard infarktüsü sonrası mid-range ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda tikagrelor'un sol ventrikül fonksiyonu ve kardiyovasküler olay sıklığı üzerine etkisi; İlkın GULİYEV; S.B.Ü Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kardiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara 2018

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40-49 arasında ölçülen hastalar, güncel kılavuzlarda “mid-range EF” (mrEF) şeklinde ayrı bir grup olarak tanımlanmıştır ve bu şekilde yeni araştırmalar için zemin oluşturulması amaçlanmıştır. Bununla birlikte yeni antiagregan ajanların EF üzerine etkisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu nedenle çalışmamızda yeni bir antiagregan ilaç olan tikagrelor'un akut miyokard infarktüsü (MI) sonrası mrEF'li hastalarda sol ventrikül fonksiyonu ve kardiyovasküler olay sıklığı üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Araştırmamız için 2016-2017 tarihleri arasında akut MI tanısıyla hastanemize başvuran 762 hasta değerlendirildi. EF değeri %40-49 olan 251 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların bazal demografik özellikleri, laboratuvar, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi (EKO) verileri incelendi. Ayrıca ortalama bir yıllık takip sürecinde sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve major advers kardiyovasküler olay (ölüm, serebrovasküler olay, revaskülarizasyon, kardiyak nedenli hastaneye yatış) sıklığı değerlendirildi.

Araştırma grubunda 166 (%66.1) hasta tikagrelor ve 85 (%33.9) hasta klopidoğrel kullanıyordu. 168 hastada (%66.9) ST-yükselmeli MI, 83 hastada (%33.1) ST-yükselmesiz MI bulunuyordu. Hastaların ortalama yaşı 62.0 ± 11 yıl olup %71.3'ü erkekti. Hastaların ortalama bazal EF'si 46.5 ± 3.6 olup iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.2$). Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde bazalde mrEF'si olanların %5.6'sında (n:14) kontrol EKO'da EF'nin düştüğü ve %38.2'sinde EF'nin yükseldiği saptandı. Tikagrelor grubunda 10 hastanın (%6) takipte EF'sinin düştüğü ve 69'nun (%41.6) ise yükseldiği belirlendi. Klopidoğrel kullanan hastaların 4'ünde (%4.7) takipte EF'nin düştüğü ve 27 hastada (%31.8) ise EF'nin arttığı belirlendi. Regresyon analizinde tikagrelor kullanımı EF'deki artışın bağımsız bir öngördürücüsü olarak tespit edildi ($\beta \pm SE$ 2.05 ± 0.93 ; %95 güven aralığı: 0.21-3.90; $p=0.029$). Ayrıca tikagrelor grubunda kardiyovasküler olay sıklığını klopidoğrele göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (%18.6 vs %26.1; $p=0.03$). Çok değişkenli Cox regresyon modelinde tikagrelor kullanımı kardiyovasküler olay riskini azaltan bağımsız prediktör olarak saptandı (risk oranı=0.48; $p=0.005$).

Çalışmamızda akut MI sonrası mrEF'si olan hastalarda tikagrelor kullanımının klopidoğrele kıyasla uzun dönem takipte sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve majör advers kardiyovasküler olayları azalttığını bulduk.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, mid-range ejeksiyon fraksiyonu, klopidoğrel, tikagrelor

ABSTRACT

Effects of ticagrelor on left ventricular function and incidence of cardiovascular events in patients with mid-range ejection fraction after acute myocardial infarction; Ilkin GULIYEV; Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Dept. of Cardiology, MD thesis, Ankara, Turkey, 2018.

Current guidelines define the patients with ejection fraction (EF) values between 40-49% as “mid-range EF” (mrEF) as a separate group, in order to establish a basis for upcoming studies. On the other hand, there is limited information regarding the effects of new antiaggregant agents on EF. Therefore, we herein investigated the effects of ticagrelor, a new antiaggregant drug, on the left ventricular function and cardiovascular event incidence in patients with mrEF after acute myocardial infarction (acute MI).

A total of 762 patients admitted to our hospital with the diagnosis of acute MI were evaluated for the study. Of them, 251 patients with an EF value of between 40-49% were included in the study. Basal demographic characteristics of the subjects and their laboratory, electrocardiography and echocardiography (ECHO) data were reviewed. In addition, during one-year follow-up, an evaluation for left ventricular systolic function and major adverse cardiac event (death, cerebrovascular events, revascularization and hospitalization for cardiac reasons) was evaluated.

In the study group, 166 (66.1%) patients had ticagrelor and 85 (33.9%) patients had clopidogrel. 168 patients (66.9%) had ST-segment elevation MI, while 83 patients (33.1%) had non-ST-segment elevation MI. The mean age of the patients was 62.0 ± 11 years and 71.3% were male. The mean baseline EF of the patients was $46.5 \pm 3.6\%$ and there was no significant difference between the two groups ($p = 0.2$). It was found ECHO that EF was decreased in 5.6% ($n: 14$) of the patients with baseline mrEF, while 38.2% of the patients showed an increase in EF. In the clopidogrel group, EF was found to be decreased in 4.7% ($n: 4$) and increased in 31.8% ($n: 27$) of the 85 patients. In the ticagrelor group, EF was decreased in 6% ($n: 10$) of the 166 patients while 41.6% ($n = 69$) of the patients showed an increase. According to regression analysis, ticagrelor use was found to be an independent predictor of EF increase ($\beta \pm SE$ 2.05 ± 0.93 ; 95% confidence interval: 0.21-3.90; $p = 0.029$). Moreover, the use of ticagrelor significantly decreased the frequency of cardiovascular events compared to clopidogrel (18.6% vs 26.1%, $p = 0.03$). In the multivariate Cox regression model, ticagrelor use was found to be an independent predictor of risk reduction in cardiovascular events (risk ratio = 0.48; $p = 0.005$).

We found in our study that the use of ticagrelor after acute MI improved left ventricular function and reduced major adverse cardiovascular events in long-term follow-up compared to clopidogrel.

Keywords: Acute myocardial infarction, clopidogrel, mid-range ejection fraction, ticagrelor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılı verilerine göre kardiyovasküler hastalıklar dünyada ölümlerin en sık nedenidir ve kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevalansı son yıllarda giderek artmaktadır. Yine bu verilere göre 2015 yılında dünya genelinde tahmini 17.7 milyon insan kardiyovasküler hastalıklara bağlı sebeplerden ölmüştür ki bu da tüm dünya genelinde tüm ölümlerin %31'ni kapsamaktadır (1). Avrupa Kardiyoloji Derneğinin 2012 yılında yayınladığı raporda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler avrupadaki tüm nedenlere bağlı ölümlerin %47'sini oluşturmaktadır (2). Türkiye İstatistik Kurumunun ölüm verilerine göre ülkemizde kardiyovasküler hastalıklar her iki cinsiyette de ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Kalp hastalıkları 1989'da %40, 1993'de %45, 2009'da %40 ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır (3).

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin %80'ninden fazlasının sebebi koroner arter hastalıkları (KAH) ve inmedir (1). Koroner arter hastalığı sadece bir sağlık sorunu olmayıp getirdiği ekonomik yük ve yaşam kalitesine olan olumsuz etkisi nedeniyle önemli bir sosyal sorundur. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasında 2007-2008 tarama verileri KAH'ın ülkemizde 1990'dan beri yılda %6.4 hızında arttığı, KAH prevalansı 1990 yılına kıyasla 50 yaş üstü grupta %80 oranında arttığı gösterilmiştir (4,5).

Kalp yetersizliği yaşamı tehdit eden, morbidite ve mortalite riski yüksek bir hastalıktır. Amerikan Kalp Birliği 2012'den 2030 yılına kadar kalp yetersizliğinde yaklaşık %46'lık bir artış beklendiğini; 2030'da Amerika Birleşik Devletlerinde 18 ve üzeri yaş grubunda 8 milyondan fazla kişide kalp yetersizliği görüleceğini öngörmüştür (6). Türkiye'de yapılan HAPPY (Heart failure prevalence and predictors in Turkey) çalışmasına göre ülkemizde 2 milyonun üzerinde insan kalp yetersizliği ile yaşamaktadır (7). Kalp yetersizliği etiyolojisinde en başlıca sebep olarak KAH, özellikle de akut Miyokard İnfarktüsü (akut MI) gösterilmektedir (8,9).

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 yılında yayınlandığı aynı zamanda en güncel kılavuz olan "Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği" kılavuzunda kalp yetersizliği belirti ve bulguları olan hastalar ejeksiyon fraksiyon (EF) değerine göre 3 grupta tanımlanmıştır. Bunlardan düşük EF'li kalp yetersizliği (KYDEF) ve korunmuş EF'li

kalp yetersizliği (KYkEF) eski kılavuzlarda da tanımlanmıştır. Ancak bu kılavuzda ilk kez KYdEF ile KYkEF arasında kalan grubu ‘Mid-range’ EF’li kalp yetersizliği (KYmrEF) olarak tanımlandı ve bu konudaki yeni çalışmaları da beraberinde getirdi (10).

Güncel kılavuzlarda akut MI tedavisinde en az 12 ay süreyle asetilsalisilik asite ek olarak tikagrelor, prasgurel veya klopidoğrel kullanılması önerilmektedir (11,12). Daha önce yapılan çalışmalarda tikagrelorün major advers kardiyovasküler olay sıklığı (MACE) açısından klopidoğrele üstünlüğü gösterilmiştir (13). Tikagrelorün plazma adenosin düzeyini yükseltici etkisinden dolayı kardiyoprotektif etkileri de bilinmektedir ve bu etkilerinden dolayı diğeri antiagregan ajanlara kıyasla daha az mortalite ile ilişkili olduğu hipotezi öne sürülmüştür (14-18). Akut MI’a bağılı miyokardiyal hasar kalp yetersizliğinin ana nedenini oluşturmaktadır. Akut MI sonrası EF hastanın hastane içi ve uzun dönem prognozunda güçlü bir öngördürücü olduğu bilinmektedir (19). Akut MI sonrası mrEF terimini kullanan çalışmalar literatürde sık olmasa da bulunmaktadır (20,21).

Biz bu çalışmada akut MI sonrası mrEF’si olan hastalarda antiplatelet etkilerine ek olarak adenosin aracılığı ile kardiyoprotektif etkilerinin olması hipotezinden yola çıkarak tikagrelorün klopidoğrele kıyasla sol ventrikül fonksiyonları ve major advers kardiyovasküler olay sıklığı üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANIMI

Akut MI uzamış iskemiye bağlı miyokard hücresi ölümü olarak tanımlanmaktadır, akut miyokard iskemisi ile uyumlu klinik bir durumda miyokard nekrozu kanıtları varsa kullanılmaktadır ve ST-segment yükselmesi olan (STEMI) ve ST-segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsünü (NSTEMI) kapsamaktadır. Akut MI patogenezinde çoğunlukla aterosklerotik süreç rol almaktadır. Miyokard iskemisinin başlaması, akut MI gelişmesinde ilk adımdır ve oksijen sunumu ile ihtiyaç arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Akut MI, elektrokardiyografik (EKG) bulgular, miyokard nekrozunun biyokimyasal belirteçlerinin yükselmesi ve görüntülemeyi kapsayan klinik özellikleri ile veya patolojik olarak tanımlanabilmektedir. Olası iskemik belirtiler göğüs, üst ekstremiteler, mandibular veya epigastrik bölgede (hareketle veya istirahatle) ağrı, rahatsızlık ya da dispne ve bitkinlik gibi iskemi eşdeğerlerinin çeşitli birleşimlerini içermektedir (22).

Reperfüzyon tedavisi gibi acil tedavi stratejilerinin uygulanabilmesi adına, akut MI belirtileri olup EKG’inde 20 dakikadan fazla süredir ST-segment yüksekliği olan hastalar STEMI olarak tanımlanmaktadır. Akut MI belirtileri olup EKG’de ST-segment yükselmesi olmayan ve kardiyak biyobelirteçlerde yükseklik izlenen hastalar ise NSTEMI olarak tanımlanmaktadır (11,12,22). Akut MI’da iskemik süreç koroner arterlerde aterosklerotik plağın bütünlüğünün bozulması sonucu subendotelial maddelerin açığa çıkması, trombositlerin ve koagülasyon sisteminin aktive olması ve trombus oluşup koroner arterlerde kısmi veya tam obstrüksiyona neden olması ile ortaya çıkmaktadır. Obstrüksiyonun özelliklerine göre de miyokardiyal dokuda iskemiden nekroza kadar değişebilen spektrumda hasar meydana gelmektedir (23). Plak bütünlüğünün bozulması dışında miyokardın kanlanmasında azalmaya yol açabilecek diğer patolojik durumlar da (arteriyel emboli, spontan koroner arter diseksiyonu, vazospazm, koroner vaskülit, kas içi seyir, koroner arter anomalileri gibi) akut olarak miyokardiyal iskemiye yol açabilmektedir. STEMI’de neredeyse her zaman total ya da totale yakın tıkanıklık izlenirken NSTEMI’de çoğunlukla kısmi tıkanıklık izlenmektedir. Yırtılan plağın içeriği, yırtığın miktarı, o esnadaki lokal hemodinamik ve koagülasyon durumu ve

yapılan tedaviler, hastada gelişen trombüsün damarı tam tıkayıp tıkamaması gibi birçok parametre kliniğin ne derecede ciddi olacağını belirlemektedir (24,25).

2.2. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE ANTIAGREGAN TEDAVİ

Mekanik reperfüzyon yöntemlerinin, anti-iskemik ve antikoagulan ilaçların yanında akut MI tedavisinin ana temellerinden birisi de ikili antiagregan tedavidir (DAPT). Akut MI tanısı alan hastalara mümkün olan en kısa zamanda aspirin ve adenosin difosfat blokeri (P2Y12 inhibitörü) başlanmalıdır. P2Y12 inhibitörü olarak en sık tikagrelor, prasugrel veya klopidoğrel kullanılmaktadır (11,12). Aspirin ile P2Y12 inhibitörü kullanımı bu tür riskli hastalarda inme, miyokard infarktüsü ve ölüm sıklığını azalttığı gösterilmiştir (26). Akut MI tanısı alan tüm hastalarda 300 mg yüklemeyi takiben 75-100 mg/gün aspirin kullanılması önerilmektedir (11,12). DAPT'ın diğer bileşeni olan P2Y12 inhibitörü ilaçlar adenosin difosfat'a (ADP) bağlı trombosit agregasyonunu önlemektedir. Adenosin difosfatın bağlandığı trombosit reseptörleri, purinerjik P2Y1 ve P2Y12 reseptörleridir. Bu reseptörlerin kendilerine özgü sinyal yolları vardır. P2Y1 reseptörü trombositin şekil değişikliğinde ve geçici agregasyonda rol alırken, P2Y12 reseptörü kalıcı agregasyonda rol alır. Dolayısıyla, P2Y12 reseptörü, aynı zamanda tiyopiridin grubu ilaçlarının hedef molekülüdür (27,28). Günümüzde kılavuzların önerisiyle klinik olarak kullanılan dört adet P2Y12 inhibitörü ilaç vardır. Bunlar kronolojik olarak klopidoğrel, prasugrel, tikagrelor ve kangrelordur (11,12,). Akut MI tanısı alan hastalarda kontraendikasyon olmaması durumunda kılavuzlar tarafından ASA tedavisine ek olarak P2Y12 inhibitörlerinden birinin bir yıl süre ile kullanılması sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir (11,12).

Klopidoğrel bir ön ilaç olup etkinliğini gösterebilmesi için karaciğerde (multipl sitokrom P450 enzim sistemleri üzerinden; en önemlisi CYP2C19) aktif metabolite çevrilmektedir. Bu metabolit ADP ile uyarılan agregasyonu, ADP reseptörüne direkt bağlanarak ve ayrıca trombosit yüzeyinde bulunan ve ADP tarafından uyarılan GPIIb/IIIa kompleksinin etkilerini de takiben geri dönüşsüz bloke ederek antiagregasyon etkisini göstermektedir (29). Klinik olarak etkinliğini gösteren ilk çalışma CAPRIE (A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in

patients at risk of ischaemic events) olup vasküler nedenli iskemik olayları önlemede aspirinden daha etkin olduğu bulunmuştur (30). CURE (Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation) çalışmasında STEMI'ın dahil edilmediği akut koroner sendromlarda aspirin ile kombinasyonunun sadece aspirine göre vasküler iskemik olayları daha fazla önlediği (31), PCI-CURE (Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention) çalışmasında perkütan girişim uygulananlarda ilk 30 günde kardiyovasküler ölüm, akut MI ve hedef damar revaskülarizasyonunda istatistiksel olarak anlamlı risk azalması sağladığı bildirilmiştir (32). Aspirin ve klopidoğrel kullanan bazı bireylerde tekrarlayan kardiyovasküler olaylar ortaya çıkabilmektedir. Bu durum antitrombosit ilaç direnci kavramını doğurmuştur. Varlığı ve tanımı tartışmalı olmakla birlikte, “klopidoğrel direnci” iki ana başlık altında incelenmektedir. Bunlardan birincisi laboratuvar klopidoğrel direncidir ve klopidoğrel'in yeterli in vitro antitrombosit etkisinin olmaması olarak tanımlanır. Diğer bir başlık ise “tedavi yetersizliği” şeklinde değerlendirilen ve klopidoğrel kullanımına rağmen tekrarlayan kardiyovasküler olayların görülmesi şeklinde tanımlanan klinik klopidoğrel direncidir. Klopidoğrel direnci bulunanlarda perkütan koroner girişim sonrası akut veya subakut stent trombozu daha sıktır. Ancak güncel kılavuzlar rutin klopidoğrel direnci bakılmasını önermemektedir (33-38).

Tikagrelor diğer oral P2Y₁₂ inhibitörlerinin aksine geri dönüşlü, direkt etkili, siklopentilriyazolopirimidin bileşimiyle farklı bir kimyasal yapıya sahip P2Y₁₂ inhibitörüdür. Klopidoğrel'e kıyasla daha aktif, daha hızlı, daha fazla ve daha istikrarlı bir P2Y₁₂ inhibisyonu sağlamaktadır (39). Tikagrelor'un plazma yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir. Etkisi klopidoğrelden daha çabuk sonlanır. Ayrıca, etkisini daha hızlı gösterdiğinden platelet fonksiyonunun normale dönmesi de daha hızlı olmaktadır. Akut MI tedavisinde tikagrelorun köşe taşı çalışması PLATO'dur (Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes) (13). PLATO çalışmasında, 600 mg yükleme, 75 mg/gün idame dozunda kullanılan klopidoğrele kıyasla 180 mg yükleme, 2x90 mg/gün idame dozda kullanılan tikagrelorun %2'lik mutlak ve %16'lık rölatif risk azalması sağladığı (kardiyovasküler nedenli ölüm, MI, inme) bildirilmiştir. Tüm ölümlerde ise %22 ve

stent trombozu açısından da %33'lük rölatif risk azalması sağlandığı bildirilmiştir. Bradikardi (%4.4'e karşı %4.0; p=0.21) ve geçici nefes darlığı (%13.8'e karşı %7.8; p<0.001) daha sık saptanmıştır (13). PLATO'da tikagrelor grubunda ventriküler duraklama sıklığında (1.hafta ≥ 3 saniye: %5.8'e karşı %3.6; p=0.01) ve ürik asit düzeylerinde asemptomatik artışlar (1.ay: +%14'e karşı +%7; p<0.001) da saptanmıştır (13). Tikagrelorla tetiklenen nefes darlığı sıklıkla (%15'e kadar) tedavinin ilk haftasında meydana gelmektedir. Nefes darlığı geçici olabildiği gibi, nadiren tedavinin kesilmesine neden olacak kadar şiddetlendiği bilinmektedir (13,40). Nefes darlığının kalp veya akciğer işlevlerinde bozuklukla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Tikagrelorla ilişkili ventriküler duraklama, çoğu kez gece gelen asemptomatik nokturnal sinoatriyal duraklamalara bağlı gelişmektedir. Ciddi sinoatriyal veya atriyoventriküler bloğu olanlarda dikkatli olunması önerilmektedir (40). PLATO çalışmasında, klopidoegrele kıyasla tikagrelor hastalarının serum kreatinin düzeylerinde hafif bir artış (1. ay: +%10'a karşı. +%8; p<0.001) izlenmiş olup, nedeni tam olarak bilinmeyen bu artış, tedavinin kesilmesinden sonraki 1 ay içinde düzeldiği görülmüştür (13).

2.3. KALP YETERSİZLİĞİ

Kalbin dokulara, metabolik ihtiyaçlarına uygun miktarda kanı pompalayamadığı veya bunu ancak yüksek kardiyak dolum basınçları ile gerçekleştirebildiği patolojik durumdur. Kalp yetersizliği, tipik semptomlar (nefes darlığı, ayak bileği şişliği ve halsizlik) ve beraberinde var olabilen bulgular (artmış jugüler ven basıncı, pulmoner raller ve periferik ödem) ile karakterize, azalmış kardiyak debi ve/veya istirahatte veya yüklenme anında artmış intrakardiyak basınçlara yol açan yapısal ve/veya işlevsel bir kardiyak anormalliğin sebep olduğu bir klinik sendromdur (41). En sık görülen semptomları dispne ve yorgunluk olup en sık görülen bulguları ral ve peritibial ödemdir. Diğer bulgu ve belirtileri arasında ortopne, paroksizmal nokturnal dipsine, azalmış egezersiz toleransı, gece öksürüğü, iştahsızlık, bendopne, hepatojuguler reflü, asit, kalpte S3 gallo ritmi duyulması sayılabilir.

2.3.1. Kalp Yetersizliği Tanısı

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 yılında yayınladığı “Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği” kılavuzuna göre KYkEF, KYdEF ve KYmrEF tanımları Tablo 1’deki gibidir (10).

Tablo 1. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği kılavuzundaki kalp yetersizliği tanımı

Düşük EF’li Kalp Yetersizliği	Mid-Range EF’li Kalp Yetersizliği	Korunmuş EF’li Kalp Yetersizliği
Semptom±Bulgular	Semptom±Bulgular	Semptom±Bulgular
Sol Ventrikül EF<%40	Sol Ventrikül EF %40-49	Sol Ventrikül EF >%50
-	1-Artmış natriüretik peptit düzeyleri 2-Aşağıdaki ilave kriterlerden en az 1 tanesi: a)İlişkili yapısal kalp hastalığı (Sol ventrikül hipertrofisi ve/veya Sol atriyal genişleme) b)Diyastolik işlev bozukluğu	1-Artmış natriüretik peptit düzeyleri 2-Aşağıdaki ilave kriterlerden en az 1 tanesi: a)İlişkili yapısal kalp hastalığı (Sol ventrikül hipertrofisi ve/veya sol atriyal genişleme) b)Diyastolik işlev bozukluğu

Ekokardiyografi (EKO) kolaylıkla ulaşabildiğimiz, ucuz, non invaziv, pratik bir yöntemdir. Bu nedenle tanıda, tedaviye alınan cevabın izlenmesinde, prognoz tayininde önemli bir yere sahiptir. Hastanın hem sistolik, hem de diastolik fonksiyonlarının değerlendirmesinde yardımcı bir tetkiktir. Sol ventrikül hacimlerinin ve ejeksiyon fraksiyonunun tayininde endokardiyal sınırların belirlenip taranmasına dayalı çeşitli ekokardiyografik metodlar vardır. Simpson yöntemi, iki boyutlu (2D) ekokardiyografik metod ile EF tayininde en sık kullanılan ve Amerika Ekokardiyografi Cemiyetinin de önerdiği yöntemdir. Kısa eksen sistolik çap azalması, uzun eksende kısalma veya bunların kombinasyonu da EF ölçülmesinde kullanılmaktadır. Teichholz metodu, M-mod, EKO ile EF ölçülmesinde sıklıkla kullanılan ve kısa eksende sistolik çap azalmasına dayalı bir yöntemdir. Ayrıca mitral anulusun doku doppler görüntülemesi, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının tayininde kullanılabilir. Bununla birlikte EKO’nun çeşitli (kullanıcıya bağımlı olması, görüş alanının dar olması, uzaysal rezolüsyonunun

sınırlı olması ve vücut yapısı, obezite veya pulmoner hastalığa bağlı olarak bazı hastalarda değerlendirmenin sınırlı olması gibi) kısıtlılıkları da mevcuttur.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik yöntemler

A. İki boyutlu ve "M-Mod" ekokardiyografi:

- Sol ventrikül çapları, hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu
- Mitral E dalgasının interventriküler septumdan uzaklığı
- Sol ventrikül kitlesi:
- Sol ventrikülün bölgesel fonksiyonlarının değerlendirilmesi
- Duvar hareket skorlama sistemi

B. Doppler ekokardiyografi:

- Kalp Atım hacmi ve kalp debisi
- Dp/dt
- Miyokard performans indeksi ("Tei indeksi")

C. Doku Doppler ekokardiyografi :

- 1- Renkli Doku Doppler Ekokardiyografi
- 2- "Pulsed" dalgalı Doku Doppler ekokardiyografi
- 3- Zirve miyokardiyal sistolik hız

İzovolumik Miyokardiyal Akselerasyon :

- Doku Doppler kaynaklı Tei indeksi

D. "Strain" ve "strain rate" görüntüleme:

- Doku Doppler "strain" ve SR görüntüleme
- İki boyutlu "strain" görüntüleme:
 - A. "Speckle Tracking "(noktasal takip) görüntüleme
 - B. "Velocity Vector Imaging " (Hız vektör görüntüleme)

2.3.2. Mid-Range Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

Literatürde KYmrEF'den hep gri alan olarak bahsedilmekteyken ilk kez Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 "Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği" kılavuzunda ayrı bir kategoride tanımlamıştır. KYmrEF'nin kalp yetersizliği hastalarının %10-24'ünü kapsadığı, klinik belirti ve bulgularının şiddetinin de diğer iki grubun

arasında olduğu düşünülmektedir (43). KYmrEF'nin en sık sebebinin KAH olduğu bilinmektedir. KYmrEF ile diğer iki kalp yetersizliği grubu arasında klinik belirti ve bulgular açısından, tedavi bakımından net bir farklılık yoktur. Klinik belirti ve bulguları benzer olan bu gruplar arasındaki net ayrım ancak EKO ile yapılabilmektedir.

İsveç Kalp Yetersizliği Kayıt Çalışması'nda 42.987 kalp yetersizliği tanısı almış hastaların analizinde KAH sıklığı, KYmrEF'li hastalar ile KYdEF'li hastalarda benzer bulunurken, KYkef'li hastalarda daha az bulunmuştur (44). Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Kayıt Çalışması'nda 9134 kalp yetersizliği tanılı hastaların incelemesinde KYdEF'li hastaların %48.6'sında, KYmrEF'li hastaların %41.8'inde, KYkef'li hastaların %23.7'sinde KAH'a bağlı kalp yetersizliği geliştiği tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada KYmrEF tanılı hastaların cinsiyet, yaş ve iskemik etiyoloji bakımından KYdEF tanılı hastalarla benzerlik gösterdiği belirlenmiştir. Mortalite KYkef hastalarında KYdEF'li hastalara kıyasla daha az bulunurken (%6.3'e karşı %8.8), KYmrEF tanılı hastalar bu iki grubun arasında (%7.6) bulunmuştur (45). GWTG-HF (Get with the Guidelines-HF) kayıtları incelendiği zaman kalp yetersizliği ile hastaneye yatırılan hastaların %14'ünde KYmrEF saptanmıştır, bu hastaların klinik ve demografik özelliklerinin hem KYdEF'li hem de KYkef'li hastalara benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (46). Lam CSP ve ark. yaptığı 2039 hastalık çalışmada kalp yetersizliği tanısı olan hastalar 2 yıllık mortalite açısından karşılaştırılmış, KYkef ve KYmrEF'li hastaların mortalitesi benzer bulunmuş olup, bu ikisinin mortalitesi KYdEF'ye göre daha düşük bulunmuştur (47). CHARM (The Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) çalışmasında 7601 semptomatik kalp yetersizliği tanılı hastanın sonuçlarına bakıldığında ortalama 2.9 yıllık takipte ilk kez hastaneye yatış, kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenli ölüm sıklığında KYkef ile KYmrEF benzer bulunurken, KYdEF'li hastalara kıyasla daha az bulunmuştur (48). Altaie S. ve ark. yaptığı metaanalizde 25 çalışmadan 606.762 kalp yetersizliği tanılı hasta ortalama 1 ay ile 5 yıl takip süresince tüm nedenlere bağlı ölüm sıklığı açısından karşılaştırmıştır. Metaanalizde KYmrEF ile KYkef grubunda sonuçlar benzer bulunurken KYdEF'ye oranla daha az bulunmuştur. Kardiyak nedenli ölüm oranları ise KYmrEF grubu ile KYdEF grubunda benzer bulunurken, KYkef

grubunda fazla bulunmuştur. Kardiyak nedenli olmayan ölüm oranlarında KYmrEF ile KYkef benzer bulunurken, KYdEF grubunda fazla bulunmuştur (49). KYkef'li ve KYmrEF'li hastaların KYdEF'li olanlara göre prevalansının yüksek ve mortalitesinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte benzer olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Kevin S. ve ark. kalp yetersizliği tanısı olan 39.982 hastada yaptığı çalışmada risk durumuna göre düzeltilmiş sağ kalım analizinde 5 yıllık mortalite her üç grupta benzer bulunmuştur (50). Bazı otörler KYmrEF'nin KYdEF ile KYkef arasında bir geçiş bölgesi olduğunu savunsa da (51,52), KYmrEF'nin tamamen ayrı bir grup olduğu, tanı ve tedavi açısından ayrı değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varan araştırmacılar da mevcuttur (20,53). KYdEF ve KYkef ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmakla birlikte KYmrEF hasta grubu için veriler kısıtlıdır ve etkinliği gösterilmiş net bir tedavi önerisi bulunmamaktadır.

2.4. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI MID-RANGE EJEKSİYON FRAKSİYON

Gücel kılavuzlarda KYmrEF tanımı EF %40-49 arasında olup semptom/bulgu olması, B-tipi natriüretik peptid (BNP) yüksekliği ve EKO bulgularını kapsamaktadır. Bulgu, belirti ve laboratuvar değerlerinden bağımsız akut MI sonrası mrEF tanımı net olarak bilinmemektedir. Literatürde akut MI sonrası mrEF ile ilgili veriler kısıtlıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin tanımı kalp yetersizliği ile ilgiliyken, literatürde bazı çalışmalar kalp yetersizliği bulgu-belirtilerinden bağımsız akut MI sonrası mrEF tanımını kullanmıştır. Margolis G. ve ark. yaptığı çalışmada STEMI hastaları, taburculuk öncesi EF değerlerine göre dEF'li (EF<%40), mrEF'li (%40-49) ve kef'li (>%50) olarak 3 ayrı gruba ayrılmış ve hastane içi olay sıklığı, 30 günlük ve uzun dönem mortalite açısından incelemiştir (20). Bu çalışma akut MI sonrası mrEF tanımını kullanan literatürdeki ilk yayındır. Karabağ Y. ve ark. da STEMI tanılı 1260 hastayı akut MI sonrası EF değerlerine göre dEF, mrEF ve kef olarak gruplandırmış, hastane içi ve uzun dönem mortalite açısından ortalama 3 yıl takip etmişlerdir (21). Bu çalışmalar akut MI sonrası mrEF'si olan hastaların kalp yetersizliği bulgu-belirtilerinden bağımsız ayrı bir grup olarak incelenebileceğini ortaya koymaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN TÜRÜ

Çalışmamız akut MI tanısı ile hastanemize yatırılan hastalarda yapılan kesitsel bir çalışmadır.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

Çalışmamıza Mayıs 2016 - Haziran 2017 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurup akut MI (STEMI veya NSTEMI) tanısı ile yatışı yapıp, sorumlu damara başarılı revaskülarizasyonun yapılan, güncel kılavuzlar doğrultusunda optimal medikal tedavi başlanan, çalışma için dışlama kriteri olmayan ve ortalama 1 yıl optimal medikal tedavi alan hastalar alındı.

3.3. ÇALIŞMANIN DIŞLAMA KRİTERLERİ

- Akut MI sonrası EF'si %40'ın altında veya %49'nin üstüne olanlar
- Başvuru sırasında ikili antiagregan tedavi almakta olanlar
- Bilinen kalp yetersizliği tanısı
- Takipte ikili antiagregan tedavisi kesilen veya değiştirilenler
- Trombolitik ile tedavi
- Başarısız revaskülarizasyon
- Orta-ciddi veya ciddi kalp kapak hastalığı
- Oral antikoagulan tedavi
- Kardiyojenik şok
- Akut veya kronik böbrek yetmezliği
- Serebrovasküler olay öyküsü
- Kronik sistemik inflamatuvar hastalıklar (SLE, RA, Sjögren, Chron hastalığı v.b.)
- Mekanik ventilasyon ihtiyacı
- Pulmoner tromboemboli tanısı olanlar
- Hipotiroidi, hipertiroidi
- Karaciğer yetmezliği
- Gebelik, laktasyon
- Malignite
- Sepsis

Dahil olma kriterlerini sağlayan hastaların yaşı, cinsiyet, boy, kilo, özgeçmiş ve medikal tedavi bilgileri incelendi. Hastaların fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri (glukoz, kreatinin, lipid profili, hemoglobin, beyaz küre, platelet, troponin, karaciğer fonksiyon testleri) hastane kayıtlarından alındı. Hastanemizde güncel kılavuzlar doğrultusunda hastaların optimal medikal tedavileri planlanmaktadır. Kontrendikasyonu olmadıkça tüm akut MI tanılı hastalara DAPT dışında tolere edebildikleri maksimum dozda beta-bloker, ACE-İ/ARB ve statin tedavisi verildi.

3.4. EKOKARDİYOĞRAFİK ÖLÇÜMLER

Akut MI tanılı hastalara yatak başı haricinde, taburculuk öncesi ve 12 ay sonra DAPT tedavisi kesileceği zaman EKO yapıldı. EKO değerlendirmeleri Philips Healthcare iE33 xMATRIX Echocardiography (Philips Medical System, Andover, MA) cihazı ve S5-1 transdüseri ile Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonunda yapıldı. Tüm ölçümler tek derivasyonlu, sürekli EKG monitörizasyonu eşliğinde yapıldı. Parasternal uzun eksen kesitinde sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapı, sol atriyum çapı ve duvar kalınlıkları gibi bazal ölçümler alındı. Kapaklar CW, PW ve renkli Doppler görüntüleme ile darlık ve yetersizlik açısından değerlendirildi. Sol ventrikül EF'si modifiye Simpson biplane ölçüm kuralı kullanılarak, apikal 4 boşluk görüntü penceresinden alınan görüntüler üzerinden ölçüldü. Bir yıllık takipte kontrol EKO'ları da benzer yöntemle yapıldı.

3.5. MAJOR ADVERSE KARDİYAK OLAY

Major advers kardiyovasküler olay (MACE) tanımına on iki aylık takipte tüm nedenlere bağlı ölüm, serebrovasküler olay (SVO), revaskülarizasyon veya kardiyovasküler nedeni hastaneye yatış dahil edildi.

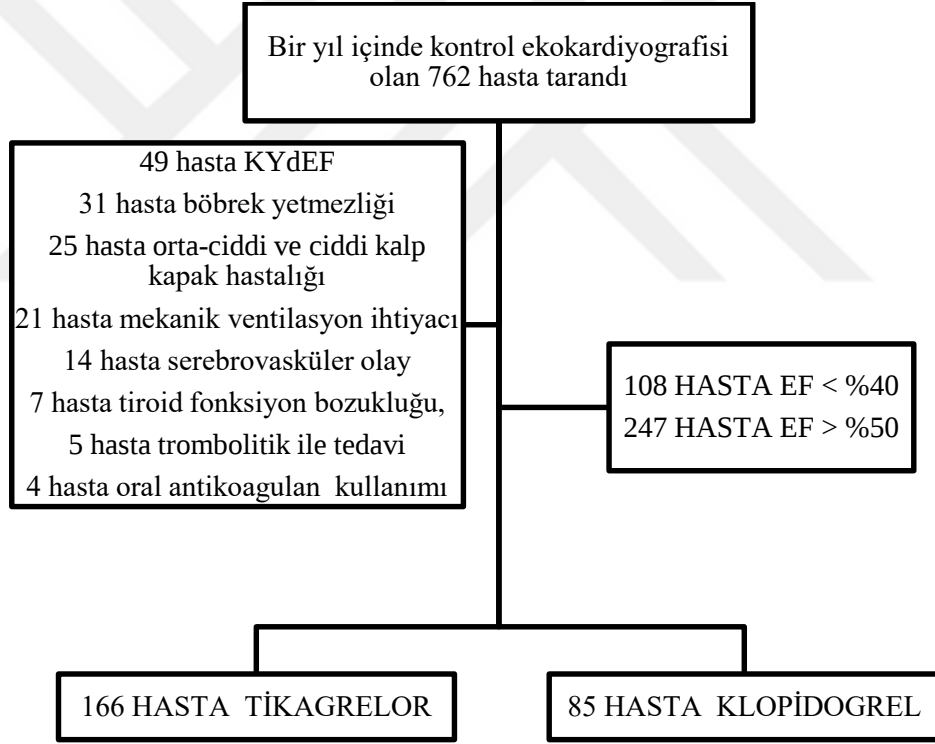
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal

dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup arasında farklılık gösteren risk faktörlerin tespitinde bağımsız örneklemelerde T testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Üç grup arasında farklılık gösteren risk faktörlerin tespitinde ANOVA testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Kruskal Wallis H testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Kontrol EF(%) ile bazal EF(%) değişimi “delta EF (Δ EF)” olarak gösterildi. Δ EF ile sayısal değişkenler arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile incelendi. Δ EF etkileyen bağımsız risk faktörlerin tespitinde mixed model regresyon analizi kullanıldı. Mid-range EF'si olan hastaların kontrolde düşük EF sınıfına ve yüksek EF sınıfına geçmesine neden olan bağımsız risk faktörleri stepwise çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile incelendi. MACE ve mortalite ile ilişkili olası risk faktörleri univariable Cox regresyon modeli ile incelendi ve anlamlı bulunan olası risk faktörleri çok değişkenli regresyon modeline dahil edildi. Sağkalım grafiği Kaplan Meier analizi ile incelendi. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

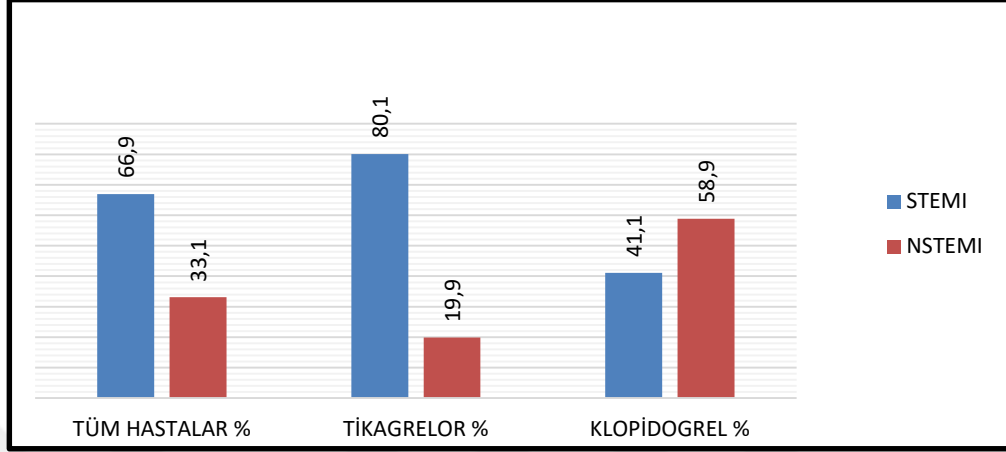
Çalışma için akut MI tanısı ile revaskularize edilip DAPT tedavisi başlanan, taburculuk öncesi ve 1 yıl sonra kontrol EKO'su bulunan 762 hasta tarandı. Taranan hastalardan 49 hasta KYdEF öyküsü, 31 hasta böbrek yetmezliği, 25 hasta orta-ciddi ve ciddi kalp kapak hastalığı, 21 hasta mekanik ventilasyon ihtiyacı, 14 hasta serebrovasküler olay öyküsü, 7 hasta tiroid fonksiyon bozukluğu, 5 hasta trombolitik ile tedavi ve 4 hasta oral antikoagulan kullanımı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 606 hastadan AKS sonrası taburcu olmadan önce yapılan EKO'da EF'si %40'dan az olan 108 hasta ve %50'den yüksek 247 hasta çalışmadan dışlandı (Şekil1).



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hastalar

Taburculuk öncesi EKO'da EF'si %40 ve %49 arasında ölçülen ve takip eden bir yıl sonra kontrol EKO'su bulunan ve dışlama kriterleri olmayan 251 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırma popülasyonunda 85 hasta klopidoğrel (%33.9) ve

166 hasta tikagrelor (%66.1) kullanıyordu. Çalışmaya alınan hastalardan 168’inde (%66.9) STEMI, 83’ünde (%33.1) NSTEMI bulunuyordu (Şekil 2).



STEMI: ST-Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü; **NSTEMI:** ST-Yükselmez Miyokard İnfarktüsü

Şekil 2. Akut Miyokard İnfarktüsü tipinin antiagregan tedavilere göre dağılımı

Hastaların ortalama yaşı 62.0 ± 11 yıl olup erkeklerin oranı çoğunlukta (n:179, %71.3) idi. Klopidoğrel kullanan hastaların ortalama yaşı tikagrelor kullanan hastalara kıyasla yüksek saptandı (65.68 ± 11.8 'e karşı 60 ± 10.6 ; $p=0.001$). Hastaların ortalama bazal EF'si 46.5 ± 3.6 olup, iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.2$). Cinsiyet oranları ve ortalama vücut kitle indeksi tedavi gruplarına göre anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.4$). Tikagrelor kullanan hastalarda klopidoğrel kullanan hastalara kıyasla sigara kullanım oranı yüksek saptandı (%57.2'e karşı %40; $p=0.01$). Tip 2 diyabet ($p=0.2$) ve hipertansiyon tanısı ($p=0.2$) iki grup arasında benzer saptanırken, tikagrelor kullanan hastalarda klopidoğrel kullanan hastalara kıyasla stabil KAH öyküsü (%24.1'e karşı %38.8; $p=0.01$) oranı düşük saptandı. Klopidoğrel grubunda tikagrelor grubuna kıyasla STEMI oranı (%41.2'e karşı %80.1; $p<0.001$) düşük saptandı (Tablo 2).

Klopidoğrel grubunda tikagrelor grubuna kıyasla ortalama diyastol sonu çapı (DSÇ) (5.5 ± 0.2 'e karşı 5.4 ± 0.3 ; $p=0.03$) ve ortalama sol atriyum çapı (3.7 ± 0.3 'e karşı 3.6 ± 0.3 ; $p=0.04$) anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların tedavi gruplarına göre demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	Tüm popülasyon n=251	Klopidogrel n=85	Tikagrelor n=166	p
Yaş (yıl), ort.±SS	62.5±11.2	65±11.9	60.9±10.6	0.001
Cinsiyet, kadın (n. %)	72 (28.7)	27 (31.8)	45 (27.1)	0.440
DM (n. %)	80 (31.9)	31 (36.5)	49 (29.5)	0.263
HT (n. %)	121 (48.2)	45 (52.9)	76 (45.8)	0.283
KAH hikayesi (n. %)	73 (29.1)	33 (38.7)	40 (24.1)	0.015
Sigara (n. %)	129 (51.4)	34 (40)	95 (57.2)	0.01
Kalp hızı (atım/dk), ort.±SS	76.8±14.2	77.8±14	76±14.3	0.419
SKB (mmHg), ort.±SS	133.2±27.8	129.1±27.9	135.5±27.7	0.098
DKB (mmHg), ort.±SS	78.5±14.3	77±14.3	79.3±14.3	0.233
VKİ (kg/m ²), ort.±SS	27.8±4.6	27.8±4.2	27.8±4.8	0.925
Glukoz (mg/dl), ortalanca (ÇAD)	125 (101-170)	118 (97-172)	128(103-168)	0.037
Hemoglobin (g/dl) ort.±SS	14.4±1.8	14.0±1.9	14.5±1.7	0.035
Lökosit (10 ³ /uL), ort.±SS	10.9±3.5	10.4±3.1	11.3±3.7	0.002
Total kolesterol (mg/dl), ort.±SS,	188.3±41.4	192.9±38.2	186.2±42.8	0.449
Kreatinin (mg/dl), ort.±SS	1.0±0.2	1.1±0.3	1.0±0.2	0.227
Troponin (ng/mL), ortalanca (ÇAD)	15.3 (4.2-43.5)	12.0 (1.4-35.0)	18.5 (5.1-61.7)	<0.001
NT-pro BNP (pg/ml),ortalanca (ÇAD)	1171 (517-2649)	1812 (682-3807)	998 (469-2231)	0.750
Bazal EF (%), ort.±SS	46.54±3.6	46.18±3.5	46.7±3.7	0.257
DSÇ (cm), ort.±SS	5.4±0.3	5.5±0.3	5.5±0.3	0.01
IVS (cm), ort.±SS	1.1±0.1	1.1±0.2	1.1±0.1	0.540
Posterior duvar (cm), ort.±SS	1.0±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	0.464
Sol atriyum (cm), ort.±SS	3.6±0.3	3.7±0.3	3.6±0.3	<0.004
Akut MI tipi n(%)				
NSTEMI	83(33.1)	50(58.8)	33(19.9)	<0.001
STEMI	168(66.9)	35(41.2)	133(80.1)	

ÇAD: Çeyrekler arası değişim; DKB: Diyastolik kan basıncı; DM: Tip 2 Diyabet; DSÇ: Diyastol sonu çapı; EF: ejeksiyon fraksiyonu; HT: Hipertansiyon; IVS: intraventriküler septum; KAH: Koroner arter hastalığı; MACE: Major advers kardiyovasküler olay; NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü; Ort.±SS: ortalama±standart sapma; SKB: Sistolik kan basıncı; STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; SVO: serebrovasküler olay; VKİ: Vücut kitle indeksi

Klopidogrel grubunda NSTEMI tanılı hastaların ortalama yaşı 67.7±12.3 yıl, STEMI tanılı hastaların yaşı 62.8±10.6 yıl olup her iki grupta da erkeklerin oranı çoğunlukta (NSTEMI n:34, %68.0, STEMI n:24 %68.6) idi (Tablo 3). Klopidogrel kullanan NSTEMI hastalarında STEMI hastalarına kıyasla KAH oranı (%50'e karşı %22.9; p=0.014) yüksek saptandı ve diğer demografik özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Klopidogrel kullanan NSTEMI hastalarında STEMI hastalarına kıyasla ortalama lökosit (9.5±2.4'e karşı 11.1±3.1; p=0.007) ve ortalanca troponin (5.0'a karşı 35.4; p<0.001) düşük saptandı. Klopidogrel kullanan NSTEMI

hastalarında STEMI hastalarına kıyasla ortalama sistolik kan basıncı yüksek (135.6 ± 31.2 'e karşı 119.9 ± 19.3 ; $p=0.005$), ortalama sol atrium çapı düşük (3.9 ± 0.4 'e karşı 3.6 ± 0.3 ; $p=0.023$) saptandı. Klopidoğrel kullanan STEMI hastalarında kontrol EF'si düşen hasta saptanmamakla birlikte NSTEMI hastalarına kıyasla kontrol EF'si değişmeyen ve yükselen hasta oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tikagrelor kullanan NSTEMI hastalarında STEMI hastalarına kıyasla demografik özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Tikagrelor kullanan NSTEMI hastalarında STEMI hastalarına kıyasla ortalama glukoz (112 'e karşı 134 ; $p=0.011$), ortalama lökosit (9.5 ± 2.6 'a karşı 11.7 ± 3.8 ; $p=0.002$), ortalama troponin (5.0 'a karşı 27.5 ; $p<0.001$) düşük saptandı. Tikagrelor kullanan NSTEMI hastalarında STEMI hastalarına kıyasla ortalama sistolik kan basıncı (145.4 ± 28.9 'a karşı 132.9 ± 27 ; $p=0.021$) yüksek saptandı. (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların tedavi gruplarında akut MI tiplerine göre demografik ve klinik bulgular

Değişkenler	Klopidogrel n=85		p	Tikagrelor n=166		p
	NSTEMI n=50	STEMI n=35		NSTEMI n=33	STEMI n=133	
Yaş (yıl), ort.±SS	67.7±12.3	62.8±10.6	0.057	63.4±9.6	60.3±10.9	0.141
Cinsiyet, kadın, n (%)	16 (32.0)	11 (31.4)	0.999	10 (30.3)	35 (26.3)	0.665
DM, n (%)	18(36.0)	13(37.1)	0.995	10(30.3)	39(29.3)	0.997
HT, n (%)	30(60.0)	15(42.9)	0.130	17(51.5)	59(44.4)	0.559
KAH hikayesi, n (%)	25(50.0)	8(22.9)	0.014	12(36.4)	28(21.1)	0.073
Sigara, n (%)	19(38.0)	15(42.9)	0.661	15 (45.5)	80 (60.2)	0.169
Kalp hızı (atım/dk), ort.±SS	79.8±12.7	75.1±15.5	0.130	79.5±12	75.5±14.8	0.152
SKB (mmHg), ort.±SS	135.6±31.2	119.9±19.3	0.005	145.4±28.9	132.9±27	0.021
DKB (mmHg), ort.±SS	79.1±16	74±11.3	0.110	81.1±17	78.9±13.7	0.433
VKİ (kg/m2), ort.±SS	27.4±4.2	28.3±4.3	0.341	28.3±6.4	27.8±4.4	0.586
Glukoz (mg/dl), ortanca (ÇAD)	122 (96-173)	111 (97-173)	0.922	112 (96-142)	134 (109-170)	0.011
Hemoglobulin (g/dl) ort.±SS	13,9±2	14,3±2	0,264	14,3±1,7	14,6±1,8	0,364
Lökosit (10 ³ /uL), ort.±SS	9.5±2.4	11.1±3.1	0.007	9.5±2.6	11.7±3.8	0.002
Total kolesterol (mg/dl), ort.±SS	186.7±32.8	203.4±45.5	0.236	177.8±43.1	187.3±43	0.556
Kreatinin (mg/dl), ort.±SS	1.1±0.3	1.1±0.3	0.690	1±0.3	1.1±0.2	0.621
Troponin (ng/mL), ortanca (ÇAD)	5 (0.5-13.2)	35.4 (15.5-94.5)	<0.001	5(0.7-9.7)	27.5(7.5-80.5)	<0.001
NT-proBNP (pg/ml), ortanca (ÇAD)	1838(821-4083)	1715(622-3921)	0.687	1200(673-2000)	949(429-2236)	0.428
DŞÇ (cm), ort.±SS	5.6±0.3	5.6±0.3	0.980	5.5±0.4	5.4±0.3	0.349
IVS (cm), ort.±SS	1.1±0.1	1.1±0.1	0.122	1.1±0.1	1.1±0.1	0.212
Post duvar (cm), ort.±SS	1.1±0.1	1±0.1	0.088	1±0.1	1±0.1	0.412
Sol atrium (cm), ort.±SS	3.9±0.4	3.6±0.3	0.023	3.7±0.4	3.6±0.3	0.302
ÇAD: Çeyrekler arası değişim; DKB: Diyastolik kan basıncı; DM: Tip 2 Diyabet; DŞÇ: Diyastol sonu çapı; EF: ejeksiyon fraksiyonu; HT: Hipertansiyon; IVS: intraventriküler septum; KAH: Koroner arter hastalığı; MACE: Major advers kardiyovasküler olay; NSTEMI: ST yükselmesiz miyokard infarktüsü; Ort.±SS: ortalama±standart sapma; SKB: Sistolik kan basıncı; STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; SVO: serebrovasküler olay; VKİ: Vücut kitle indeksi						

Tikagrelor kullanan NSTEMI hastalarında STEMI hastalarına kıyasla kontrol EF'si (%) anlamlı olarak yüksek saptandı (53.8±6.2'e karşı 49.9±7.8; p=0.009), bununla birlikte tikagrelor kullanan NSTEMI hastalarında kontrol EF'si düşen hasta saptanmadı, NSTEMI hastalarında STEMI hastalarına kıyasla kontrol EF'si değişmeyen hasta oranı daha az ve yükselen hasta oranı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

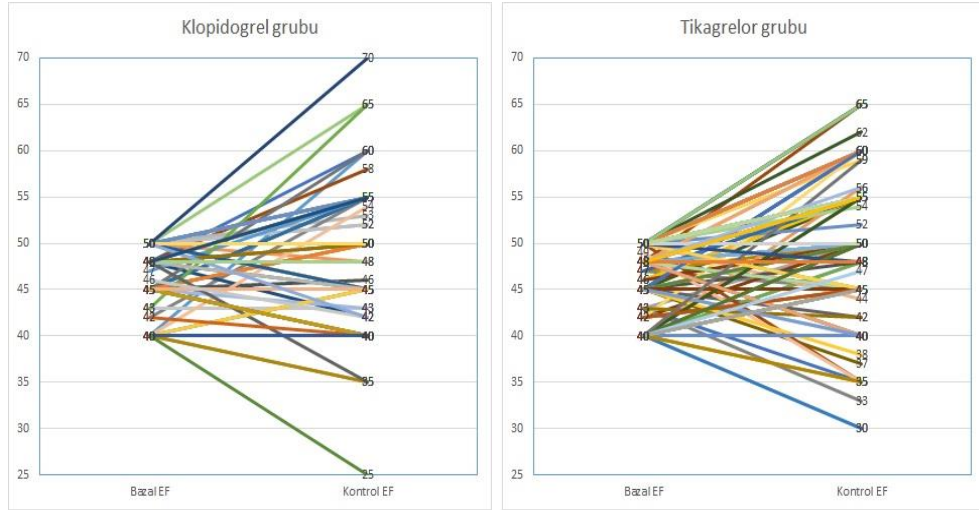
Tablo 4. Akut MI tiplerine göre EF değişimi

Değişkenler	Klopidogrel n=85		p	Tikagrelor n=166		p
	NSTEMI n=50	STEMI n=35		NSTEMI n=33	STEMI n=133	
Kontrol EF (%), ort.±SS	47.6±7.3	48.9±7.8	0.407	53.8±6.2	49.9±7.8	0.009
EF'si düşen, n (%)	4(8.0)	-	0.259	-	10(7.5)	0.071
EF'si değişmeyen, n (%)	30(60.0)	24(68.6)		14(42.4)	73(54.9)	
EF'si yükselen, n (%)	16(32.0)	11(31.4)		19(57.6)	50(37.6)	
EF: ejeksiyon fraksiyon; NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü; Ort.±SS: ortalama±standart sapma; STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü						

Bazalde mrEF'si olan 251 hastanın %5.6'sında (n:14) takipte EF'nin düştüğü, %56.2'sinde (n:141) EF'nin değişmediği ve %38.2'sinde EF'nin yükseldiği saptandı. Klopidogrel grubunda bazalde mrEF'si olan 85 hastanın %4.7'sinde (n:4) takipte EF'nin düştüğü ve %31.8'inde (n:27) EF'nin yükseldiği belirlendi (p=0.4). Tikagrelor grubunda bazalde mrEF'si olan 166 hastanın %6'sında (n:10) EF'nin düştüğü ve %41.6'sında (n:69) EF'nin yükseldiği belirlendi (p=0.009) (Tablo 5).

Tablo 5. Mid-range EF'si olan hastaların kontrolde EF düzeylerindeki değişim

	Tüm popülasyon n=251	Klopidogrel n=85	Tikagrelor n=166
Bazal EF	46.5±3.6	46.2±3.5	46.7±3.7
Kontrol EF	49.8±7.6	48.1±7.5	51.0±7.6
Bazale göre kontrol EF			
Düşen	14(%5.6)	4(%4.7)	10(%6.0)
Değişmeyen	141(%56.2)	54(%63.5)	87(%52.4)
Yükselen	96(%38.2)	27(%31.8)	69(%41.6)
EF:Ejeksiyon fraksiyon			



Şekil 3. Tedavi gruplarına göre EF(%) değişimi

Kontrolde EF'si düşen, değişmeyen ve yükselen hastalarda demografik özellik anlamlı farklılık göstermedi. Kontrolde EF'si düşen hastaların %71.4'ü tikagrelor kullanırken, EF'si değişmeyenlerin %61.7'si tikagrelor kullanıyordu. EF'si yükselenlerin ise %71.9'u tikagrelor kullanıyordu. Kontrol EF'si düşen, değişmeyen ve yükselen hastalarda antiplatelet tedavi tiplerinin dağılım oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.245$) (Tablo 6).

EF'si yükselen hastalarda EF'si değişmeyen hastalara kıyasla ortalama kreatinin değeri düşük saptandı, EF'si düşen hastalarda EF'si değişmeyen hastalara kıyasla ise yüksek saptandı ($p=0.004$). EF'si değişmeyen hastalarda EF'si düşen ve yükselen hastalara kıyasla ortalama ALT düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.024$). EF'si düşen ve yükselen hastalarda ise ortalama ALT düzeyi anlamlı farklılık göstermedi. EF'si yükselen hastalarda EF'si düşen ve değişmeyen hastalara kıyasla ortalama 24 saat troponin değeri anlamlı olarak düşük saptandı, EF'si düşen ve değişmeyen hastalarda ise ortalama 24 saat troponin değeri farklılık göstermedi ($p<0.001$). EF'si yükselen hastalarda EF'si düşen ve değişmeyen hastalara kıyasla ortalama NT-proBNP değeri anlamlı olarak düşük saptandı, EF'si değişmeyen hastalarda ise EF'si düşen hastalara kıyasla ortalama NT-proBNP değeri de anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.003$) (Tablo 6).

Kontrolde EF'si düşen, değişmeyen ve yükselen hastalarda akut MI tipi anlamlı farklılık göstermedi. EF'si yükselen hastalarda EF'si düşen ve değişmeyen hastalara kıyasla MACE oranı anlamlı olarak daha düşüktü, EF'si değişmeyen hastalarda ise EF'si düşen hastalara kıyasla MACE oranı da anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$) (Tablo 6).

EF'si yükselen hastalarda mortalite gözlenmedi, EF'si değişmeyen hastalarda ise EF'si düşen hastalara kıyasla mortalite oranı anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$) (Tablo 6).

EF'si yükselen hastalarda EF'si düşen ve değişmeyen hastalara kıyasla ortalama kalp hızı anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.012$), EF'si değişmeyen ve düşen hastalarda ise ortalama kalp hızı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 6).

EF'si yükselen hastalarda EF'si düşen ve değişmeyen hastalara kıyasla ortalama sol atrium çapı anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.030$), EF'si değişmeyen ve düşen hastalarda ise ortalama sol atrium çapı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol EF’inde değişim gruplarına göre hastaların demografik ve klinik bulguları

Değişkenler	Kontrol EF			p
	Düşen n=14	Değişmeyen n=141	Yükselen n=96	
Yaş (yıl), ort.±SS	66.2±13.7	62.8±11.2	61.6±11	0.328
Cinsiyet, kadın, (n. %)	7 (50.0)	39 (27.7)	26 (27.1)	0.220
DM (n, %)	3 (21.4)	47 (33.3)	30 (31.3)	0.710
HT (n, %)	8 (57.1)	64 (45.4)	49 (51.0)	0.533
KAH (n, %)	5 (35.7)	47 (33.3)	21 (21.9)	0.125
Sigara (n, %)	7 (50.0)	71 (50.4)	51 (53.1)	0.911
Kalp hızı (atım/dk) ort.±SS	81±11.7	78.7±13.7	73.5±14.7	0.012
SKB (mmHg) ort.±SS	138.3±20.4	133.8±30	131.6±25.6	0.650
DKB (mmHg) ort.±SS	78.8±9.3	79.4±16.1	77.2±12.1	0.540
VKİ (kg/m2) ort.±SS	26.9±4.9	28±4.6	27.7±4.7	0.620
Glukoz (mg/dl) ortalanca (ÇAD)	133 (74-344)	130 (60-459)	122.5 (79-405)	0.914
Hemoglobin (g/dl) ort.±SS	14.1±1.9	14.4±1.9	14.4±1.7	0.820
Lökosit (103/uL) ort.±SS	11.6±3.8	11.2±3.8	10.3±2.8	0.080
Total kolesterol (mg/dl) ort.±SS	168.8±36.6	182.8±42.1	190.4±48	0.108
Kreatinin (mg/dl) ort.±SS	1.3±0.4	1.1±0.3	0.9±0.2	0.004
Troponin 24. Saat (ng/mL)	23.3 (0-99)	24.3 (0-100)	8.2 (0-99)	<0.001
NT-proBNP (pg/ml) ortalanca (ÇAD)	2990 (141-35000)	1490 (70-35000)	901.5 (73-12012)	0.003
DŞÇ (cm) ort.±SS	5.5±0.4	5.5±0.3	5.5±0.3	0.817
IVS (cm) ort.±SS	1.1±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	0.197
Posterior duvar (cm) ort.±SS	1±0.1	1±0.1	1±0.1	0.099
Sol atrium çapı (cm) ort.±SS	3.8±0.4	3.8±0.4	3.6±0.4	0.030
Antiplatelet tipi (n, %)				
Klopidogrel	4 (28.6)	54 (38.3)	27 (28.1)	0.245
Tikagrelor	10 (71.4)	87 (61.7)	69 (71.9)	
Akut MI Tipi (n. %)				
NSTEMI	4 (28.6)	44 (31.2)	35 (36.5)	0.660
STEMI	10 (71.4)	97 (68.8)	61 (63.5)	
MACE varlığı, (n. %)	8 (57.1)	38 (26.9)	11 (11.5)	<0.001
Mortalite	5 (35.7)	8 (5.7)	-	<0.001
Revaskülarizasyon	2(14.3)	20 (14.2)	8 (8.3)	0.357
SVO	-	1 (.7)	-	0.999
Hastaneye yatış	1(7.1)	9 (6.4)	3 (3.1)	0.418
ÇAD: Çeyrekler arası değişim; DKB: Diyastolik kan basıncı; DM: Tip 2 Diyabet; DŞÇ: Diyastol sonu çapı; EF: ejeksiyon fraksiyon; HT: Hipertansiyon; IVS: intraventriküler septum; KAH: Koroner arter hastalığı; MACE: Major advers kardiyovasküler olay; NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü; Ort.±SS: ortalama±standart sapma; SKB: Sistolik kan basıncı; STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; SVO: serebrovasküler olay; VKİ: Vücut kitle indeksi				

Kontrol EF (%) - Bazal EF (%) farkı Δ EF olarak gösterildi. Buna göre; Δ EF’nin artmasıyla ilişkili bulunan risk faktörleri olarak; artan yaş ($r=0.278$;

p=0.048), tikagrelor kullanımı (r=0.315; p=0.009), kreatinin azalması (r= -0.349; p=0.001), troponin azalması (r= -0.311; p=0.037), kalp hızının azalması (r= -0.321; p=0.001) ve sol atriumun çapının azalması (r= -0.297; p=0.015) olarak saptandı, diğer demografik ve klinik bulgular ile Δ EF arasında ilişki saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Δ EF ile ilişkili bulgular

Değişkenler	r	p
Yaş	0.278	0.048
BMI	0.034	0.590
Kadın cinsiyet	-0.094	0.139
Sigara	0.055	0.383
DM	0.009	0.888
Hipertansiyon	0.071	0.263
KAH hikayesi	0.121	0.056
Tikagrelor	0.315	0.009
Hemoglobin	0.038	0.552
Total kolesterol	0.197	0.146
Kreatinin	-0.349	0.001
Troponin	-0.311	0.003
NT-proBNP	-0.302	0.037
STEMI	-0.006	0.926
Diyastol sonu çapı	0.046	0.514
Kalp hızı	-0.321	0.001
Sistolik kan basıncı	-0.070	0.271
Diyastolik kan basıncı	-0.104	0.102
IVS	-0.042	0.514
Posterior duvar	-0.088	0.170
Sol atrium çapı	-0.297	0.015
DM: Tip 2 Diyabet; ΔEF : Kontrol EF (%) - Bazal EF (%); IVS: intraventriküler septum; KAH: Koroner arter hastalığı; STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü;		

Δ EF(%)’nin artışını etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak, tikagrelor kullanımı ($\beta \pm SE = 2.05 \pm 0.93$; p=0.029), kreatinin azalması ($\beta \pm SE = -10.44 \pm 2.35$; p<0.001), troponin azalması ($\beta \pm SE = -0.38 \pm 0.14$; p=0.006), kalp hızı azalması ($\beta \pm SE = -0.98 \pm 0.33$; p=0.003) olarak saptandı (Tablo 8).

Kontrolde EF azalmasını etkileyen olası risk faktörlerinin (kreatinin, NT-proBNP) dahil edildiği stepwise lojistik regresyon modelinde; kreatinin artması

(OR=1.30; p=0.017) ve NT-proBNP'nin artması (OR=1.09; p=0.045) EF azalmasını etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 8).

Kontrolde EF artmasını etkileyen olası risk faktörlerinin (kreatinin, 24 saat troponin, NT-proBNP, kalp hızı ve sol atrium) dahil edildiği stepwise lojistik regresyon modelinde; kreatinin azalması (OR=0.09; p=0.007), NT-proBNP (OR=0.87; p=0.020) ve kalp hızı azalması (OR=0.97; p=0.006) EF artmasını etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. EF değişimini etkileyen bağımsız prediktörler

Değişkenler	$\beta \pm SE$	%95 GA	p
ΔEF (%)			
Tikagrelor	2.05 $\pm$ 0.93	0.21-3.90	0.029
Kreatinin	-10.44 $\pm$ 2.35	(-15.09)-(-5.80)	<0.001
Troponin	-0.38 $\pm$ 0.14	(-0.66)-(-0.11)	0.006
Kalp hızı	-0.98 $\pm$ 0.33	(-1.62)-(-0.33)	0.003
$R^2=0.283$; $p=0.017$			
	OR	%95 GA	p
EF azalması			
Kreatinin	1.30	1.06-1.58	0.017
NT-proBNP	1.09	1.02-1.18	0.045
Nagelkerke $R^2=0.225$; $p=0.001$			
EF artması			
Kreatinin	0.09	0.02-0.53	0.007
NT-proBNP	0.87	0.77-0.98	0.020
Kalp hızı	0.97	0.95-0.99	0.006
Nagelkerke $R^2=0.331$; $p<0.001$			
EF: ejeksiyon fraksiyon; ΔEF : Kontrol EF (%) - Bazal EF (%)			

Klopidogrel grubunda tikagrelor grubuna kıyasla MACE oranı yüksek saptandı (%32.9'a karşı %17.4; p=0.036). Bununla birlikte mortalite oranı, revaskülarizasyon oranı, serebrovasküler olay sıklığı tedavi grupları açısından anlamlı farklılık göstermezken tekrarlayan hastaneye yatış oranları klopidogrel grubunda yüksek saptandı (%9.4'e karşı %3; p=0.011) (Tablo 9).

Tablo 9. Antipilletelet tipine göre MACE oranları

	Tüm populasyon n=251	Klopidogrel n=85	Tikagrelor n=166	P
MACE varlığı, n (%)	57(21.9)	28(32.9)	29(17.4)	0.036
Mortalite	13(5.2)	5(5.9)	8(4.8)	0.712
Revaskülarizasyon	30(12)	15(17.6)	15(9.0)	0.392
SVO	1(0.4)	0	1(0.6)	0.697
Hastaneye yatış	13(5.2)	8(9.4)	5(3.0)	0.011
MACE: Major kardiyovasküler olay sıklığı; SVO: serebrovasküler olay				

MACE olan hastalarda klopidogrel ve tikagrelor tedavi gruplarında demografik ve klinik özelliklerden anlamlı farklılık gösteren sadece akut MI tipi idi. Buna göre; MACE olan hastalarda klopidogrel kullananlarda tikagrelor kullananlara kıyasla NSTEMI oranı daha fazla (%50'e karşı %10) ve STEMI oranı daha azdı (%50'e karşı %90) (p=0.001) (Tablo 10).

Tablo 10. MACE olanlarda tedavi gruplarına göre demografik ve klinik bulguların dağılımı

Değişkenler	Klopidogrel n=28	Tikagrelor n=30	p
Yaş (yıl) ort.±SS	69.8±10.8	64.2±11.7	0.063
Cinsiyet. (n. %)			
Erkek	21(75.0)	22(73.3)	0.999
Kadın	7(25.0)	8(26.7)	
DM (n. %)	9(32.1)	14(46.7)	0.294
HT (n. %)	13(46.4)	17(56.7)	0.599
KAH hikayesi (n. %)	10(35.7)	10(33.3)	0.999
Sigara (n. %)	11(39.3)	12(40.0)	0.999
Kalp hızı (atım/dk) ort.±SS	79±13.4	80±13.8	0.788
SKB (mmHg) ort.±SS	128.6±26.5	142.2±28.2	0.065
DKB (mmHg) ort.±SS	80.1±16.7	79.9±15.1	0.948
VKİ (kg/m2) ort.±SS	28.8±4.7	27.9±4.4	0.444
Hemoglobin (g/dl) ort.±SS	14±2	14.4±2	0.440
Total kolesterol (mg/dl) ort.±SS	205.8±44.6	168.2±46.4	0.053
Kreatinin (mg/dl) ort.±SS	1.2±0.4	1.1±0.2	0.233
Troponin (ng/ml) ortanca (ÇAD)	17.4(0-99)	21.9(0.1-99)	0.960
NT-proBNP (pg/ml) ortanca (ÇAD)	2340(141-25500)	1185(79-15800)	0.285
DSÇ (cm) ort.±SS	5.6±0.3	5.5±0.3	0.118
IVS (cm) ort.±SS	1.1±0.1	1.1±0.1	0.241
Posteriyör duvar (cm) ort.±SS	1±0.1	1±0.1	0.568
Sol atrium çapı (cm) ort.±SS	3.8±0.3	3.7±0.4	0.564
Akut MI tipi (n. %)			
NSTEMI	14(50.0)	3(10.0)	0.001
STEMI	14(50.0)	27(90.0)	
Takip süresi [#] (gün). ortanca (ÇAD)	128 (19-179)	160 (29-259)	0.202
Mortalite	5(17.9)	8(26.7)	0.534
Revaskülarizasyon	15(53.6)	15(50.0)	0.799
SVO	-	1(3.3)	0.999
Hastaneye yatış	8(28.6)	5(16.7)	0.352

akut miyokard enfarktüsü sonrası ilk olay gelişmesine kadarki süre
ÇAD: Çeyrekler arası değişim; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **DM:** Tip 2 Diyabet; **DSÇ:** Diyastol sonu çapı; **EF:** ejeksiyon fraksiyonu; **HT:** Hipertansiyon; **IVS:** intraventriküler septum; **KAH:** Koroner arter hastalığı; **MACE:** Major advers kardiyovasküler olay; **NSTEMI:** ST yükselmez miyokard enfarktüsü; **Ort.±SS:** ortalama±standart sapma; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **STEMI:** ST yükselmeli miyokard enfarktüsü; **SVO:** serebrovasküler olay; **VKİ:** Vücut kitle indeksi

MACE ile ilişkili olası risk faktörleri Tablo 11’de gösterildi. Buna göre; artan yaş (HR: 1.04; p<0.001), artan kreatinin (HR=2.79; p=0.040), artan NT-proBNP (HR=1.05; p=0.012), artan sol atrium (HR=1.98; p=0.047) MACE riskini arttıran

olası risk faktörleri olarak saptanırken, sigara hikayesi (HR=0.57; p=0.036) ve tikagrelor kullanımı (HR=0.49; p=0.006) MACE riskini azaltan faktörler olarak saptandı (analize alınan sigara hikayesi başvuru sırasında alınan öyküye göredir, kontroldeki sigara öyküleri bilinmemektedir).

Tablo 11. MACE ile ilişkili risk faktörleri

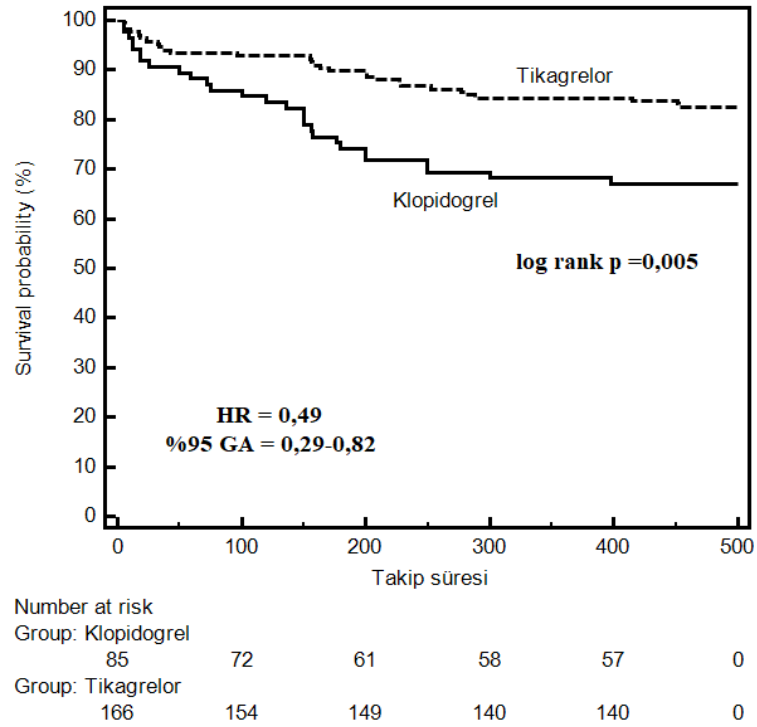
Değişkenler	MACE		Univariable Cox Regresyon		
	Yok	Var	HR	%95 GA	p
Yaş (yıl) ort.±SS	61.2±10.9	66.9±11.5	1.04	1.02-1.07	<0.001
Cinsiyet, n(%)					
Erkek	136(70.5)	43(74.1)	ref		
Kadın	57(29.5)	15(25.9)	0.87	0.48-1.56	0.637
DM (n. %)	57(29.5)	23(39.7)	1.47	0.87-2.48	0.153
HT (n. %)	91(47.2)	30(51.7)	1.21	0.72-2.02	0.478
KAH (n. %)	53(27.5)	20(34.5)	1.35	0.78-2.32	0.280
Sigara (n. %)	106(54.9)	23(39.7)	0.57	0.34-0.97	0.036
Kalp hızı (atım/dk) ort.±SS	76±14.4	79.5±13.5	1.02	0.99-1.03	0.108
SKB (mmHg) ort.±SS	132.5±27.9	135.7±28	1.00	0.99-1.01	0.488
DKB (mmHg) ort.±SS	78.1±13.9	80±15.8	1.01	0.99-1.02	0.419
VKİ (kg/m ²) ort.±SS	27.7±4.7	28.4±4.5	1.03	0.97-1.08	0.344
Hemoglobin (g/dl) ort.±SS	14.5±1.8	14.2±2	0.91	0.79-1.05	0.180
Total kolesterol (mg/dl) ort.±SS	189.4±39.1	184.8±48.6	0.99	0.98-1.01	0.602
Kreatinin (mg/dl) ort.±SS	1.0±0.2	1.2±0.3	2.79	1.05-7.42	0.040
Troponin (ng/mL) ortanca (ÇAD)	14.2(0-100)	18.6(0-99)	1.01	0.99-1.02	0.446
NT-proBNP (pg/ml) ortanca (ÇAD)	1100(70-35000)	1755(79-25500)	1.05	1.01-1.09	0.012
Bazal EF (%) ort.±SS	50.3±9.3	45.2±10.2	0.95	0.88-1.01	0.111
DŞÇ (cm) ort.±SS	5.5±0.3	5.5±0.3	1.87	0.67-5.21	0.234
IVS (cm) ort.±SS	1.1±0.1	1.1±0.1	1.53	0.24-9.62	0.649
Posteriyör duvar (cm) ort.±SS	1±0.1	1±0.1	1.68	0.21-13.41	0.627
Sol atrium çapı (cm) ort.±SS	3.6±0.4	3.8±0.3	1.98	1.01-3.89	0.047
Antiplatelet tipi (n, %)					
klopidogrel	57(29.5)	28(48.3)	ref		
tikagrelor	136(70.5)	30(51.7)	0.49	0.29-0.82	0.006
Akut MI Tipi n(%)					
NSTEMI	66(34.2)	17(29.3)	ref		
STEMI	127(65.8)	41(70.7)	1.21	0.69-2.13	0.507

ÇAD: Çeyrekler arası değişim; DKB: Diyastolik kan basıncı; DM: Tip 2 Diyabet; DŞÇ: Diyastol sonu çapı; EF: ejeksiyon fraksiyonu; HT: Hipertansiyon; IVS: intraventriküler septum; KAH: Koroner arter hastalığı; MACE: Major advers kardiyovasküler olay; NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü; Ort.±SS: ortalama±standart sapma; SKB: Sistolik kan basıncı; STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; SVO: serebrovasküler olay; VKİ: Vücut kitle indeksi

MACE ile ilişkili bulunan olası risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli Cox regresyon modelinde; artan yaş (HR=1.04; p=0.005) ve artan NT-proBNP (HR=1.04; p=0.039) MACE riskini arttıran bağımsız prediktör olarak saptanırken, tikagrelor kullanımı (HR=0.48; p=0.005) MACE riskini azaltan bağımsız prediktör olarak saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. MACE’i öngören bağımsız prediktörler

Değişkenler	Çok değişkenli Cox Regresyon		
	HR	%95 GA	p
Yaş	1.04	1.01-1.06	0.005
Antiplatelet tipi (n, %)			
Klopidogrel	ref		
Tikagrelor	0.48	0.29-0.81	0.005
NT-proBNP	1.04	1.01-1.08	0.039
	-2 Log Likelihood=0,395,3 ; p=0,001		



Şekil 4. Antiplatelet tedavisine göre MACE gelişme riski (Kaplan-Meier eğrisi)

Mortalite ile ilişkili olası risk faktörleri Tablo 13’de gösterildi. Buna göre; artan yaş (HR: 1.07; p=0.004), azalan hemoglobin (HR=0.62; p=0.001), artan kreatinin (HR=7.79; p=0.010), artan NT-proBNP (HR=1.10; p<0.001) mortalite riskini arttıran olası risk faktörleri olarak saptanırken, sigara hikayesi (HR=0.27; p=0.047) mortalite riskini azaltan faktörler olarak saptandı.

Tablo 13. Mortalite ile ilişkili risk faktörleri

Değişkenler	Mortalite		Univariable Cox Regresyon		
	Yok	Var	HR	%95 GA	p
Yaş (yıl) ort.±SS	62.1±11.2	71.1±10.7	1.07	1.02-1.12	0.004
Cinsiyet, n(%)					
Kadın	65(27.3)	7(53.8)	2.92	0.98-8.70	0.054
DM (n. %)	74(31.1)	6(46.2)	1.86	0.63-5.54	0.264
HT (n. %)	112(47.1)	9(69.2)	2.48	0.76-8.04	0.132
KAH (n. %)	69(29.0)	4(30.8)	0.89	0.27-2.90	0.847
Sigara (n. %)	126(52.9)	3(23.1)	0.27	0.08-0.98	0.047
Kalp hızı (atım/dk), ort.±SS	76.7±14.2	79.1±13.9	1.01	0.97-1.05	0.551
SKB (mmHg), ort.±SS	133.3±28	131.1±27.1	0.99	0.97-1.02	0.785
DKB (mmHg), ort.±SS	78.7±14.4	75.9±14.8	0.98	0.95-1.03	0.509
VKİ (kg/m ²), ort.±SS	27.8±4.6	28.6±5.2	1.04	0.93-1.16	0.532
Hemoglobin (g/dl), ort.±SS	14.5±1.8	12.7±2.2	0.62	0.47-0.82	0.001
Total kolesterol (mg/dl), ort.±SS	189±40	175±69	0.99	0.97-1.01	0.441
Kreatinin (mg/dl), ort.±SS	1.1±0.2	1.3±0.5	7.79	1.62-37.40	0.010
Troponin(ng/mL), ortalanca (ÇAD)	16.2(0-100)	6.3(0-99)	0.98	0.96-1.01	0.230
NT-proBNP (pg/ml), ortalanca (ÇAD)	1170(70-35000)	11933.5(141-25500)	1.10	1.06-1.16	<0.001
DSÇ (cm), ort.±SS	5.5±0.3	5.6±0.3	6.45	0.44-95.45	0.175
IVS (cm), ort.±SS	1.1±0.1	1.1±0.1	0.78	0.10-3.265	0.668
Posteriyor duvar (cm), ort.±SS	1±0.1	1.1±0.1	3.66	0.03-4.74	0.601
Sol atrium çapı (cm), ort.±SS	3.7±0.4	3.8±0.4	2.68	0.52-14.0	0.240
Antiplatelet tipi (n, %)					
Klopidogrel	80(33.6)	5(38.5)	ref		
Tikagrelor	158(66.4)	8(61.5)	0.79	0.23-2.42	0.681
Akut MI Tipi					
NSTEMI	81(34.0)	2(15.4)	ref		
STEMI	157(66.0)	11(84.6)	2.72	0.60-12.26	0.193

ÇAD: Çeyrekler arası değişim; DKB: Diyastolik kan basıncı; DM:Tip 2 Diyabet; DSÇ: Diyastol sonu çapı; EF: ejeksiyon fraksiyon; HT: Hipertansiyon; IVS: intraventriküler septum; KAH: Koroner arter hastalığı; MACE: Major advers kardiyovasküler olay; NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü; Ort.±SS: ortalama±standart sapma; SKB: Sistolik kan basıncı; STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; SVO: serebrovasküler olay; VKİ: Vücut kitle indeksi

Mortalite ile ilişkili bulunan olası risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli Cox regresyon modelinde; azalan hemoglobin (HR=0.65; p=0.005) ve artan NT-proBNP (HR=1.11; p<0.001) mortalite riskini arttıran bağımsız prediktör olarak saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Mortaliteyi öngören bağımsız prediktörler

Değişkenler	Çok değişkenli Cox regresyon analizi		
	HR	%95 GA	p
Hemoglobin	0.65	0,46-0,91	0,005
NT-proBNP	1.11	1,06-1,16	<0,001
-2 Log Likelihood=104.1 ; p<0.001			

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda akut MI sonrası mrEF'si bulunan hastalarda güncel kılavuzlarda önerilen tikagrelor kullanımının klopidoğrele kıyasla sol ventrikül fonksiyonlarına ve major advers kardiyovasküler olaylar üzerine etkisini inceledik. Çalışma sonucunda klopidoğrele kıyasla tikagrelorun, akut MI sonrası mrEF'si olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve MACE sıklığını azalttığını gösterdik. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, akut MI sonrası mrEF'li hastalarda antiagregan tedavinin EF'ye olan etkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

Akut MI'da sol ventrikül EF önemli bir prognostik parametredir (54) ve akut MI hastalarında ilk 3 günlük EF değeri ile hastalığın prognozu arasında çok güçlü bir ilişki mevcuttur (19). Margolis G. ve ark. STEMI tanısı almış ve başarılı revaskülarize edilmiş 2086 hastayı taburculuk öncesi EF değerlerine göre 3 gruba randomize ederek (EF<%40, EF%40-49, EF>%50) hastane içi komplikasyon, 30 günlük ve uzun dönem mortalite oranları açısından karşılaştırmıştır. STEMI sonrası mrEF'si olan hastaların hastane içi olay sıklığı kEF'li hastalara kıyasla daha yüksek saptanırken 30 günlük mortalite oranları benzer saptanmıştır (%2'e karşı %1, p=0.17). Ancak hem hastane içi olay sıklığı hem de 30 günlük mortalite dEF'li hastalara kıyasla mrEF'li hastalarda daha az bulunmuştur (%13'e karşı %2 p<0.01). Ortalama 3.5 yıllık takipte ise uzun dönem mortalite oranları, mrEF grubunda kEF'li gruba kıyasla fazla saptanırken (%9.8'e karşı %7.2, p<0.01), dEF'li gruba kıyasla daha az (%9.8'e karşı %29.2, p<0.001) saptanmıştır. Ancak bu çalışmada antiagregan kullanım verisi karşılaştırılmamıştır (20). Ayrıca takipte hastaların sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilmemiştir. Margolis G. ve ark. saptadığı bu sonuç STEMI sonrası mrEF'li hastaların mortalite açısından diğer gruplardan farklı oluşunu, bu gruptaki hastaların ayrı incelenebileceğini göstermesi açısından anlamlıdır. Bu çalışmanın bir başka önemi ise akut MI sonrası mrEF tanısının literatürde ilk kez kullanmış olmasıdır. Margolis G. ve ark. yaptığı araştırma popülasyonunda mrEF'li hastaların yaş ortalaması 62±13 yıl olup bizim araştırma popülasyonu ile benzerdir ancak saptadıkları mortalite oranı çalışmamıza kıyasla daha yüksektir. Bunun sebebi olarak araştırma popülasyonlarındaki mrEF'li hastaların %20'sinde kronik böbrek yetmezliği bulunması ve hastaların %13'nün

daha önce MI öyküsü olması sıralanabilir. Karabağ Y. ve ark. da yaptıkları benzer bir çalışmada STEMI sonrası mrEF tanımı kullanmıştır ve bu grubun uzun dönem sağkalım açısından diğer iki kalp yetersizliği grubunun arasında olduğunu saptamışlardır. Karabağ Y. ve ark. sadece klopidoğrel başlanan hastaları çalışmaya dahil etmişlerdir, araştırma popülasyonlarında mrEF grubundaki hastaların ortalama yaşı 56 ± 12 yıl olup bizim çalışma popülasyonumuza kıyasla daha genç hastalardan oluşmaktadır ve uzun dönem takipte mrEF'li hastaların %4.3'nde mortalite gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise 1 yıllık takipte saptadığımız mortalite oranı %5.1'dir. Bu fark çalışmamıza alınan hastaların daha yaşlı olması ile açıklanabilir. Bu iki çalışmada kalp yetersizliği belirti ve bulgularından bağımsız, akut MI sonrası mrEF tanımı kullanılmıştır ancak antiagregan tedavinin etkisi karşılaştırılmamıştır (20,21).

Akut MI hastalarında trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu tedavinin ana ilkelerinden birisidir. İlk geri dönüşlü P2Y₁₂ reseptör inhibitörü olan tikagrelor ön ilaç olmayıp aktif bir ilaçtır ve bu yüzden klopidoğrele göre etkisi daha hızlı ve tutarlı biçimde başlar. Klopidoğrel yükleme dozundan sonra 30. dakikada trombosit agregasyon inhibisyonu %8 iken tikagrelor yükleme dozu ile bu değer %41'dir. Bu fark 24 saat boyunca devam etmektedir (55). Tikagrelorün klinik yararını gösteren en önemli çalışma PLATO'dur. Çalışma sonucunda tikagrelor grubunda, klopidoğrel grubuna kıyasla 30. gündeki kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ve inme bileşik sonlanımı anlamlı oranda (%10.2'ye karşı %12.3, $p < 0.001$) azalmış ve erken dönemde sağlanan mutlak risk azalması 1 yıllık tedavi süresince devam etmiştir. Ayrıca tüm nedenlere bağlı ölümleri klopidoğrele kıyasla anlamlı oranda azaltmıştır. Yapılan post-hoc analizinde de ani ölümleri azalttığı bulunmuştur (13). Prasugrel ile klopidoğrel'in karşılaştırıldığı TRITON-TIMI 38 (Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes) çalışmasında ise tüm nedenlere bağlı ölümler açısından iki grup arasında fark (%3.0'a karşı %3.2 $p = 0.64$) saptanmamıştır (57). PLATO çalışmasında tikagrelorün tüm nedenlere bağlı ölümleri daha fazla azaltmasının sebebi tam aydınlatılmamış olmakla birlikte akut MI'da azalma ölümlerdeki azalmayı açıklamak için yetersiz görülmektedir. Buna yönelik yapılan araştırmalar tikagrelorün, klopidoğrel'in aksine bazı pleiotropik etkilerinin olabileceğini göstermiştir (58). Tikagrelor, dengeleyici nükleosit transporter-1'i

(ENT-1:the sodium-independent equilibrative nucleoside transporter 1) inhibe ederek lokal endojen adenosin seviyelerini arttıran ek bir etki mekanizmasına sahiptir. Adenosin iske mi, hipoksi, travma, stres, nöbet, ağrı veya inflamasyon gibi durumlarda adenosin tri- ve di-fosfatın (ATP ve ADP) bozunması yoluyla lokal olarak oluşur. Adenosin yıkımı esasen hücre içi boşlukla sınırlı olduğundan, tikagrelor tarafından ENT-1'in inhibisyonu adenosinin lokal hücre dışı konsantrasyonunu arttırdığı bilinmektedir (59-62). Tikagrelor, adenosin reseptörleri (A1, A2A, A2B, A3) üzerinde klinik olarak anlamlı doğrudan bir etkiye sahip değildir (63,64). Adenosinin, tikagrelorun klinik profiline katkıda bulunabilecek vazodilatasyon, endotel fonksiyonlarında iyileşme, kardiyoproteksiyon, trombosit inhibisyonu, iskemik ön koşullanma, immün modülasyon gibi bir dizi etkiye sahiptir (65).

Bonello L. ve ark. akut MI tanılı 60 hastada yaptığı çalışmada tikagrelor kullanan hastaların plazma adenosin düzeyinin klopido grele kıyasla anlamlı olarak yüksek ($p<0.01$) olduğunu saptamıştır (59). Tikagrelorun adenosin geri alımını inhibe ederek bu etkiye sebep olduğunu bildirmiştir. İnsanlarda iskemik ön koşullanma ile ilgili çalışmaların sayısı sınırlı olmakla beraber farklı organlarda koruyucu etkileri gösterilmiştir. İskemik ön koşullanmanın mekanizmasına yönelik çalışmalarda adenosinin rolünün olduğu bilinmektedir (66). Mentzer R. ve ark. açık kalp ameliyatı planlanan hastalara operasyon öncesi farklı dozlarda adenosin uygulamış ve bu hastaların postoperatif periyodu daha rahat geçirdiklerini ve kalp fonksiyonlarının daha çabuk düzeldiğini göstermişlerdir (67). AMISTAD I (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) çalışmasında trombolitik ile tedavi edilen 236 STEMI hastasında adenosin infüzyonunun enfarkt alanında %33 rölatif azalmayla ilişkili olduğu saptanmıştır (68). AMISTAD II çalışmasında 2118 STEMI hastasında trombolitik veya PKG'ye ek olarak adenosin infüzyonu yapılmış ve adenosin infüzyonunun miyokard enfarkt alanını azalttığı görülmüştür (69). Buna karşın başka iki büyük çalışmada ise STEMI tanılı hastalarda reperfüzyon öncesi verilen intrakoroner adenosinin faydası saptanmamıştır (70,71). Ancak bu çalışmaların olumsuz sonuçlanması, adenosinin kısa yarılanma süresinden dolayı dolaşımda kısa süreli kalmasına bağlanmıştır. Tikagrelor kullanan hastalarda ise

kronik adenoazin yüksekliğinden dolayı kardiyoprotektif etkilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (72).

Kan akımının iskemi sonrasında yeniden sağlanması reperfüzyon hasarı olarak adlandırılır ve iskeminin neden olduğu hasarın genişlemesine yol açar. Dokuya giden kan akımının azalması ve oksijen yetersizliği ile başlayan iskemik doku hasarı, reperfüzyon sağlandığında hasarlanmış dokuların yeniden oksijenasyonu ile artarak devam eder. İskemi-reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu durum organ transplantasyonu, miyokard infarktüsü, serebrovasküler hastalıklar, major cerrahi girişimler, trombolitik tedavi, hemorajik şok ve resüsitasyon gibi birçok klinik durumda ortaya çıkan yüksek morbidite ve mortaliteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (73,74). Adenozinin A1AR (Adenosine A1 reseptör) aracılığı ile insanda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda reperfüzyon hasarını azalttığı düşünülmektedir (75-77). Torngren K. ve ark. yaptığı, 127 akut MI hastasının tikagrelor, prasugrel, klopidoğrel ve tedavi almayan gruplara randomize edilerek periferik endotel fonksiyonları açısından karşılaştırdığı çalışmada tikagrelorun diğerlerine kıyasla daha fazla olumlu etkiye sahip olduğu bulunmuştur (15).

Antiagregan tedavilerin sistemik antiinflamatuvar yanıtı baskıladıkları, sepsise bağlı mortaliteyi azalttıkları daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (78,79). Thomas M. ve ark. 30 gönüllü sağlıklı grupta yaptığı çalışmada gönüllüler tikagrelor (n=10), klopidoğrel (n=10) ve plaseboya (n=10) randomize edilmiş ve intravenöz yoldan e.coli endotoksin enjeksiyonu yapılarak sistemik inflamatuvar yanıt ölçülmüştür. Tikagrelorün diğer gruplara kıyasla plazma G-CSF (Granulocyte colony stimulating Factor) , IL-8 (Interlukin 8), TNF- α (Tumor necrosis factor alpha) pik düzeylerini anlamlı olarak azalttığı, antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10 pik düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (80). Storey R. ve ark. PLATO çalışmasında tikagrelorun klopidoğrele kıyasla tüm nedenlere bağlı ölümü azaltması sonucundan yola çıkarak yaptıkları çalışmada PLATO çalışmasına alınan 18.421 hastayı pulmoner advers olaylar (pulmoner enfeksiyon veya sepsis) ve bunlara bağlı ölüm oranlarını açısından analiz etmişlerdir ve tikagrelor grubunda klopidoğrele kıyasla daha az pulmoner advers olay oranı (275'e karşı 331; p=0.019) ve buna bağlı daha az ölüm oranı (33'e karşı 71; p<001) saptamışlardır. Sepsise bağlı ölüm oranları da

tikagrelor grubunda daha az (7'e karşı 23; $p = 0.003$) saptanmıştır. (81). Tikagrelorun klopidoğrelle kıyasla daha güçlü immunmodulator etkilerinin oluşunu plazma adenozinin makrofajlardan IL-10 üretimini artırarak TNF- α ve IL-6'yı azaltmasıyla ilişkilendirmişlerdir. Bu çalışmalar tikagrelorun pleiotropik etkilerinin olduğunu destekler niteliktedir ancak bizim çalışmamızda hastaların pulmoner advers olayları bilinmemektedir.

Nanhwan M. ve ark. fareler üzerine yaptığı araştırmada deneklerin koroner arterlerinde 30 dk. ligasyon yaptıktan sonra tikagrelor ve klopidoğrel gruplarına randomize etmiş, farklı dozlarda tikagrelor ve klopidoğrel vererek miyokardiyal enfarkt alanına bakmıştır. Tikagrelor verilen deneklerin miyokardiyal enfarkt alanı klopidoğrel verilenlere kıyasla daha az saptanmıştır. Tikagrelorun bu etkisinin adenzin aracılığı ile endotelden nitrik oksid salınımını ve COX2 aktivasyonunu upregule etmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (82). Yine aynı araştırmacılar fareler üzerinde yaptığı başka bir deneyde farelerin koroner arterlerinde 30 dk.lık ligasyon yaparak tikagrelor ve klopidoğrel gruplarına randomize ederek 4 hafta takip etmişlerdir. Dört hafta sonra tikagrelor verilen farelerde klopidoğrelle kıyasla anlamlı olarak sol ventikül EF'sinde iyileşme ve miyokardiyal enfarkt alanında azalma saptanmıştır. İlâveten tikagrelorun klopidoğrelden farklı olarak proinflatuvar TNF- α , interlukin-1 β , interlukin-18 ve antiinflatuvar 15-epilipoksin-A4 düzeylerini artırdığı, miyokardiyal fibrozisi azalttığı tespit edilmiştir (83). Vilahur G. ve arkadaşlarının domuzlar üzerine yaptığı araştırmada denekler akut MI sonrası tikagrelor, klopidoğrel, plasebo ve adenozinin etkilerini arındırmak için tikagrelor verilip intravenöz yoldan adenzin A1/A2 reseptör antagonisti (8-[p-sulfenil]teofilin) yapılan gruplarına randomize edilmiştir. Denekler kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile incelenmiş ve tikagrelor kullanımının miyokard enfarkt alanını (%23.5 azalma $p=0.0026$) ve miyokardiyal ödemi (%24.5 azalma $p=0.004$) klopidoğrel kıyasla anlamlı derece azalttığı bulunmuştur. Ancak adenozinin etkilerinden arındırılmış tikagrelor grubunda kardiyoprotektif etkiler gözlenmemiştir (84). Biz çalışmamızda miyokard enfarkt alanını ölçmedik ancak tikagrelor alan hastaların EKO ölçümlerinde sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında iyileşme saptadık.

Akut MI sonrası mrEF’li hastaların kronik tedaviden sonra sol ventrikül EF’lerindeki artış, tikagrelorun güçlü antiplatelet etkisine ilaveten adenozin aracılığı ile kardiyoprotektif etkileri olabileceğini desteklemektedir. Tikagrelorun kardiyoprotektif etkilerini akut MI sonrası mrEF’si olan hastalarda araştıran randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır ve çalışmamızın bulguları literatüre önemli katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışma randomize kontrollü değildir. EF ölçümlerinin MRG gibi daha güvenilir yöntemlerle yapılması çalışmaya katkı sağlayabilirdi. Ayrıca akut MI sonrası taburculuk sırasında ve kontrolde olmak üzere iki defa EF ölçülmesi takip sırasındaki geçici EF değişikliklerini gözden kaçırmamıza neden olabilir. Benzer çalışmaların aksine kontrolde EF değerlerinin olması çalışmamızın güçlü bir yönü olmakla birlikte hasta sayısı göreceli olarak azdır.

6 SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızda akut MI sonrası mid-range EF'si olan hastalarda tikagrelor tedavisinin klopidoğrele kıyasla sol ventrikül fonksiyonlarını anlamlı olarak iyileştirdiğı ve kardiyovasküler olay sıklığını azalttığını saptadık.



7. KAYNAKLAR

1. Cardiovascular diseases World Health Organization ; [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)); (Erişim Tarihi. 10.09.2018)
2. European Heart Network and European Society of Cardiology European Cardiovascular Disease Statistics 2012 Edition. (Erişim Tarihi; 26 Kasım 2016) https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf
3. Ünal B.,Ergör G., and Horasan G.; Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. 2013 <https://sbu.saglik.gov.tr/ekutuphane/kitaplar/khrfat.pdf> (Erişim tarihi. 14 Agu 2018).
4. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA ve ark. Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome: Turk Kardiyol Dern Ars. 2013; 41(5): 373-378 | DOI: 10.5543/tkda.2013.15853
5. Özkan A.A.; Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2013;41 Suppl 1:1-3 (Erişim tarihi 13 Ağustos 2018)
6. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC , et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail 2013;6:606–19 doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
7. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK , et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. Arch Turk Soc Cardiol 2012;40:298-308
8. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol. 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13A
9. Gianluigi Savarese and Lars H Lund Global Public Health Burden of Heart Failure; Card Fail Rev. 2017 Apr; 3(1): 7–11.doi: 10.15420/cfr.2016:25:2
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure ; European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200 doi:10.1093/eurheartj/ehw128
11. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ at al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology.. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29. PubMed PMID: 26320110.

12. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)., Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al.; ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215. Epub 2012 Aug 24. PubMed PMID: 22922416
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
14. Armstrong D, Summers C, Ewart L, Nylander S, Sidaway JE, van Giezen JJ. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:209–19.
15. Torngren K, Ohman J, Salmi H, Larsson J, Erlinge D. Ticagrelor improves peripheral arterial function in patients with a previous acute coronary syndrome. *Cardiology* 2013;124:252–8.
16. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P et al.. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012; 126:753–67.
17. Grzesk G, Kozinski M, Navarese EP, Krzyzanowski M, Grzesk E, Kubica A, et al. Ticagrelor, but not clopidogrel and prasugrel, prevents ADP-induced vascular smooth muscle cell contraction: a placebo-controlled study in rats. *Thromb Res*. 2012;130:65–69. doi:10.1016/j.thromres.2011.12.029.
18. Alsharif KF, Thomas MR, Judge HM, Khan H, Prince LR, Sabroe I et al. Ticagrelor potentiates adenosine-induced stimulation of neutrophil chemotaxis and phagocytosis. *Vascul Pharmacol*. 2015;71:201–207. doi:10.1016/j.vph.2015.02.006.
19. The Multicenter Postinfarction Research G. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309:331-336.
20. Margolis G, Khoury S, Ben-Shoshan J, Letourneau-Shesaf S, Flint N, Keren G. et al. Prognostic Implications of Mid-Range Left Ventricular Ejection Fraction on Patients Presenting With ST- Segment Elevation Myocardial Infarction *Am J Cardiol*. 2017 Jul 15;120(2):186-190. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.04.005.
21. Karabağ Y, Çınar T, Çağdaş M, Rencüzoğulları İ, Tanık VO. In-hospital and long-term prognoses of patients with a mid-range ejection fraction after an ST-segment myocardial infarction *Acta Cardiol*. 2018 Aug 23;1-8. doi: 10.1080/00015385.2018.1501140.
22. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, ehy462, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>

23. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. A Textbook of Cardiovascular Medicine (Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald). Seventh edition. Philadelphia, 924-933, 2005.
24. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71
25. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26
26. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 ; *Lancet*. 1988 Aug 13;2(8607):349-60
27. Koski R, Kennedy B. Comparative Review of Oral P2Y12 Inhibitors. *P T*. 2018 Jun;43(6):352-357 PMID: 29896034
28. Doshi R, Vadher A, Mithawala P, Shah P. Oral antiplatelets in primary and secondary prevention of myocardial infarction: a review. *Ir J Med Sci*. 2018 Sep 3. doi: 10.1007/s11845-018-1897-8
29. Weber AA, Schrör K. Pharmacology of ticlopidine and clopidogrel in comparison with acetylsalicylic acid *Internist (Berl)*. 1997 Nov;38(11):1115-20;
30. Gent M, Beaumont D, Blanchard J. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
31. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502 DOI:10.1056/NEJMoa010746
32. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK 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 Aug 18;358(9281):527-33
33. Notarangelo MF, Bontardelli F, Merlini PA. Genetic and nongenetic factors influencing the response to clopidogrel. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013 Dec;14 Suppl 1:S1-7. doi: 10.2459/JCM.0b013e328364bb04.
34. Güray Y., Güray Ü., Korkmaz Ş.; Clopidogrel resistance ; *Ana do lu Kar di yol Derg* 2009; 9: 231-7
35. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al.. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821–1830.
36. Breet N, van Werkum J, Bouman H, Kelder J, Ruven H, Bal E et al. Comparison of platelet 50 function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754–762.
37. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2420–2425.

38. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, et al. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1- year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 1925–1934
39. Dobesh PP and Oestreich JH; Ticagrelor: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Efficacy and Safety; *Pharmacotherapy* 2014 Oct; 34(10): 1077–1090 doi: 10.1002/phar.1477
40. Storey RF, Bliden K, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:185–193.
41. Coronel R, de Groot JR, van Lieshout JJ. Defining heart failure. *Cardiovasc Res.* 2001;50:419–422.
42. Dursunoğlu D., Evrengül H, Polat B, Tanrıvedi H, Kaftan A., Kılıç M, Hipertansiyon ve Diyabetik Hastalarda Atriyoventriküler Düzlem Yerdeğişimi ve Konvansiyonel Metodlarla Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi *Türk Kardiyol Dem Arş* 2004; 32:223-231
43. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574 doi: 10.1002/ejhf.813
44. Lawson CA, Trapala IS, Dahlstrom U, Mamas M, Jaarsma T, Kadam UT et.al. Comorbidity health pathways in heart failure patients: A sequences-of-regressions analysis using cross-sectional data from 10,575 patients in the Swedish Heart Failure Registry *PLoS Med.* 2018 Mar; 15(3): e1002540. doi: 10.1371/journal.pmed.1002540
45. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jun;18(6):613-25. doi: 10.1002/ejhf.566
46. Ambardekar AV, Fonarow GC, Hernandez AF, Pan W, Yancy CW, Krantz MJ et al. Characteristics and in-hospital outcomes for nonadherent patients with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) *American Heart Journal* <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.034>
47. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, Sim D, Leong KTG, Yeo PSD, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J.* 2018 May 21;39(20):1770-1780. doi: 10.1093/eurheartj/ehy005.
48. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction results of the CHARM low-left ventricular ejection

- fractiontrials.Circulation. 2004Oct26;110(17):2618-26.doi.org/10.1161/01.CIR. 0000146819.43235.A9
49. Altaie, S., Khalife, W. The prognosis of mid-range ejection fraction heart failure: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Failure. doi:10.1002/ehf2.12353
 50. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2017 Nov 14;70(20):2476-2486. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
 51. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Ann Intern Med 2009; 151: 264–269.
 52. Gomez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Roman A, Seijas Amigo J, Pascual-Figal DA, Delgado Jimenez J, et al. Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2017; 70: 338–346.
 53. Coles AH, Tisminetzky M, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Darling CE, Goldberg RJ. Magnitude of and prognostic factors associated with 1-year mortality after hospital discharge for acute decompensated heart failure based on ejection fraction findings. J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis 2015; 4: e002303.
 54. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1397-1405.
 55. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. Circulation 2009;120:2577-85.
 56. Aksakal E. Subgroup analysis results of platelet inhibition trial in acute coronary syndrome patients (PLATO) who underwent intervention or medical treatment Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2013;41 Suppl 1:17-22
 57. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2001-15 DOI: 10.1056/NEJMoa0706482
 58. Victor L. Serebruany Mortality Benefit in PLATO Cannot Be Explained by Antiplatelet Properties of Ticagrelor Cardiology 2010;117:231–233 DOI: 10.1159/000322789
 59. Bonello L, Laine M, Kipson N, Mancini J, Helal O, Fromonot J, R. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol. 2014 Mar 11;63(9):872-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.067. Epub 2013 Nov 27. PubMed PMID: 24291273.
 60. Birnbaum Y, Birnbaum GD, Birnbaum I, Nylander S, Ye Y. Ticagrelor and Rosuvastatin Have Additive Cardioprotective Effects via Adenosine. Cardiovasc Drugs Ther. 2016 Dec;30(6):539-550. PubMed PMID: 27830382.

61. Aungraheeta R, Conibear A, Butler M, et al. Inverse agonism at the P2Y₁₂ receptor and ENT1 transporter blockade contribute to platelet inhibition by ticagrelor. *Blood* 2016;128:2717–28.
62. J.J. van Giezen, J. Sidaway, P. Graves, I. Kirk, J.A. Björkman Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 17 (2012), pp. 164-172
63. Eltzhig H, Faigle M, Knapp S, Karhausen J, Ibla J. et al.; Endothelial catabolism of extracellular adenosine during hypoxia: the role of surface adenosine deaminase and CD26 *Blood* 2006 108:1602-1610; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-001016>
64. Hack B, Witting PK, Rayner BS, Stocker R, Headrick JP. Oxidant stress and damage in post-ischemic mouse hearts: effects of adenosine. *Mol Cell Biochem*. 2006 Jul;287(1-2):165-75. Epub 2006 May 23. DOI:10.1007/s11010-005-9093-3
65. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosinemediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2503–9.
66. Claeys MJ, Vrints CJ, Bosmans JM, Conraads VM, Snoeck JP. Aminophylline inhibits adaptation to ischaemia during angioplasty: Role of adenosine in ischaemic preconditioning. *Eur Heart J* 1996;17:539-44
67. Mentzer RM Jr, Rahko PS, Molina-Viamonte V, Canver CC, Chopra PS, Love RB, et al. Safety, tolerance, and efficacy of adenosine as an additive to blood cardioplegia in humans during coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 1997;79:38-43.
68. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, DiCarli MF, Leeser MA, Browne KF, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1711–20.
69. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW, for the AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1775–80.
70. Desmet W, Bogaert J, Dubois C, Sinnaeve P, Adriaenssens T, Pappas C, et al. Highdose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32:867– 877. doi: 10.1093/eurheartj/ehq492.
71. Fokkema ML, Vlaar PJ, Vogelzang M, Gu YL, Kampinga MA, de Smet BJ, et al. Effect of high-dose intracoronary adenosine administration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:323–329. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.858977.109.858977.
72. Kloner RA. Current state of clinical translation of cardioprotective agents for acute myocardial infarction. *CircRes*.2013;113:451–463.doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300627.

73. Ozcan O, Erdal H, Yonden Z.; Biochemical Aspect of Oxidative Stress Related to Ischemia-Reperfusion Damage Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg 2015; 6(23): 27-33
Doi:10.17944/mkutfd.54113
74. Douzinas EE, Livaditi O, Tasoulis MK, Prigouris P, Bakos D, Goutas N, et al. Nitrosative and oxidative stresses contribute to post-ischemic liver injury following severe hemorrhagic shock: the role of hypoxemic resuscitation. PLoS ONE 2012;7:3.
75. P.Z. Gerczuk, R.A. Kloner An update on cardioprotection: a review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction size in clinical trials J Am Coll Cardiol, 59 (2012), pp. 969-978
76. Hausenloy D.J., Botker H.E., Condorelli G., et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology Cardiovasc Res, 98 (2013), pp. 7-27
77. Headrick JP, Lasley R.D. Adenosine receptors and reperfusion injury of the heart Handb Exp Pharmacol, 193 (2009), pp. 189-214
78. Tsai MJ, Ou SM, Shih CJ, Chao P, Wang LF. Association of prior antiplatelet agents with mortality in sepsis patients: a nationwide population-based cohort study. Intensive Care Med 2015;41:806–813. doi:10.1007/s00134-015-3760-y.
79. Akinosoglou K, Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: a glimpse into the future. Thromb Res. 2014;133:131–138. doi: 10.1016/j.thromres.2013.07.002.
80. Thomas MR, Outteridge SN, Ajjan RA, Phoenix F, Sangha GK, Faulkner RE. et al. Platelet P2Y₁₂ Inhibitors Reduce Systemic Inflammation and Its Prothrombotic Effects in an Experimental Human Model. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Dec;35(12):2562-70. Doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306528.
81. Storey RF, James SK, Siegbahn A, Varenhorst C, Held C, Ycas J, et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. Platelets. 2014;25(7):517-25. Doi: 10.3109/09537104.2013.842965.
82. Nanhwan MK, Ling S, Kodakandla M, Nylander S, Ye Y, Birnbaum Y. Et al. Chronic treatment with ticagrelor limits myocardial infarct size: An adenosine and cyclooxygenase-2-dependent effect. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34:2078-2085 doi:10.1161/ATVBAHA.114.304002
83. Yumei Ye, Gilad D. Birnbaum, Jose R. Perez-Polo, Manjyot K. Nanhwan et al. Ticagrelor Protects the Heart Against Reperfusion Injury and Improves Remodeling After Myocardial Infarction; Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2015;35:1805–1814 DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305655
84. Vilahur G., Gutiérrez M, Casani L, Varela L, Capdevila A. Pons-Lladó G., Protective Effects of Ticagrelor on Myocardial Injury After Infarction Circulation. 2016;134:1708–1719

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İlkin GULİYEV

Doğum Tarihi / Yeri : 12.09.1987 / Göyçay – Azerbaycan

Uyruğu : Azerbaycan

Medeni Durumu : Evli

Askerlik durumu : Muaf

Telefon: +90 5375412123

E-Posta Adresi : guliyevilkin@gmail.com

Yabancı Diller : İngilizce, Rusca

Tıpta Uzmanlık: Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2014 –

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
(İngilizce) -2011

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk kardiyoloji Derneği, Azerbaycan Kardiyoloji Derneği

Yayınlar:

Yiginer O, Dogan M, Gun I, Kutlu HT, Degirmencioglu G, Guliyev İl, Tokatli A, Kilicaslan F. ; The effects of supraphysiological estrogen levels on ventricular repolarization parameters ; Polish Heart Journal 2018 Feb, DOI: 10.5603/KP.a2018.0037

Çimen T, Sunman H, Efe TH, Erat M, Şahan HF, Algül E, Guliyev İ, Akyel A, Doğan M, Açıklık S, Yeter E. The relationship between 24-hour ambulatory blood pressure load and neutrophil-to-lymphocyte ratio Rev Port Cardiol. 2017 Feb;36(2):97-105. doi: 10.1016/j.repc.2016.07.009

34. Uluslararası TKD Kongresi Sözlü Olgu Bildiri Sunumu , Konuşmacı ; Vejetasyon embolisine bağlı akut inferior MI ; İlkin Guliyev, Ayşenur Özkaya İbiş, Nail Burak Özbeyaz, Mert Aker, Tolga Çimen, Murat Tulmaç

34. Uluslararası TKD Kongresi Poster Sunumu ; Koroner anjiyografinin katastrofik bir komplikasyonu: Femoral Arter Psödoanevrizma Ruptürü ; İlkin Guliyev, Haydar Başar Cengiz, Nail Burak Özbeyaz, Faruk Aydınılmaz, Mehmet Erat, Murat Tulmaç

34. Uluslararası TKD Kongresi Poster Sunumu ; Sağ koroner arterde psödostenoz: Sert gövdeli tele bağlı Akordeon Etkisi ; İlkin Guliyev, Faruk Aydınılmaz, Tolga Han Efe, Hüdaverdi Hocamguliyev, Murat Tulmaç

34. Uluslararası TKD Kongresi Poster Sunumu ; Sağ koroner arter vazospazmına bağlı gelişen Akut inferior MI ve AV tam blok ; İlkin Guliyev, Tolga Çimen, Muhammed Erzurum, Sadık Açıklık, Murat Tulmaç

34. Uluslararası TKD Kongresi Poster Sunumu ; Koroner anjiyografi sırasında saptanan pacemaker elektrod perforasyonu ; İlkin Guliyev, Faruk Aydınyılmaz, Nail Burak Özbeyaz, Tolga Çimen, Hamza Sunman, Murat Tulmaç

34. Uluslararası TKD Kongresi Poster Sunumu; Akut koroner sendromlu hastada ACE inhibitörüne bağlı gelişen anjiyoödem başarılı tedavisi ; İlkin Guliyev, Faruk Aydınyılmaz, Nail Burak Özbeyaz, Sinan İşcan, Murat Tulmaç

2018 EuroPCR Kongresi ,Paris, Fransa ; Sözlü Olgu Sunumu ,Konuşmacı ; The successful opening of CTO in right coronary artery requiring retrograde and antegrade techniques due to the distal calcific cap problem ; İlkin Guliyev , Sadık Açık

14. Uluslararası Kardiyolojide ve Kardiyovasküler Cerrahide Yenilikler Kongresi , Sözlü Bildiri Sunumu ,Konuşmacı ; Carney Complex: Myxoma With Multisystem Involvement ; İlkin Guliyev, Mehmet Doğan, Hilal Erken Pamukcu, Mert Aker, Murat Tulmaç, Sadık Açık

5. Kardiyobahar Kardiyoloji Güncelleme Kongresi ,Kıbrıs ,Poster Sunumu; Genç erkek hastada ilaç tedavisine dirençli hipertansiyonun kateter temelli başarılı tedavisi ; İlkin Guliyev, Tolga Çimen, MuratTulmaç, Sadık Açık

5. Kardiyobahar Kardiyoloji Güncelleme Kongresi, Kıbrıs ,Poster Sunumu; Dispne ile acile başvuran hastada saptanan mitral korda rüptürü ; İlkin Guliyev, Faruk Aydınyılmaz, Haydar Başar Cengiz,Hamza Sunman, Sadık Açık, Murat Tulmaç

5. Kardiyobahar Kardiyoloji Güncelleme Kongresi,Kıbrıs, ,Poster Sunumu; Kronik böbrek yetmezliği olan hastaya aynı seansda LMCA arter lezyonuna ve LAD arter kronik total oklüzyona perkutan koroner girişim ; İlkin Guliyev, Tolga Çimen, Hamza Sunman, Faruk Aydınyılmaz, Muhammed Erzurum, Murat Tulmaç, Sadık Açık

5. Kardiyobahar Kardiyoloji Güncelleme Kongresi,Kıbrıs ,Poster Sunumu; Atriyal fibrilasyon ‘a bağlı multipıl koroner emboli: Akut ST elevasyonu inferiolateral miyokard enfarktüsü ; İlkin Guliyev, Tolga Çimen, Engin Algül, Murat Tulmaç, Sadık Açık

8. Kronik Total Oklüzyon toplantısı,İstanbul, Sözlü Olgu Sunumu Konuşmacı ; The succesfull opening of chronic total occlusion in right coronary artery requiring retrograd and antegrad techniques due to the distal calcific cap problem Sadık Açık, İlkin Quliyev

33. Uluslararası TKD Kongresi Sözlü Olgu Bildiri Sunumu , Konuşmacı ;Carney Complex: Myxoma With Multisystem Involvement; İlkin Guliyev, Mehmet Doğan, Hilal Erken Pamukcu, Mert Aker, Sadık Açık ;

2. Multi-Level CTO Course Toplantısı ,Nice ,Fransa 2017 Konuşmacı ; The succesfull recanalisation of chronic total and long lesion occlusion of left coronary artery in a patient having multivessel coronary artery disease ; İlkin Guliyev , Sadık Açık

III. Güncel Kardiyoloji Pratiğinde Olgular ve Çözümleri Toplantısı / KIBRIS , Konuşmacı ; Carney Complex: Myxoma With Multisystem Involvement; İlkin Guliyev

33. Uluslararası TKD Kongresi Poster Sunumu : İnsidental olarak saptanan psödoanevrizma görünümlü dev asendan aorta anevrizması EKO ve BT bulguları ; İlkin Guliyev, Haluk Furkan Şahan, Hüdaverdi Hocamguliyev, Sadık Açık, Murat Tulmaç

33. Uluslararası TKD Kongresi Poster Sunumu ; The succesfull recanalisation of chronic total and long lesion occlusion of left coronary artery in a patient having multivessel coronary artery disease ; İlkin Guliyev, Tolga Çimen, Faruk Aydınılmaz, Hamza Sunman, Sadık Açikel

33. Uluslararası TKD Kongresi Sözlü Olgu Bildiri (Konuşmacı Faruk Aydınılmaz); Kronik tam tıkalı sağ koroner arter girişimi sırasında nadir görülen bir komplikasyon: Aortokoroner diseksiyon , Faruk Aydınılmaz, Hamza Sunman, İlkin Guliyev, Tolga Çimen, Sadık Açikel, Murat Tulmaç

33. Uluslararası TKD Kongresi Poster Sunumu ; The relationship between 24-hour ambulatory blood pressure load and neutrophil-to-lymphocyte ratio, Çimen T, Sunman H, Efe TH, Erat M, Şahan HF, Algül E, Guliyev İ, Akyel A, Doğan M, Açikel S, Yeter E

