

T.C

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**PRİMER PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM  
UYGULANAN AKUT KORONER SENDROMLU  
HASTALARDA İKİLİ ANTIPLATELET TEDAVİYE EK  
OLARAK BİR GLİKOPROTEİN IIB/III A İNHİBİTÖRÜ  
OLAN ABSİKSİMAB UYGULANMASININ KISA VE  
UZUN DÖNEM KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

TEZ ARAŞTIRMACISI

DR. ONUR ALTINKAYA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. Muhammet Hakan Taş

ERZURUM-2022



## ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Onur ALTINKAYA	Sınav tarihi: 22 / 12 / 2022
Anabilim Dalı : Kardiyoloji	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Muhammet Hakan TAŞ	
Tezin Konusu : " Primer perkütan koroner girişim uygulanan akut koroner sendromlu hastalarda ikili antiplatelet tedaviye ek olarak bir glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü olan absiksimab uygulanmasının kısa ve uzun dönem klinik sonuçlar üzerine etkileri"	
Tezin Niteliği : <input checked="" type="checkbox"/> Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: <input checked="" type="checkbox"/> Yüz yüze katılım sağlanarak <input type="checkbox"/> Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

### II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

Kabulüne

1. Tez Sınavı  Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2. Tez Sınavı  Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)

Oy birliği  Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

### III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız:

### IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Muhammed Hakan TAŞ	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Serdar SEVİMLİ	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Ednan BAYRAM	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	

## ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Onur ALTINKAYA' nın ‘‘Primer Perkütan Koroner Girişim Uygulanan Akut Koroner Sendromlu Hastalarda İkili Antiplatelet Tedaviye Ek Olarak Bir Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörü Olan Absiksimab Uygulanmasının Kısa Ve Uzun Dönem Klinik Sonuçlar Üzerine Etkileri’’ adlı çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 25.11.2021 tarih, 8 nolu toplantı 40 nolu karar ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 08.11.2021 tarih 10 sayılı oturum ve 73 nolu kararı ile tez çalışması olarak uygun görülmüş olup onaylanmıştır.



## İÇİNDEKİLER

ONAY .....	i
TABLolar LİSTESİ .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	v
KISALTMALAR .....	vi
TEŞEKKÜR .....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTARCT .....	x
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. ATEROSKLEROZ</b> .....	<b>3</b>
2.1.1. Aterosklerozun Epidemiyolojisi .....	3
2.1.2. Aterosklerozun Risk Faktörleri .....	4
2.1.3. Aterosklerozun Patogenezi .....	5
2.1.4. Aterosklerozun Klinik Sunumu .....	10
<b>2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI</b> .....	<b>10</b>
2.2.1. Kronik Koroner Sendrom .....	10
2.2.2. Akut Koroner Sendromlar .....	11
2.2.2.1 ST Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü (STYME) .....	14
2.2.2.2. ST Segment Yükselmez Miyokart Enfarktüsü (STYzME) ve Kararsız Anjina Pektoris (KAP) .....	19
2.2.2.3. Akut Koroner Sendrom Tedavisi .....	20
2.2.2.3.1 Reperfüzyon Tedavisi .....	20
2.2.2.3.1.1. Perkütan Koroner Girişim .....	20
2.2.2.3.1.2. Fibrinolitik tedavi .....	22
2.2.2.3.1.3. Koroner Arter Bypass Cerrahisi (KABG) .....	23
2.2.2.3.2 Farmakolojik Tedavi .....	23
2.2.2.3.2.1 Destekleyici Farmakolojik Tedavi .....	23
2.2.2.3.2.2 Antiplatelet tedavi .....	25
2.2.2.3.2.3 Antikoagulan Tedavi .....	31
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	<b>33</b>
3.1. ÇALIŞMANIN TÜRÜ .....	33
3.2. HASTA SEÇİMİ .....	33
3.3. MATERYAL METOT .....	33
3.3.1. VERİLERİN HAZIRLANMASI VE TANIMLAMALAR .....	33

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	35
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>36</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>49</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>



## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Aterosklerozun Risk Faktörleri .....	4
<b>Tablo 2.</b> Miyokart Enfarktüsünün Evrensel Tanımı .....	12
<b>Tablo 3.</b> Akut koroner hastalık tablosu dışı akut göğüs ağrısının farklı tanıları .....	15
<b>Tablo 4.</b> Killip sınıflaması .....	16
<b>Tablo 5.</b> P2Y12 Reseptör İnhibitörlerinin Kullanımı .....	28
<b>Tablo 6.</b> P2Y12 kullanımına göre çalışmanın bazal demografik verileri .....	37
<b>Tablo 7.</b> P2Y12 kullanımına göre çalışmanın laboratuvar verileri.....	37
<b>Tablo 8.</b> P2Y12 kullanımına göre çalışmanın klinik verileri.....	37
<b>Tablo 9.</b> Hastane içi klinik kanama durumlarına göre hastaların karşılaştırılması .....	38
<b>Tablo 10.</b> Hastane içi MKİO durumlarına göre hastaların karşılaştırılması .....	39
<b>Tablo 11.</b> 1 yıllık kanama durumlarına göre hastaların karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo 12.</b> 1 yıllık MKİO durumlarına göre hastaların karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo 13.</b> Hemogloblin düşüşüne ( $\geq 3$ g/ dL) göre hastaların karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 14.</b> Hastane İçi Hemogloblin $\geq 3$ g/dL Düşüş İzlenen Hastaların Binary Logistik Regresyon Analizi .....	43
<b>Tablo-15 :</b> 1 Yıllık Kanama Binary Logistik Regresyon Analizi.....	43
<b>Tablo-16 :</b> Hastane İçi Majör Kardiyak İstenmeyen Olaylar (MKİO) Binary Logistik Regresyon Analizi .....	43
<b>Tablo-17 :</b> 1 Yıllık Majör Kardiyak İstenmeyen Olaylar (MKİO) Binary Logistik Regresyon Analizi .....	43

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Küresel Ölüm Oramları .....	4
Şekil 2. Aterosklerozun Patogenezi .....	5
Şekil 3. LDL nin Oksidasyon Süreci .....	6
Şekil 4. Hücre İçi Lipid Birikimi .....	7
Şekil 5. Aterosklerotik Plaklar .....	9
Şekil 6. Miyokardiyal hasarı yorumlamak için bir model .....	14
Şekil 7. AKS Tanı Algoritması ve Triyajı.....	20
Şekil 8. STYzME tedavi stratejisinin seçimi ve başlangıç risk sınıflandırmasına göre zamanlaması .....	22



## KISALTMALAR

<b>AHA</b>	:Amerikan Kalp Cemiyeti
<b>AKS</b>	:Akut Koroner Sendrom
<b>AMI</b>	:Akut Miyokard Enfarktüsü
<b>ME</b>	:Miyokart Enfarktüsü
<b>ESC</b>	:Avrupa Kalp Cemiyeti
<b>İATT</b>	:İkili Anti Trombositler Tedavi
<b>KABG</b>	:Koroner Arter Bypass Greftleme
<b>KVH</b>	:Kardiyovasküler Hastalık
<b>KAH</b>	:Koroner Arter Hastalığı
<b>KAP</b>	:Kararsız Angina Pektoris
<b>HT</b>	:Hipertansiyon
<b>GFR</b>	:Glomerül Filtrasyon Hızı
<b>DM</b>	:Diyabetes Mellitus
<b>KY</b>	:Kalp Yetmezliği
<b>MKİO</b>	:Majör Kardiyak İstenemeyen Olaylar
<b>LDL</b>	:Düşük Dansite Lipoprotein
<b>HbA1c</b>	:Glikozile Hemoglobin
<b>HDL</b>	:Yüksek Dansite Lipoprotein
<b>TG</b>	:Trigliserid
<b>STYME</b>	:ST Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü
<b>DSÖ</b>	:Dünya Sağlık Örgütü
<b>LVEF</b>	:Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>STYzME</b>	:ST Segment Yükselmezli Miyokart Enfarktüsü
<b>WBC</b>	:Beyaz Küre Sayısı
<b>PLT</b>	:Platelet
<b>HGB</b>	:Hemoglobin
<b>PAH</b>	:Periferik Arter Hastalığı
<b>SVO</b>	:Serebrovasküler Olaylar
<b>UFH</b>	:Fraksiyone Olmayan Heparin
<b>DMAH</b>	:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
<b>ATP</b>	:Adenozin Trifosfat
<b>ADP</b>	:Adenozin Difosfat
<b>CRUSADE</b>	:Kararsız Anginalı Hastalarda Hızlı Risk Sınıflamasının Erken Uygulanmasının Olumsuz Olayları Baskılaması
<b>GRACE</b>	:Akut Koroner Olayların Global Kayıt Defteri

<b>PLATO</b>	:Trombosit İnhibisyonu ve Hasta Sonuçları Çalışması
<b>GPI</b>	:Glikoprotein IIB/IIIa inhibitörü
<b>PKG</b>	:Perkütan Koroner Girişim
<b>PPKG</b>	:Primer Perkütan Koroner Girişim
<b>TRITON</b>	:AHA Kılavuzlarının Miyokard Enfarktüsünde Prasugrel- Tromboliz ile Trombosit:
<b>TIMI -38</b>	İnhibisyonunu Optimize Ederek Terapötik Sonuçlarda İyileşmeyi Değerlendirme Çalışması
<b>TIMI</b>	:Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz Kanama
<b>EKG</b>	:Elektrokardiyografi
<b>MAKKE</b>	:Majör Kardiyak ve Serebrovasküler İstenemeyen Olaylar
<b>ACT</b>	:Aktive Koagülasyon Zamanı



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Fuat GÜNDOĞDU, Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU, Prof. Dr. Serdar SEVİMLİ, Prof. Dr. Ednan BAYRAM, Doç Dr. Gökhan CEYHUN, Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BİRDAL'a ve eğitimimin yanında tez sürecimde bana yardımcı ve destek olan değerli Prof Dr. Muhammet Hakan TAŞ ve Doç. Dr. Yavuzer KOZA hocama teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitim sürecimde güzel zamanlar geçirdiğim, birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji kliniği hemşire ve personeline, tezimin çeşitli aşamalarında yardım ve katkılarından dolayı değerli Dr. Emrah AKSAKAL, Dr. İbrahim SARAÇ, Dr. Mustafa ÖZKOÇ, Dr. Rauf MACİT, Dr. M. Cüneyt ŞEKER, Dr. Yunus GEYİK ve Dr. Abuzer OCAK' a teşekkürlerimi sunarım.

Bütün yaşamım ve eğitim boyunca yanımda olan, bu günlere gelmemde bana her konuda destek olan değerli anneme ve bir o kadar emeği olan teyzeme, hayat arkadaşım sevgili eşim Cemile ALTINKAYA ve kıymetlim oğlum M. Yuşa ALTINKAYA'ya sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur ALTINKAYA

## ÖZET

### PRİMER PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA İKİLİ ANTIPLATELET TEDAVİYE EK OLARAK BİR GLİKOPROTEİN IIB/IIIA İNHİBİTÖRÜ OLAN ABSİKSİMAB UYGULANMASININ KISA VE UZUN DÖNEM KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

**Amaç:** Çalışmamızda akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda farklı ikili antiplatelet tedavinin (İATT) absiksimab ile birlikte kullanılmasının kısa ve uzun dönem takiplerindeki major kardiyak istenmeyen olaylar (miyokart infarktüsü, inme, akut stent trombozu kardiyovasküler ölüm) ve kanama hadiselerinin klinik sonuçlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir.

**Metot:** Retrospektif olarak tasarladığımız bu çalışma, 2015-2021 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine AKS sebebiyle başvurup primer perkütan koroner girişim(PKG) yapılan ve İATT yüklemesi ve idamesine ek olarak (300 mg aspirin ardından 100 mg/gün + 600 mg klopidogrel ve ardından 75 mg/gün veya 180 mg tikagrelor ve ardından günde iki kez 90 mg veya 60 mg prasugrel, ardından 10 mg/gün) bir glikoprotein IIB/IIIA inhibitörü olan absiksimab(0.25 mg/kg bolus artı 12 saat boyunca 0.125 µg/kg/dk infüzyonu) uygulanan ardışık 852 AKS hastasından oluşmaktadır. Hastane içi klinik kanama olayları, hgb  $\geq$  3 g/dL düşüşü olan hastalar, hastane içi majör kardiyak istenmeyen olaylar (MKİO), 1 yıllık MKİO ve kanama komplikasyonları kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların 437 'sinde (%51.3) klopidogrel, 353'ünde (%41.4) tikagrelor, 62'sinde (%7.3) prasugrel tercih edilmişti. Hastane içi MKİO, hastane içi ölüm, 1 yıllık MKİO ve 1 yıllık ölüm klopidogrel verilen hasta grubunda tikagrelor verilen hastalara göre anlamlı olarak daha fazla izlendi. (Sırasıyla p=0.013 p=0.018 p<0.001, P=0.001). Lojistik regresyon analizinde potent P2Y12 inhibitörleri kolunda klopidogrelle göre 1 yıllık MKİO oranı daha düşüktü. (P=0.003). Klopidogrel tercih edilen hastalarda tikagrelor ve prasugrel tercih edilenlere göre ileri yaş ve kadın cinsiyet daha fazlaydı (sırasıyla p<0.001, p<0.001) Hastane içi ve 1 yıllık kanama gelişmesi konusunda klopidogrel ile daha potent P2Y12 inhibitörleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi (sırasıyla p=0.306, p=0.728). Regresyon analizinde de farklı P2Y12 inhibitörleri arasında kanama olayları ile herhangi bir ilişki saptanmadı (p=0.861). CRUSADE skoru, lojistik regresyon analizinde hastane içi kanama ve 1 yıllık kanama ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla p<0.001, p<0.001). Tikagrelor ve prasugrel ile kıyaslandığında, klopidogrel kullanılanlarda CRUSADE skoru daha yüksekti (p <0.001).

**Sonuç:** Çalışmamızda, PKG yapılan AKS hastalarında absiksimab ile potent P2Y12 inhibitörlerinin kombine kullanımında, klopidogrelle göre kanama gelişmesi konusunda anlamlı bir artışa sebep olmaksızın 1 yıllık MKİO'da düşüş izlenmiştir. Bu çalışma kanama riski değerlendirilerek potent P2Y12 inhibitörlerinin absiksimab ile güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir. Kanama gelişme riskini değerlendirmek için CRUSADE skoru kullanılması düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut koroner sendrom, P2Y12 inhibitörleri, GPI, Absiksimab, CRUSADE

## ABSTARCT

### THE SHORT AND LONG-TERM CLINICAL EFFECT OF ABCIXIMAB IN ADDITION TO P2Y12 INHIBITOR THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH PRIMARY PERCUTANEOUS INTERVENTION

**Objective:** In our study, we aimed to compare the clinical results of major adverse cardiac events (myocardial infarction, stroke, acute stent thrombosis, cardiovascular death) and bleeding events in short and long term follow up of the use of different DAPTs with absiksimab in patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Methods:** This retrospective study, between years 2015-2021, in Ataturk University Faculty of Medicine Cardiology Clinic, included 852 consecutive ACS patients who were given conventional dose of abciximab (0.25mg/kg bolus followed by an infusion of 0.125 µg/kg/min for 12 hours) in addition to DAPT (300 mg aspirin followed by 100 mg/day + 600 mg clopidogrel followed by 75 mg/day or 180 mg ticagrelor followed by 90 mg twice daily or 60 mg prasugrel followed by 10 mg/day). In hospital MACE and bleedings, 1-year MACE and bleeding complications were noted

**Results:** In 437 of the patients (51.3%) of the patients were preferred for clopidogrel, 353 (41.4%) Tikagrelor, and 62 (7.3%) were preferred. In hospital MACE, in hospital death, 1-year MACE and 1-year death which were observed more, significantly in patients with clopidogrels compared to ticagrelor (respectively  $p = 0.013$ ,  $p = 0.018$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ) In logistics regression analysis, 1-year MACE ratio was low in patients with potent P2Y12 inhibitors compared to clopidogrel ( $P = 0.003$ ). Compared to ticagrelor/prasugrel; old age and female gender were more in patients with clopidogrel. ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). No significant difference was observed between clopidogrel and potent P2Y12 inhibitors for the development of internal and 1 year of bleeding (respectively  $p = 0.306$ ,  $p = 0.728$ ). In the regression analysis, any relationship was not observed with bleeding events between different P2Y12 inhbiters ( $p = 0.861$ ). The CRUSADE score was found to related in hospital bleeding and 1-year bleeding in logistics regression analysis (respectively  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) Compared to ticagrelor and prasugel, the CRUSADE score was higher in patients with clopidogrel ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** In our study is with abciximab combined use of the potent P2Y12 inhibitors compared to clopidogrel; we observed a decrease in annual MACE without a significant increase in bleeding development in ACS patients treated interventionally. This study suggests that potent P2Y12 inhibitors can be used safely with abciximab by evaluating the risk of bleeding. Crusade score can be considered to assess the risk of bleeding development.

**Key Words:** Acute coronary syndrome, P2Y12 inhibitors, bleeding, GPI, absiksimab, CRUSADE

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de en sık ölüm sebebidir. Ülkemizdeki Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının son verilerine göre 3,5 milyon koroner arter hastası bulunmakta ve her yıl buna bağlı olarak 210.000 kişi hayatını kaybetmektedir (1).

Akut koroner sendrom (AKS) terimi kararsız anjina pektoris (KAP), ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (STYzME) ve ST segment yükselmeli miyokard infarktüsünü (STYME) içerir (2). Akut miyokard enfarktüsü (AMI), koroner arterdeki kan akışının aniden kesilmesiyle miyokard iskemisine ve sonunda nekroza neden olan klinik bir durumdur. En yaygın olarak, buna koroner ateroskleroz sebep olur. Bu patofizyolojik süreçte önemli rol alan trombüs oluşumunu tetikleyen, söz konusu koroner arterin tam ya da kısmi tıkanmasına neden olan lipid yüklü bir aterom plağının yırtılması veya erozyonu ile başlayan trombosit aktivasyonu, trombin oluşumu ve trombüs gelişimidir (3).

Günümüzde AKS'un mortalitesini azaltan en önemli etkenler; risk sınıflandırmasındaki gelişmeler, erken müdahale, invaziv bir stratejinin daha yaygın kullanımı, gelişmiş yoğun bakım şartları, antiplatelet ajanlar ve antikoagülanlardaki gelişmelerin uygulamaya girmesi ve en önemlisi de perkütan koroner müdahale (veya fibrinoliz) yoluyla acil revaskülarizasyona öncelik veren sistemlerin uygulanmasıdır (4).

STYME olan hastalarda koroner kan akımını mümkün olan en kısa sürede sağlamak için perkutan koroner girişim (PKG) sırasında hızlı ve güçlü trombosit inhibisyonu önerilir (5). Antiplatelet ajanların kısa ve uzun dönem mortaliteyi azalttığına yönelik birçok çalışma vardır. Trombüs oluşumunun son basamağını trombosit agregasyonu oluşturmaktadır (6,7). Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri (GPI) bu basamağı inhibe ederek etki etmektedir. Bir glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü olan absiksimab; dolaşımdaki fibrinojen, fibronektin, von Willebrand faktörünün ve diğer adeziv proteinlerin aktive trombositler üzerindeki GPIIb/IIIa reseptör bölgelerine bağlanmasını önleyerek trombosit agregasyonunu inhibe eden ve PKG sırasında trombozu önlemek için kullanılan monoklonal bir anti-glikoprotein IIb/IIIa reseptör antikorudur (8,9).

GP IIb/IIIa reseptör antagonisti olan absiksimabın, perkutan koroner girişim (PKG) uygulanan iskemik kalp hastalığı tanılı hastalarda kullanıldığında kısa ve uzun dönem iskemik komplikasyon riskini azalttığına dair pek çok kanıt mevcuttur (10).

Absiksimab, PKG uygulanan AKS hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olup bu hastalarda komplikasyonların önlenmesi için önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Primer PKG uygulanan AKS'lu hastalar, Asetilsalisilik asit (ASA) ve P2Y12 inhibitörü kombinasyonu

tedavisi almalıdır. GPI'ler, klopidogrel ile kombinasyon halinde STYME'da klinik sonuçları iyileştirdiğine dair pek çok çalışma varken daha güçlü bir P2Y12 inhibitörü olan tikagrelor/prasugrel ek olarak GPI'nin etkinliği ve güvenliği tam olarak araştırılmamıştır. Prasugrel ve tikagrelor ile birlikte GPI kullanımına ilişkin veri ve çalışmalar sınırlıdır. Prasugrel ve tikagrelor gibi daha güçlü ve daha hızlı etkili P2Y12 inhibitörleri çağında, GPI'nin yararı ve daha da önemlisi güvenliği tartışılmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada 2015-2021 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine AKS sebebiyle başvurup primer PKG yapılan ve ikili antiplatelet tedavisi yüklemesi ve idamesine ek olarak bir GPI olan absiksimab uygulanan hastaların kısa ve uzun dönem takiplerinde yaşanan major istenmeyen kardiyak olaylar (miyokart infarktüsü, inme, akut stent trombozu , kardiyovaküler ölüm) ve kanama (minör ve majör kanama) hadiselerinin klinik sonuçlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

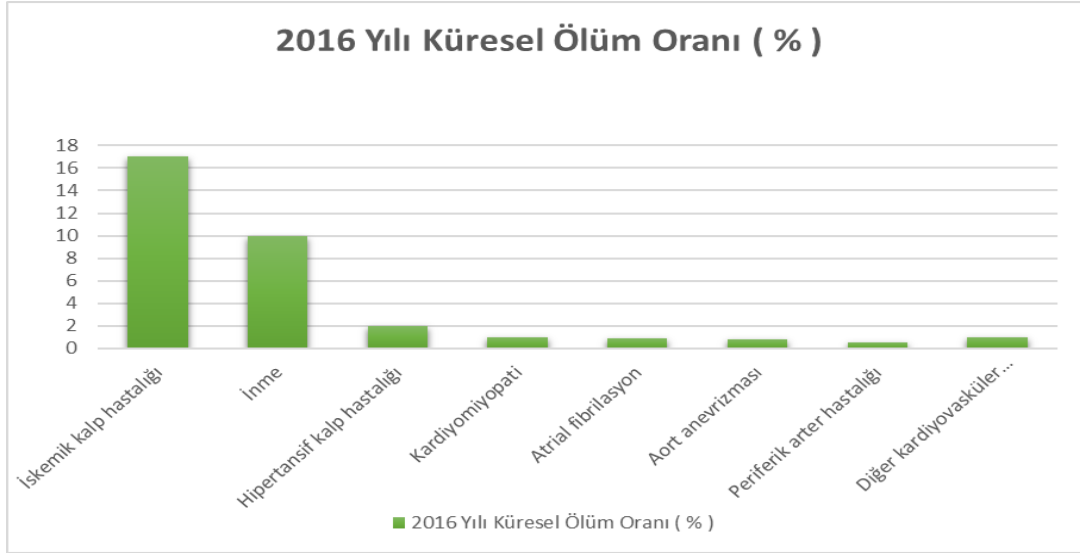
### 2.1. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıkların önde gelen nedenidir. Kronik bir arter hastalığı ve vasküler kaynaklı ölümün önemli bir nedeni olan aterosklerozun başlıca sebep olduğu klinik durumlar iskemik kalp hastalığı, iskemik inme ve periferik arter hastalığıdır (11).

Ateroskleroz hayatın erken evrelerinde yağlı çizgilenmeler ile başlayıp zamanla karakteristik aterom plağına ilerler, fakat ilerleme hızı oldukça değişkenlik gösterir. Ateroskleroz damar endotelinin, makrofaj/monosit, düz kas hücreleri, sitokinler ve bazı büyüme faktörlerinin yer aldığı kronik inflamatuvar bir süreçtir (12).

#### 2.1.1. Aterosklerozun Epidemiyolojisi

Günümüzde iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve inmeyi içeren kardiyovasküler hastalıklar topluca küresel olarak bir numaralı ölüm nedenini oluşturur (13,14). İskemik kalp hastalığı ve inme dünyada önde gelen iki ölüm nedenidir. 1950'lerden bu yana kardiyovasküler hastalıklar konusundaki ilerlemeler, hem erkek hem de kadınlarda kalp hastalığı ve felçten ölüm oranlarında çarpıcı düşümlere yol açsa da iskemik kalp hastalığı, dünya çapında erken yetişkin ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Küresel olarak, kardiyovasküler hastalık kaynaklı ölümlerin %75'inden fazlası düşük ve orta sosyoekonomik düzeydeki ülkelerde meydana gelmektedir. Yüksek gelirli bir ülke olan Birleşik Krallık'ta, 35-69 yaşındaki erkeklerde kardiyovasküler hastalık mortalitesi 1950'de %22'den 2010'da %6'ya düşmüştür. Ancak, Küresel Hastalık Yüğü 2010 araştırması, bu düşüşün düşük ve orta gelirli ülkelerde tutarlı bir şekilde meydana gelmediğini tahmin ediyor. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde artan obezite salgını kardiyovasküler hastalıklarda özel bir tehdit olmaya devam ediyor (15). 2016 yılında, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), özellikle gelişmekte olan ülkelerde tütün kullanımını ve diyetle tuz alımını azaltmak ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde KVH yönetimini güçlendirmek dahil olmak üzere risk faktörlerini azaltmak için nüfus düzeyinde müdahaleleri teşvik ederek KVH önleme ve kontrolüne yönelik çabaları artırmak yeni girişimlerde bulunmuştur. 2025 yılına kadar küresel KVH tehdidini azaltmak için yeni bir girişim olan Global Hearts'ı başlattı (16).



**Şekil 1.** Küresel Ölüm Oramları (16)

### 2.1.2. Aterosklerozun Risk Faktörleri

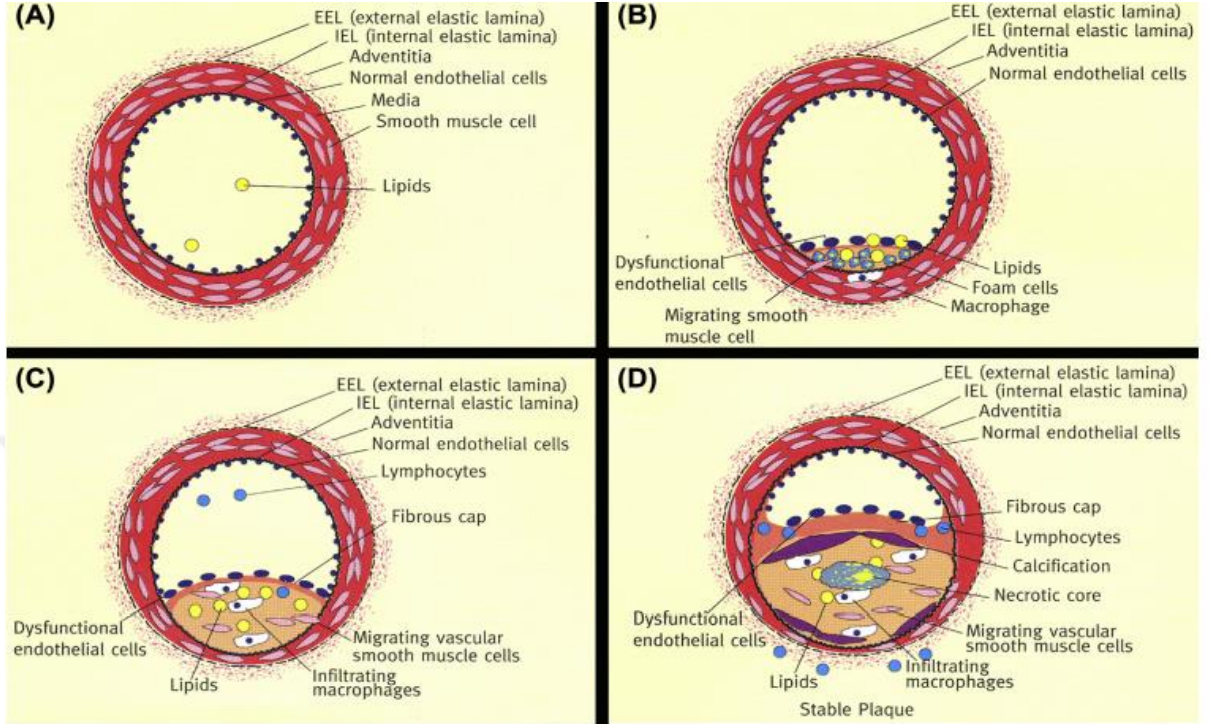
İnsanların çoğunluğunda aterosklerotik KVH için bir veya daha fazla risk faktörü mevcuttur. Kardiyovasküler olaylarının yüzde 90'ından fazlası en az bir risk faktörü olan kişilerde meydana gelir (17). Önde gelen beş değiştirilebilir risk faktörünün (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve obezite) kardiyovasküler kaynaklı ölümün büyük bir kısmından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (18).

**Tablo 1.** Aterosklerozun Risk Faktörleri (18)

MAJOR RİSK FAKTÖRLERİ		MINÖR RİSK FAKTÖRLERİ	YENİ RİSK FAKTÖRLERİ
<b>Değiştirilemeyen Faktörler</b>	<b>Değiştirilebilir Faktörler</b>		<i>Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler;</i>
Yaş	Dislipidemi , Hiperkolesterolemi, HDL kolesterol düşüklüğü	Hipertrigliseridemi	Fibrinojen, Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
Cinsiyet	Hipertansiyon	Fiziksel aktivite azlığı	Hiperhomosisteinemi
Aile Öyküsü	Diabetes Mellitus	Obezite	Lipoprotein (a) yüksekliği F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği
	Sigara	Stresli kişilik yapısı	<i>Enflamasyon göstergeleri;</i>
			C-Reaktif Protein IL-6 TNF-α

### 2.1.3. Aterosklerozun Patogenezi

Endotel disfonksiyonu, dislipidemi, inflamatuvar ve immünolojik faktörler, plak rüptürü ve sigara dahil olmak üzere birçok faktör aterosklerozun patogeneziye katkıda bulunur (Şekil.2).



Şekil 2. Aterosklerozun Patogenezi (73)

#### Aterosklerozun Oluşum Süreci

1. Endotelial Disfonksiyon
2. Ekstraselüler Lipit Birikimi
3. Lökosit Adezyonu ve Migrasyonu
4. Köpük Hücresinin Oluşumu
5. Düz Kas Hücresi Migrasyonu ve Proliferasyonu
6. Aterosklerotik Plak Oluşumu
7. Plak Komplikasyonları

(Plak rüptürü ve trombus, stenoz, kalsifikasyon, enfeksiyon, anevrizma)

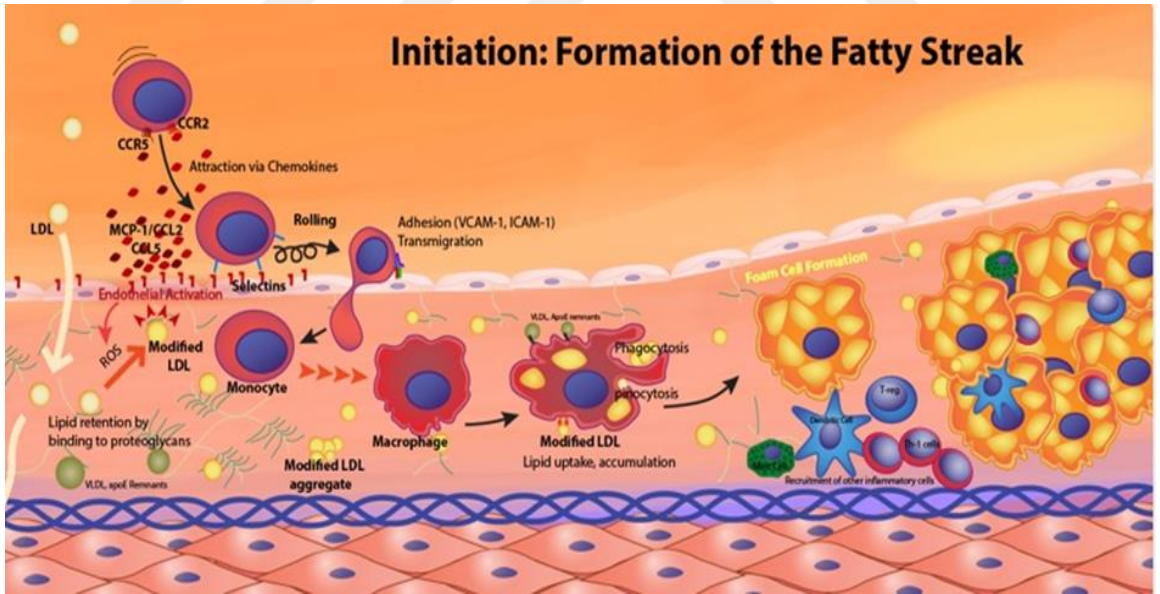
#### Endotel Disfonksiyonu

Endotel hasarı, aterosklerozun başlamasında ilk rolü oynar. Ross'un hasara yanıt hipotezine göre aterosklerotik süreci endotel disfonksiyonu başlatmaktadır (20). Mekanik, metabolik, toksik ve immünolojik faktörler endotelde fonksiyon bozukluğuna yol açarlar. Fizyolojik koşullar altında, arteriyel endotelinde, pıhtı oluşumunu önleyen ve trombolizi teşvik eden çok sayıda özellik mevcuttur.

Endotel yüzeyindeki trombomodulin ve heparan sülfat proteoglikanlar ve endotel hücreleri tarafından nitrik oksit ve prostasiklin üretimi, doku tipi plazminojen aktivatörünün ekspresyonu normal endotelial intimal tabakanın antikoagulan ve antitrombotik özelliklerine katkıda bulunur. Aterosklerotik risk faktörlerinin varlığında ve inflamatuvar aktivasyon ile ortaya çıkan endotel hasarı sonucu bu normal homeostatik özellikleri de bozularak endotel disfonksiyonu oluşur (21). Bu koşullar altında disfonksiyone endotel hücreleri prokoagulan hale gelip, antitrombotik yüzey özelliğini de kaybederken antiproliferatif özellik proliferatife bırakır aynı zamanda hasarlı endotel hücrelerinden adezyon molekülleri, sitokinler (IL-1, TNF- $\alpha$ ), kemokinler (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF) salınmaktadır (22).

### Hücre Dışı Lipit Birikimi ve LDL'nin Oksidasyonu

Hiperlipidemi ile birlikte tunika intimada kolesterol, doymuş yağ ve düşük dansiteli lipoproteinler birikmeye başlarlar. Burada lipoprotein partikülleri proteoglikanlara bağlanmakta ve intimada kalış süresi uzatmaktadır (23). İntimadaki LDL, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri ile okside olmaktadır. Oksidasyon sonucunda proinflamatuvar lipidler meydana gelir. Okside olmuş LDL tarafından kemokinler, sitokinler, adezyon molekülleri ve büyüme faktörlerinin salgılanması uyarılır. MCP-1 salınımını tetikleyerek ortama daha fazla monosit gelmesine neden olurlar (24). (Şekil.3)



Şekil 3. LDL nin Oksidasyon Süreci (24)

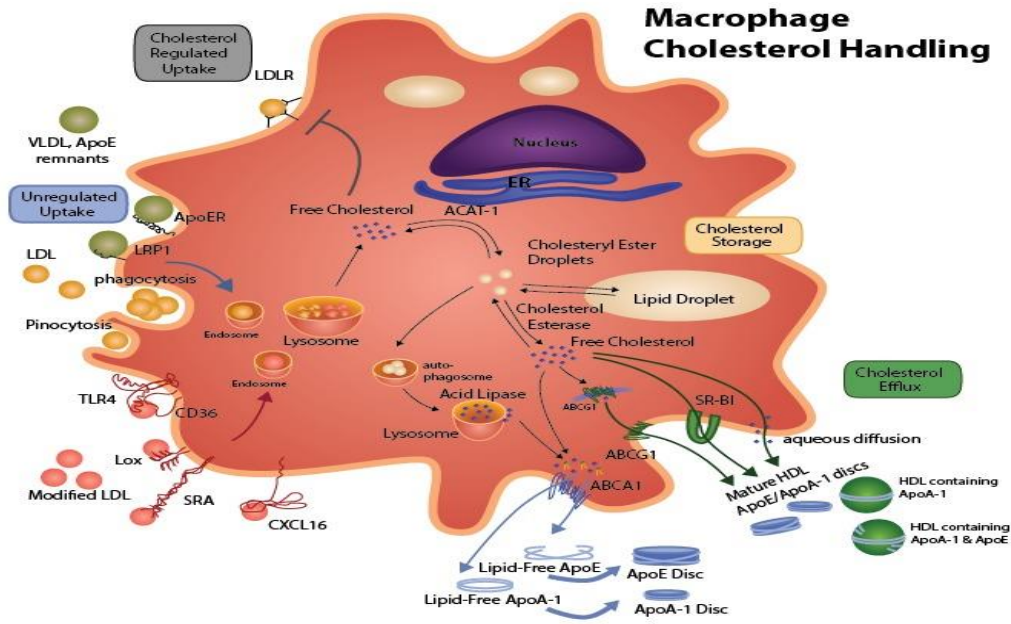
### Lökositlerin Bir Araya Toplanması

Sağlam endotel hücreleri lökositlerin adezyonuna direnç göstermektedir. Monositlerin ve T lenfositlerin adezyon işlemi endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerinin üretimi ile gerçekleşir. Adezyon moleküllerinin başında immünglobülin ailesinden olan VCAM-1, VCAM-2 ve lökosit

adezyon kategorisini de selektinler oluşturmaktadır. Okside LDL bu adezyon moleküllerinin endotelyumda ekspresyonunu uyararak endotelyal aktivasyonu sağlar. Adezyondan sonra lökositlerin intimal göçü için bir sinyal gerekmektedir. Bu sinyali kemokinler sağlar, okside olmuş LDL aracılığı ile endotel ve düz kas hücreleri tarafından salgılanan monositleri çeken protein olan MCP-1 salgılanır. Monositlerin intimal göçü MCP-1 ile sağlanmaktadır (25).

### Hücre İçi Lipit Birikimi ve Köpük Hücre Oluşumu

Okside lipoproteinlerin makrofajların içerisinde biriktirilmesiyle aterosklerozun temel hücresi olan köpük hücresi meydana gelir. Çöpçü reseptörler aracılığı ile makrofajlar okside LDL'yi büyük miktarda fagosite edebilmektedir. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ettikten sonra parçalayıp kolesterol esterleri şeklinde depolarlar. Makrofajın inflamatuvar yolları tetiklemesi de lezyon gelişiminde kritik bir olaydır. Köpük hücrelerine dönüşen makrofajlar, artan oksidatif stres, bozulmuş kolesterol akışı ve gelişmiş sitokin/kemokin sekresyonu sergiler, bu da daha fazla LDL oksidasyonuna, endotelyal hücre aktivasyonuna, monosit alımına ve köpük hücre oluşumuna yol açar (24). (Şekil.4)



Şekil 4. Hücre İçi Lipit Birikimi (24)

#### 2.1.3.1. Aterosklerotik Lezyonlar Yağlı Çizgilenme

Çok sayıda köpük hücresinin arterin tunika intimasında birikmesiyle yağlı çizgilenme meydana gelir. Yağlı çizgilenme hayatın erken dönemlerinde dahi gözlenebilen aterosklerotik bir lezyondur (26).

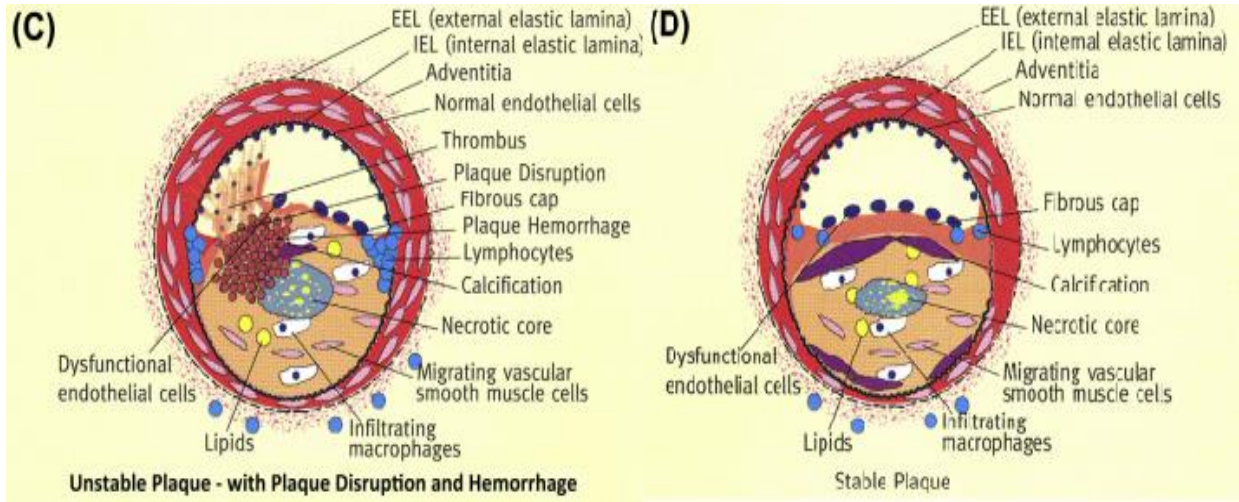
## **Fibröz Plak**

Fibröz plağın yapısında lipid çekirdek, düz kas hücreleri, makrofajlar, köpük hücreleri, T lenfositler ve ekstrasellüler matriks bulunur. Zamanla lezyonlardaki ekstrasellüler lipid artmaya devam eder. Ekstrasellüler lipidin çoğu köpük hücrelerinin apoptozisi ile beraber köpük hücrelerinde depolanan kolesterol esterlerinin açığa çıkması sonucu oluşur. Az bir miktarını ise lümeninden geçen lipoproteinler tarafından oluşturulur. Fibröz plakta lipid çekirdek etrafında metalloproteazları üreten makrofajlar bulunur. Olgunlaşan aterosklerotik plağın lipid çekirdeğinin üzerinde ise fibröz başlık bulunur. Fibröz başlık, büyüme faktörlerinin etkisiyle tunika medyadan, intimal alana gelerek orada bölünen düz kas hücreleri ve onların ürettiği ekstrasellüler matriks elamanlarından olan kollajen lifleri, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan oluşur. İlerlemiş aterosklerotik plağın büyük kısmı hücre dışı matriks tarafından meydana gelir. Ekstrasellüler matriksin birikimi matriks moleküllerinin biyosentezi ve yıkım dengesine bağlıdır. Düz kas hücreleri tarafından ekstrasellüler matriks üretimi devam ederken bir yandan da makrofajlar tarafından üretilen proteinazlar tarafından bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Fibröz plağı oluşturan düz kas hücreleri ve kollajen yapımını ve yıkımını azaltan faktörler matriks metalloproteinaz, interferon -gama gibi inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri plağın stabilitesini etkilemektedir (27).

## **Komplike Plaklar**

Komplike plaklar; lipid, inflamatuvar hücre ve fibröz dokuya ek olarak hematoma, hemoraji ya da trombus içeren plaklardır. Kararsız (unstable, vulnerable) plaklar yüksek yırtılma, zedelenme riskine sahiptir ve komplike olmaya aday plaklardır. Kararsız plaklar; fibröz kapsül ve tunika adventisyanın monosit-makrofaj, aktive T-lenfosit ve mast hücreleri inflamatuvar hücrelerce zengin olduğu geniş volümde, büyük lipid çekirdeği ve bu çekirdekte yüksek miktarda okside LDL, serbest kolesterol, kolesterol esterleri, azalmış düz kas ve kollajenden fakir, artmış neovaskülarizasyon ve artan çevresel stres ile karakterizedir. Kararsız plakların hasara en açık alanları, fibröz kapsülün damar duvarı ile kesiştiği yer olan omuz bölgeleridir. İnflamatuvar hücreler bu bölgelerde daha fazla bulunmaktadır. Aktive makrofajlardan salgılanan IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  ve T lenfositlerden salınan INF- $\gamma$  sinerjistik etki göstererek düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve azaltarak hücre dışı matriks azalmasına sebep olur. Lipid çekirdeğin etrafındaki makrofajlar tarafından salgılanan metalloproteinazlar (kollajenaz, elastaz) denilen enzimler fibröz kapsülün kollajen içerikli matriksini parçalar (24).

Onarım mekanizması bozulmuş olan fibröz kapsül zayıf düşerek çatlar. Prokoagulan maddeler ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşan çatlamış plakta trombus oluşumu tetiklenir. Plağın rüptüre olması için damar lümenini çok da fazla daraltmasına gerek yoktur ve önemli oranda darlığa sebep olmayan kararsız plaklarda rüptüre ya da tromboze olarak akut koroner sendroma sebep olurlar (28).



Şekil 5. Aterosklerotik Plaklar (73)

### Aterosklerotik Lezyonların Sınıflandırılması

Amerikan Kalp Cemiyeti Damar Lezyonları Topluluğu aterosklerotik lezyonun ilerleyiş safhalarını 8 tipe ayıran bir sınıflandırma oluşturmuştur.

- Tip 1 lezyon: bir miktar makrofaj köpük hücreleri ile karakterize olan az miktarda lipid birikiminin bulunduğu aterosklerotik lezyonların en erken dönemini yansıtır.
- Tip 2 lezyonlar: daha fazla sayıda makrofaj köpük hücreleri ve bunların kümelenmesiyle oluşan yağlı çizgiler şeklinde organize olmuşlardır. Bu lezyonlar az sayıda T-lenfosit, mast hücreleri ve düz kas hücreleri içermektedir.
- Tip 3 lezyon: patolojik olarak aterosklerotik plak ya da aterom plağı olarak da tanımlanan dönemi ifade eder. Tip 2 lezyondan ayırıcı özelliği ise hücre dışı lipid depozitlerinin varlığıdır.
- Tip 4 lezyonlar hücre dışı lipid miktarı burada daha da artmış olup lezyon genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını arttırmaktadır. Bu aşamada lümenin kendi gerçek yapısını korumak için arterde yeniden yapılanma oluşur fakat koroner anjiyografide normal görülebilir.
- Tip 5 lezyon, yoğun bağ doku artışının olduğu lipid çekirdeği çevreleyen fibröz dokudaki artış ile karakterizedir. Bunlar genellikle yeterince büyük olup bundan dolayı arter duvarında yeniden yapılanma gelişemediğinden lümeni daraltır ve bu daralma genellikle anjiyografi ile görüntülenebilir.
- Tip 6 lezyon, aterosklerotik lezyonların progresyonu ile tip 5 plaklarda gelişen fibröz dokudaki fissür, erozyon, ülserasyonlar ve plak yırtılması sonucu tromboz veya kanama ile komplike olan lezyonlardır. Akut miyokard infarktüsü ve kararsız anjina pektoris gibi akut koroner hadiseler çoğunlukla tip 6 lezyona bağlıdır.
- Tip 7 ve Tip 8 lezyonlarda çok az miktarda lipid bulunmaktadır.

Tip 7 lezyon ön planda yoğun kalsifikasyon barındıran lezyonlardır.

Tip 8 lezyonlar ise çoğu zaman tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşan ilerlemiş lezyonlardır. Tip 8 lezyonlar Tip 5 ve Tip 6 lezyonlara göre daha stabildir (19).

#### **2.1.4. Aterosklerozun Klinik Sunumu**

Ateroskleroz, birden fazla arteriyel yatağı etkileyebilen yaygın ve yavaş seyirli sistemik bir hastalıktır. Bu yavaş ilerleyiş sebebiyle, vakaların çoğu uzun süre asemptomatik kalır. Semptomlar oluştuğunda çoğu zaman lümeninde daralma ya da trombotik obstrüksiyon nedeniyle kan akışında azalma ile ilişkilidir. Aterosklerozun klinik belirtileri, akut veya kronik olabilmektedir ve tutulan bölgeye bağlı olarak büyük ölçüde belirtiler değişiklik gösterir. Örneğin serebral ve karotis arterlerinin tutulumu ile geçici iskemik atak, vasküler demans; renal arterin tutulumuyla renal arteriyel oklüzyon, renovasküler hipertansiyon; mezenterik arterlerin tutulumu ile akut ve kronik mezenterik iskemi, aortanın tutulumu ile aortik anevrizma, rüptür, diseksiyon; ekstremitelere ait arterlerin tutulumu ile akut ve kronik periferik arteriyel ekstremitte iskemisi, koroner arterlerde meydana gelmesi halinde de akut koroner sendromlar, kronik koroner sendromlar meydana gelmektedir (21).

### **2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI**

Koroner arter hastalığı dünyada ve ülkemizde en sık ölüm sebebi olan kardiyovasküler hastalık olarak bilinmektedir. Koroner arter hastalığına yol açan sebepler ateroskleroz ve beraberindeki trombojenik süreçtir (29). Ülkemizde ölümler sebeplerine göre incelendiğinde, 2019 yılında %36.8 ile kardiyovasküler sistem hastalıkları ilk sırada yer almıştır (30). Dinamik seyreden aterosklerotik süreç nedeniyle koroner arter hastalığı, kronik koroner sendrom veya akut koroner sendrom şeklinde karşımıza çıkabilmektedir.

#### **2.2.1. Kronik Koroner Sendrom**

Koroner arter hastalığı, tıkaçıcı vasıfta olsun ya da olmasın epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik plak yükünün artması ile karakterize bir süreç olup; yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedaviler ve invaziv tedavi yöntemleri ile değiştirilebilmektedir. Hastalık uzun süre stabil seyredebildiği gibi plak rüptürü ya da erozyonunun sebep olduğu akut aterotrombojenik bir hadiseyle unstabil bir hal alabilmektedir. Kronik koroner sendromlar her ne kadar klinik olarak sessiz seyrete de çoğu zaman ilerleyicidir (31).

Kronik koroner sendromlarda sık karşılaşılan klinik durumlar;

1. Koroner arter hastalığından şüphelenilen, stabil anjina semptomları ve/veya dispnesi olan hastalar,
2. Koroner arter hastalığından şüphelenilen, yeni başlangıçlı kalp yetmezliği veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğu izlenen hastalar,

3. AKS sonrası 1 yıldan az süre içerisinde veya yeni revaskularize edilmiş semptomatik ve asemptomatik olan hastalar,
4. Tanı veya revaskularizasyonu 1 yıldan uzun süre önce olan, semptomatik ve asemptomatik hastalar,
5. Şüpheli vasospastik ya da mikrovasküler hastalığı olan hastalar,
6. Tarama esnasında koroner arter hastalığı saptanıp fakat semptom tariflemeyen hastalar (31).

Bunların hepsi kronik koroner sendrom olarak adlandırılıp zamanla hastalığın gidişatı ve kliniği değişebilmektedir.

### **2.2.2.Akut Koroner Sendromlar**

Akut koroner sendrom (AKS) terimi, akut miyokart iskemisi ya da enfarktüsü tanısı konulan veyahut şüphelenilen klinik durumları tanımlamak için kullanılır. Akut koroner sendromlar temelde kararsız anjina pectoris, ST segment yükselmez miyokart enfarktüsü (STYzME) ve ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME) olmak üzere 3 grupta sınıflandırılır. Miyokart enfarktüsünün (ME) klinik tanımı, akut miyokart iskemisine ait kanıtların varlığında anormal kardiyak belirteçler ile saptanan akut miyokart hasarının varlığını belirtir. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC), Amerikan Kardiyoloji Birliği (AHA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ortak olarak miyokart enfarktüsünün evrensel tanımı 2018 yılında yapılmıştır (32).

### 2.2.2.1 Miyokart Enfarktüsünün Tanımı

**Tablo 2.** Miyokart Enfarktüsünün Evrensel Tanımı (32)

<p>Kardiyak biyobelirteçlerde (tercihen troponin), en az bir değer üst referans sınırının 99.persantili aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İskemi belirtileri;</li><li>• Yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni gelişen sol dal bloğu;</li><li>• patolojik Q dalgalarının gelişmesi;</li><li>• Yeni oluşmuş canlı miyokart dokusu kaybının veya yeni gelişen duvar hareket kusurunun görüntüleme bulgusu;</li><li>• Anjiyografi ya da otopsi ile intrakoronar trombusun tespiti</li></ul>
<p>Kan numunesi alınmadan veya kardiyak biyobelirteçler henüz yükselmeden gerçekleşen, miyokart iskemisini düşündürülen belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veyahut yeni gelişen sol dal bloğunun eşlik ettiği kardiyak ölüm varlığı</p>
<p>Miyokart iskemisi ile beraber kardiyak biyobelirteçlerde, en az bir değer üst referans sınırın 99.persantilini aşacak şekilde, yükselme ve/veya düşme eğiliminde olması durumunda, koroner anjiyografi veya otopside tespit edilen miyokart enfarktüsü ilişkili stent trombozu</p>

Miyokart enfarktüsü (ME), farklı tedavi yöntemlerinin uygulanabildiği klinik, patolojikve prognostik farklılıklara göre 5 ana gruba ayrılmıştır (32).

**1) Miyokart enfarktüsü tip 1;** koroner arter hastalığından kaynaklanan ve aterosklerotik plak rüptürü ya da erozyonu sonrasında oluşan klinik durumdur

Tip 1 Miyokard enfaktüsü için kriterler:

Üst referans sınırın 99.persentil üzerinde en az bir değerle ve aşağıdakilerden en az biriyle kardiyak troponin değerlerinde bir artış ve/veya düşüş tespit edilmesi:

- Akut miyokart iskemisinin belirtileri;
- Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri;
- Patolojik Q dalgalarının gelişimi;

- İskemik bir etyoloji ile uyumlu bir paternde yeni canlı miyokard kaybı ya da yeni gelişen segmenter duvar hareket kusurunun görüntüleme bulgusu varlığı;
- Koroner trombüsün anjiyografi veya otopsi dahil intrakoroner görüntülenme ile tanımlanması.

**2) Miyokart enfarktüsü tip 2;** oksijen arzı ile talebi arasındaki dengesizliğe bağlı oluşan ME durumdur. Bu hadise, azalmış miyokardiyal perfüzyona bağlı olabileceği gibi miyokardın artmış oksijen talebine bağlı olarak da gelişebilir. Bunun yanı sıra mikrovasküler koroner fonksiyon bozukluğu ya da aterosklerotik olmayan spontan koroner diseksiyon da bu başlıkta değerlendirilmektedir.

Tip 2 Miyokart enfarktüsü için kriterler:

Üst referans sınırın 99.persentil üzerinde en az bir değerle ve aşağıdakilerden en az biriyle kardiyak troponin değerlerinde bir artış ve/veya düşüş saptanması ve aşağıdakilerden en az birini gerektiren, miyokardiyal oksijen arzı ile talebi arasında akut koroner aterotromboz ile ilgili olmayan bir dengesizliğin kanıtı:

- Akut miyokart iskemisinin belirtileri;
- Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri;
- Patolojik Q dalgalarının gelişmesi;
- İskemik etyoloji ile uyumlu bir paternde yeni canlı miyokard kaybı ya da yeni gelişen segmenter duvar hareket kusuruna ait görüntüleme bulgusu varlığı

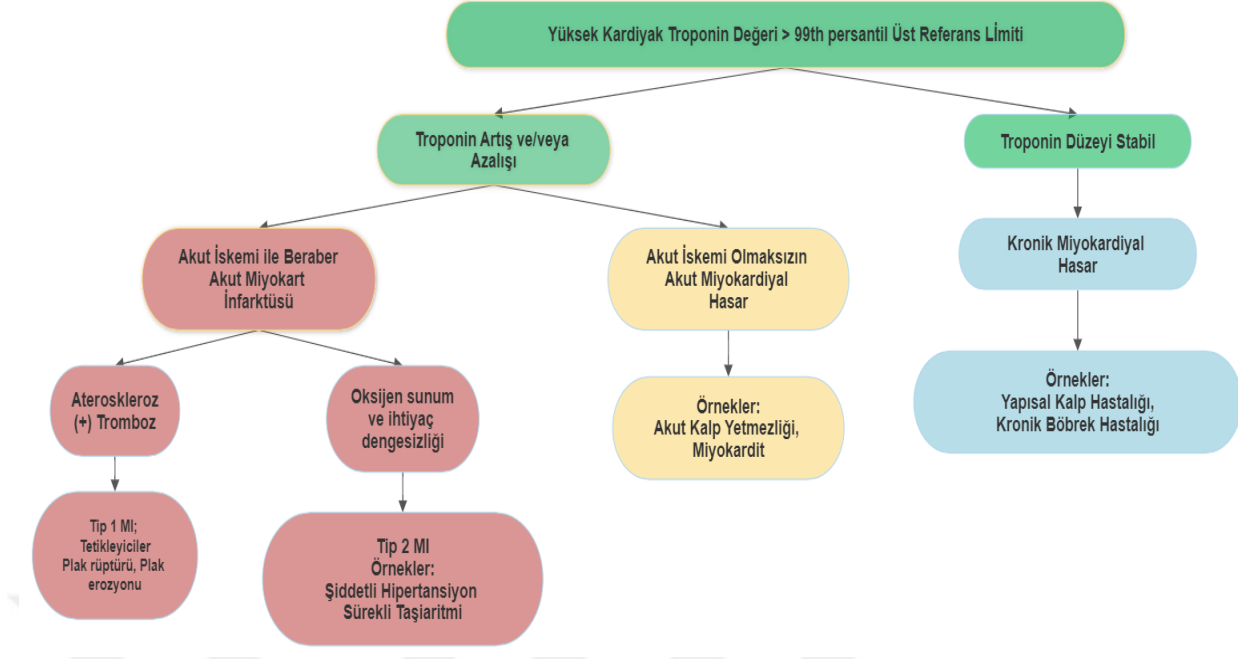
**3) Miyokart enfarktüsü tip 3;** yeni gelişen iskemik EKG değişikliği veya ventriküler fibrilasyonun (VF) bulunduğu ancak kardiyak biyobelirteç için numune alınamadan gerçekleşen miyokart iskemisine sekonder kardiyak ölüm durumudur.

**4) Miyokart enfarktüsü tip 4a;** KABG veyahut PKG'ye bağlı revaskülarizasyon esnasında geçici de olsa miyokart hasarı gerçekleşebilir. PKG sonrası işlem ilişkili miyokart enfarktüsü(ME) geliştirse tip 4a ME söz konusudur. Tanıda kardiyak biyobelirteç ve EKG değişikliği değerlendirilir.

**Miyokart enfarktüsü tip 4b;** tip 1 miyokart enfarktüsü için geçerli kriterler kullanılarak anjiyografi veya otopsiyle belgelenmiş olan stent trombozu durumudur.

**Miyokart enfarktüsü tip 4c;** stent içi restenoz ya da enfarkt alanında balon anjioplasti sonrasında restenoz kaynaklı oluşan klinik durumdur.

**5) Miyokart enfarktüsü tip 5;** koroner arter bypass greft (KABG) sonrası ilk 48 saatte izlenen ME durumudur (32).



Şekil 6. Miyokardiyal hasarı yorumlamak için bir model (32)

### 2.2.2.1 ST Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü (STYME)

#### Epidemiyolojisi

İskemik kalp hastalığı tüm dünyada meydana gelen ölümlerin en sık sebebidir. Avrupa'da, son yıllarda iskemik kalp hastalığına bağlı ölümlerde bir düşüş eğilimi izlenmiştir. İskemik kalp hastalığı, Avrupa'daki tüm ölümlerin %20'sinden ve yıllık yaklaşık 1,8 milyon ölümden sorumludur. Bununla beraber, Avrupa'daki ulusal kayıtlarda STYME hastalarının hastanede ölüm oranı %4 - 12 arasında değişmektedir. Bu hastaların 1 yıllık ölüm oranı yaklaşık %10 olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda göreceli olarak STYME insidansı azalma eğilimindeyken STYME insidansında artış söz konusudur. STYME yaşlılara göre gençlerde, kadınlara göre de erkeklerde daha fazla görülmektedir. Kadınlarda ilerleyen yaşlarda görülme sıklığında artmış olup 75 yaş üzeri bu hastaların büyük bir kısmını kadınlar oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda; reperfüzyon tedavisinin, primer perkütan koroner müdahalenin, modern antitrombotik tedavinin ve ikincil korunmanın kullanımına bağlı olarak STYME sonrası akut ve uzun dönemdeki ölümlerde azalma olduğunu tespit edilmiştir (33).

#### STYME Yaklaşım ve Yönetimi

STYME' nin yönetimi; tanı ve tedavisi de dahil olmak üzere ilk tıbbi temas ile birlikte başlar. STYME tanısı genellikle ısrarcı göğüs ağrısı gibi miyokard iskemisi ile uyumlu belirtiler ve 12 derivasyonlu EKG bulgularına dayanır (33).

## Anamnez

AKS'ların en yaygın semptomu iskemik göğüs ağrısıdır. Genellikle göğüs ağrısı 20 dakikadan daha uzun sürer ve istirahat ile geçmez. Nitrogliserin ile rahatlama miyokardiyal iskemi için tanısıl bir kriter olarak kullanılmamalıdır. Retrosternal yerleşimli, tüm göğse, kollara, alt çeneye, sırtta, epigastriuma yayılabilen baskı tarzında, yaygın, künt vasıfta, yanma şeklinde de olabilen ağrıdır. Hastaların bazıları nefes darlığı, bulantı, kusma, halsizlik yorgunluk, çarpıntı veya senkop gibi atipik semptomlarla da başvurumaktadırlar. (34) Acil servise akut göğüs ağrısı ile başvuran hastaların dağılımı %5-10 STYME, %15-20 STYZME, %10 kararsız anjina %15 diğer kardiyak durumlar ve %50 kalp dışı göğüs ağrısına sebep olan durumlardan oluşmaktadır (35).

**Tablo 3.** Akut koroner hastalık tablosu dışı akut göğüs ağrısının farklı tanıları (35)

<b>Kardiyak</b>	<b>Pulmoner</b>	<b>Vasküler</b>	<b>Gastrointestinal</b>	<b>Ortopedik</b>	<b>Diğer</b>
<b>Miyoperikardit</b>	Pulmoner emboli	Aort diseksiyonu	Özefajit, reflü veya spazm	Kas- iskelet bozuklukları	Anksiyete bozukluğu
<b>Kardiyomiyopati</b>	Pnömotoraks	Semptomatik aortik anevrizma	Peptik ülser, gastrit	Göğüs travması	Herpes zoster
<b>Taşiaritmiler</b>	Bronşit	İnme	Pankreatit	Kostokontrit	Anemi
<b>Akut kalp yetmezliği</b>	Pnömoni		Kolesistit	Servikal spinal patolojiler	
<b>Hipertansif kriz</b>	Plöretik ağrı				
<b>Takotsubo sendromu</b>					
<b>Koroner spasm</b>					
<b>Kardiyak travma</b>					
<b>Aort kapak darlığı</b>					

## Fizik Muayene

STYME hastaları genellikle sıkıntılı, kaygılı görünüme sahiptirler. Sempatik aktivitedeki artışa bağlı olarak soğuk terleme ve ciltte solukluk mevcuttur. Bazı hastalar huzursuzdur ve rahatlama için sürekli pozisyon değiştirerek elleriyle göğsüne bastırıp masaj yapma ihtiyacı duyabilirler. Kalp yetmezliği tablosu halinde de nefes darlığı, sırt üstü düz bir şekilde yatamama olabilir. Akciğer ödemi geliştirse pembe köpüklü balgam görülebilir. Kardiyojenik şoktaki hastaların genellikle derileri soğuk, soluk ve nemli görünümündedir. Serebral perfüzyonun derecesine bağlı olarak bilinci normal olabileceği gibi konfüzyon veya oryantasyon bozukluğu izlenebilir.

Kalp hızı altta yatan ritme ve ventriküler yetmezliğin derecesine bağlı olarak bradikardiden hızlı düzenli ya da düzensiz taşikardiye kadar değişkenlik gösterebilir. Başvuru esnasında taşikardi izlenen hastalar ölümcül komplikasyonlarla daha yakın ilişkilidir. Komplike olmayan STYME hastalarının çoğu normotansiftir. İlk saatlerde anksiyete, ajitasyon ve adrenerjik durum sebebiyle

hipertansif bir yanıt görülebilir. Masif enfarktüsli hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu nedeniyle hipotansiyon gelişebilir veyahut uygulanan morfin ve nitratlar ile hipotansiyon derinleşebilir. Kardiyojenik şoktaki hastaların sistolik kan basıncı 90mmhg'nın altındadır ve uç organ hipoperfüzyonuna ait kanıtlar vardır. Nekroz gelişen dokularda sitokin salınımı sebebiyle enfarktüstün sonra vücut ısısı yükselebilir ateş gelişebilir.

STYME sırasında solunum hızı endişe ve ağrı kaynaklı artabilir. Kalp yetersizliği gelişen hastalarda solunum hızı yetmezliğin şiddeti ile ilişkilidir. Bu hastalarda akciğer ödemi gelişmesi halinde solunum hızı artar ve dinleme bulgusu olarak da raller duyulabilir. STYME varlığında rallerin varlığı ve şiddetine dayanarak Thomas Killip tarafından yapılmış bir prognostik bir sınıflama mevcuttur. Bu sınıflandırma hala prognoz açısından faydalı olmaya devam etmektedir (36).

**Tablo 4.** Killip sınıflaması (37)

<b>Killip sınıflaması</b>	<b>Durum</b>	<b>Mortalite Hızı (%)</b>
<b>I</b>	Konjestif kalp yetersizliği bulgusu yok	5.1
<b>II</b>	Ral (+), boyun venöz dolgunluğu artmış veya üçüncü kalp sesi (+)	13.6
<b>III</b>	Pulmoner ödem	32.2
<b>IV</b>	Kardiyojenik şok	57.8

Sinüs ritmindeki STYME hastalarının büyük bir kısmında dördüncü kalp sesi (S4) mevcuttur. Ancak tanısal değeri sınırlıdır. Artmış ventriküler dolun basıncının eşlik ettiği ciddi sol ventriküler disfonksiyonu bulunan STYME hastalarında üçüncü kalp sesi (S3) duyulabilir. S3, en iyi sol lateral yatar pozisyondayken apekte saptanır. S3 aynı zamanda enfarktüse bağlı oluşan mitral yetersizlik veya ventriküler septal defekt durumlarında da tespit edilebilmektedir. Sağ ventriküler miyokart enfarktüsli hastalarda üfürüm sol sternum sınırı boyunca duyulabilir ve inspiryum ile şiddetlenir (36).

### **Elektrokardiyografi**

STYME şüphesi bulunan tüm hastalarda kısa süre içerisinde EKG izlemi yapılması önerilmektedir. EKG'si belirsiz veya Miyokat enfarktüsü klinik şüphesine ait yeterli bulguya sahip olmayan olgularda EKG'lerin tekrarı yapılmalı ve mümkünse önceki kayıtlar ile kıyaslanmalıdır.

### **ST segment yükselmesindeki EKG kriterleri:**

Ardışık en az iki derivasyonda ST segment yüksekliği;

- $V_2$ - $V_3$  derivasyonunda:  
40 yaş altı erkeklerde  $\geq 2.5$ mm, 40 yaş ve üzeri erkeklerde  $\geq 2$  mm,  
tüm yaşlardaki kadınlarda  $\geq 1.5$  mm ve/veya
- Diğer derivasyonlarda  $\geq 1$  mm (sol dal bloğu ya da sol ventriküler hipertrofi yokluğunda) olmasıdır

İnferior ME ile başvuran hastalarda, beraberinde sağ ventriküler ME saptamak için sağ göğüs derivasyonlar ( $V_3 R$  ve  $V_4 R$ ) göz önünde bulundurulmalıdır.  $V_1 -V_3$  derivasyonlarındaki ST segment çökmesine eşlik eden terminal T dalga pozitifliği ve  $V_7 -V_9$  derivasyonlarında 0.5 mm ya da üzeri ST segment yükselmesi posterior ME düşündürmelidir. EKG'deki Q dalgası reperfüzyon kararını değiştirmemelidir.

Acil müdahale ve tedavi gerektiren bazı olgularda EKG tanısı güç olabilmektedir.

### **Miyokard İskemisiyle Uyumlu Semptomları Olan Hastalarda Hızlı Primer PKG Gerektiren Atipik Elektrokardiyografik Durumlar**

- Dal Bloğu;

Dal bloğu varlığında STYME tanısı koymak zorlaşmaktadır.

Sol dal bloğu (LBBB) varlığında STYME tanısının doğrulanmasında kullanılan kriterler:

- Pozitif QRS kompleksi olan derivasyonlarda  $> 1$ mm aynı yönde ST segment yükselmesi,
- $V_1 -V_3$  derivasyonlarında  $> 1$ mm aynı yönde ST segment çökmesi,
- Negatif QRS kompleksli derivasyonlarda  $> 5$ mm ST segment yükselmesi

Sağ dal bloğu (RBBB) varlığında STYME tanısı koymak zordur ve prognozu kötüdür. İskemik semptomlarla beraber RBBB varlığında primer PKG düşünülmelidir.

- Ventriküler Pacing Ritmi;

Kalp pili ritmi ST segment değişikliklerinin değerlendirilmesi önleyebilmektedir. Sağ ventrikülden pace etmekte olan kalp pillerinde EKG'de sol dal bloğu görülmektedir. Kalp pili olan bu

hastalarda miyokart infarktüsü tanısı koyarken daha az özgül olmasına rağmen LBBB varlığında kullandığımız kriterler kullanılabilir.

- İzole Posterior Miyokart Enfarktüsü;

V 1 -V 3 derivasyonlarında 0.5 mm ya da üzeri izole ST segment çökmesi varlığı ve arka göğüs duvarındaki V 7 –V 9 derivasyonlarında 0.5 mm ya da üzeri ST segment yükselmesi varlığı (40 yaş altındaki erkeklerde 1 mm veya daha fazla) izole posterior MI tanısının doğrulanmasında önem taşımaktadır.

- Tanısal Olmayan EKG;

AKS'de hastaların bazılarında, ilk çekilen EKG ile tanı konulamayabilir. Bu gibi durumlarda, ST segmentinden önce gelebilecek hiper akut T dalgası varlığına bakılmalıdır. EKG'yi tekrarlamak ya da yeni gelişen ST segment değişikliklerini takip etmek bu aşamada önemlidir.

- Sol Ana Koroner Arter Tıkanıklığı veya Çoklu Damar Hastalığına Bağlı İskemi;

V1 ve /veya aVR derivasyonlarında ST segment yüksekliği ile beraber, sekiz veya daha fazla yüzeysel derivasyonda  $\geq 1$  mm ST segment çökmesi, özellikle de beraberinde hemodinamik kararsızlık bulunuyorsa sol ana koroner arter ya da onun eşdeğeri koroner arter tıkanıklığını veya ciddi üç damar iskemisini düşündürür (33).

### **Laboratuvar**

Kardiyak biyobelirteçlerden troponinler tanıyı belirleme ve riski sınıflandırmada önemli rol oynamaktadır. Troponin, kreatin kinaz (CK) veya izoenzimi CK MB ve miyogloblin gibi kalp enzimlerine göre daha özgül ve duyarlı bir belirteçtir. Kardiyak troponin yüksekliği miyokardiyal hücre hasarına işaret etmektedir. Klinik tablo miyokard iskemisi ile uyumluysa (EKG değişiklikleri, göğüs ağrısı veya yeni gelişen kalp duvar hareket bozukluğu) kardiyak troponin değerinin sağlıklı bireylerin 99. persentilinin üzerinde dinamik bir şekilde yükselmesi miyokart enfarktüsünün göstergesidir. CK MB, troponine göre daha hızlı yükselmekte olup miyokardiyal hasarın zamanlaması ve erken reinfarktüsün saptanması için katkı sağlar. Tanıdaki gecikmeyi önlemek amacıyla ve prognoz tayini için diğer biyobelirteçlerden daha yüksek duyarlılık ve tanısal doğruluğu nedeniyle yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hs-cTn) testlerinin kullanımı önerilir. Prognostik bilgi edinmek amacıyla brain natriüretik peptid (BNP) veya NT-proBNP plazma konsantrasyonlarının da ölçülmesi düşünülebilir (35).

## **Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi, invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri içerisinde yaygın ve hızlı biçimde kullanılabilirliği sebebiyle önemli bir görüntüleme tekniğidir. AKS hastalarında sol ventrikül fonksiyonu en değerli prognostik değişkenlerden olup, ekokardiyografi bu konuda kolay ve doğru bir şekilde değerlendirmeyi sağlar. İskemi esnasında saptanabilecek sol ventriküler bölgesel duvar hareket kusuru, sağ ventrikül fonksiyonları, kalp kapak fonksiyonları önemli bilgi sağlar. Bunu yanında, ayırıcı tanılar arasında aort diseksiyonu, hipertrofik kardiyomiyopati, aort darlığı, akciğer embolisi ve perikardiyal efüzyon da ekoakrdiyografi ile saptanabilir (35).

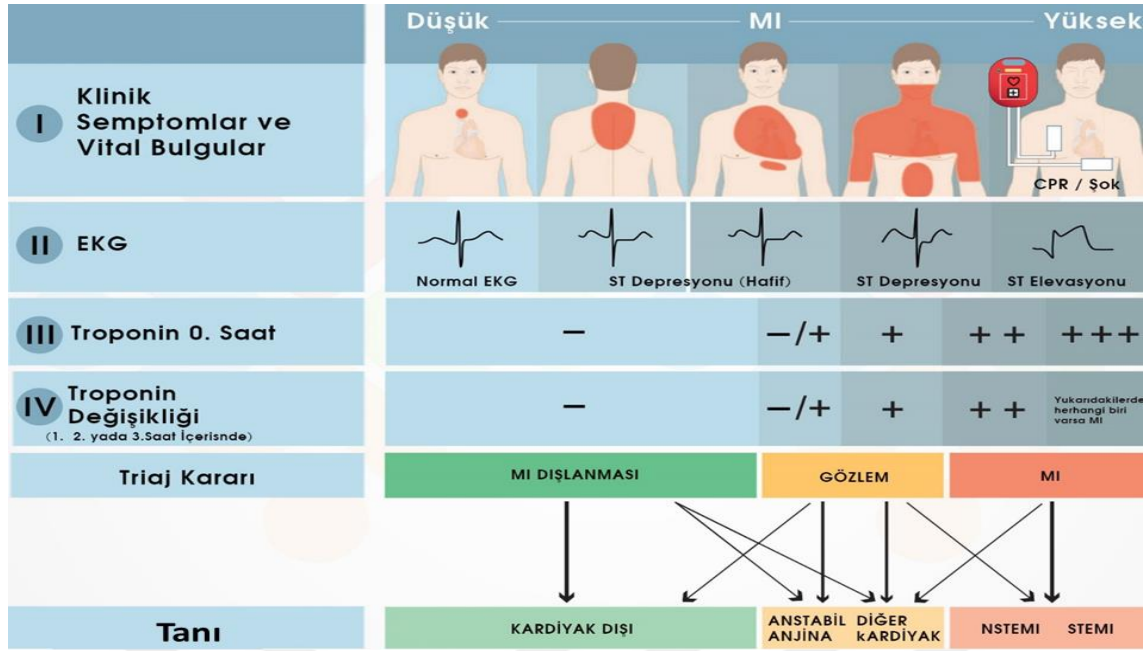
### **2.2.2.2. ST Segment Yükselmesiz Miyokart Enfarktüsü (STYzME) ve Kararsız Anjina Pektoris (KAP)**

AKS'yi, kronik koroner sendromlardan ayırmada birtakım özellikler yardımcı olmaktadır.

Bunlar;

- İstirahat halinde veya az miktarda eforla ani başlangıçlı semptomların varlığı; hemen tedavi edilmediği takdirde 10 dk'dan uzun sürmesi,
- Göğüste baskı, rahatsızlık hissi tarzında ya da şiddetli şekilde ağrı olması,
- Sıklaşan ve şiddeti giderek artan, uykudan uyandıran göğüs ağrısı varlığıdır.

EKG ve kardiyak biyokimyasal belirteçler akut koroner sendromlar arasında hastaların hangi gruba girdiğini saptamamıza yardımcı olur. Tipik semptomları olan ardışık iki EKG derivasyonunda sürekli (20 dk'dan uzun) ST segment yükselmesi olmaması ile birlikte kardiyak biyobelirteç artışına (>99. persentil üst referans limit) sahip hastalar ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü (STYzME) tanısı alırlar. Tipik semptomlara ek olarak seri kardiyak biyobelirteç takibi negatif sonuçlanan hastalar daha iyi prognoza sahip olan kararsız anjina pektoris (KAP) olarak sınıflandırılırlar (38). STYzME ve KAP 'de hastaların değerlendirilmesinde STYME'de olduğu gibi ağrının karakteristiği, hastanın hemodinamik durumu EKG ve kardiyak biyobelirteçler önem taşımaktadır.



Şekil 7. AKS Tanı Algoritması ve Triyajı

### 2.2.2.3. Akut Koroner Sendrom Tedavisi

#### 2.2.2.3.1 Reperfüzyon Tedavisi

Miyokart enfarktüsünde uygulanan revaskülarizasyon hastayı tedavi ederek semptomları giderir, hastanedeki kalış süresini kısaltarak prognozu iyileştirir. Miyokardiyal revaskülarizasyonun endikasyonları, zamanlaması ve tercih edilen yaklaşım şekli (PKG veya KABG) hastanın durumu, risk faktörleri, eşlik eden diğer hastalıkların varlığı ve koroner anjiyografi ile saptanmış lezyonların şiddet ve yaygınlık derecesine bağlıdır. Koroner anjiyografi ile miyokart iskemisinin sorumlu bir lezyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığı açığa kavuşturulur. Sorumlu lezyon varlığında aynı işlem sırasında PKG ile ya da lezyon morfolojisi ve hasta risk profiline göre KABG ile tedavi edilir. İkinci olarak sorumlu lezyonun dışlanması göğüs ağrısının ya da miyokart hasarının nedenini gösteren bir dizi tanısal araştırmanın da yolunu açar. Tedavi kararı verirken invaziv koroner anjiyografi işlemi ile ilgili komplikasyonlar açısından belirli bir risk taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır (35).

##### 2.2.2.3.1.1. Perkütan Koroner Girişim

Miyokart infarktüsü ile uyumlu klinik tablosu bulunan hastalarda primer perkütan koroner girişim sağkalımı ve iyileşmeyi arttırmaktadır. İskemik semptomları 12 saatten uzun süren hastalar için devam eden iskeminin EKG kanıtı, devam eden ya da tekrarlayan ağrı ve kalp yetersizliği belirti ve bulguları, şok ya da malign aritmi durumları olması halinde PPKG uygulanması hakkında genel bir fikir birliği bulunmaktadır. Semptomlar başladıktan 12 saat sonrasında süregelen iskeminin klinik ve veya elektrokardiyografik kanıtının olmaması durumunda PKG'nin faydalı olduğu ile ilgili bir uzlaşma bulunmamaktadır (33).

PKG planlanan akut koroner sendromlu hastalarda radyal yaklaşım femoral yaklaşıma göre ölüm riskini, vasküler komplikasyonları ve kanama riskini azaltması bakımından tercih edilmektedir. PKG planlanan hastalarda ilaç kaplı stentler restenozu, ME veya akut stent trombozunu önleme açısından çıplak metal stentlerin yerine tercih edilmektedir (39).

### **STYME için PKG Stratejisinin Zamanlaması**

12 saatten uzun süren iskemi semptomları ve ısrarcı ST segment yüksekliği olan tüm hastalarda reperfüzyon endikasyonu mevcuttur. Bu zaman dilimi içerisinde fibrinoliz yerine primer PKG önerilir. STYME tanısından sonra zamanında primer PKG yapılamıyorsa, kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda semptom başlangıcından itibaren 12 saat içinde fibrinolitik tedavi önerilir. PKG, başarılı bir fibrinolizden 2-24 saat sonra yapılabilir. Geç başvuran (semptom başlangıcından itibaren 12-48 saat sonra) hastalarda rutin primer PKG düşünülmelidir. İskemik semptom ve kanıtların yokluğunda, semptomun başlangıcından 12 saat sonra gelen hastalarda PKG 'in de yararlı olup olmadığı konusunda ortak bir fikir yoktur. Bundan dolayı STYME başlangıcından 48 saatten sonra başvuran asemptomatik hastalarda enfarkt ilişkili artere yönelik rutin PKG endike değildir (33).

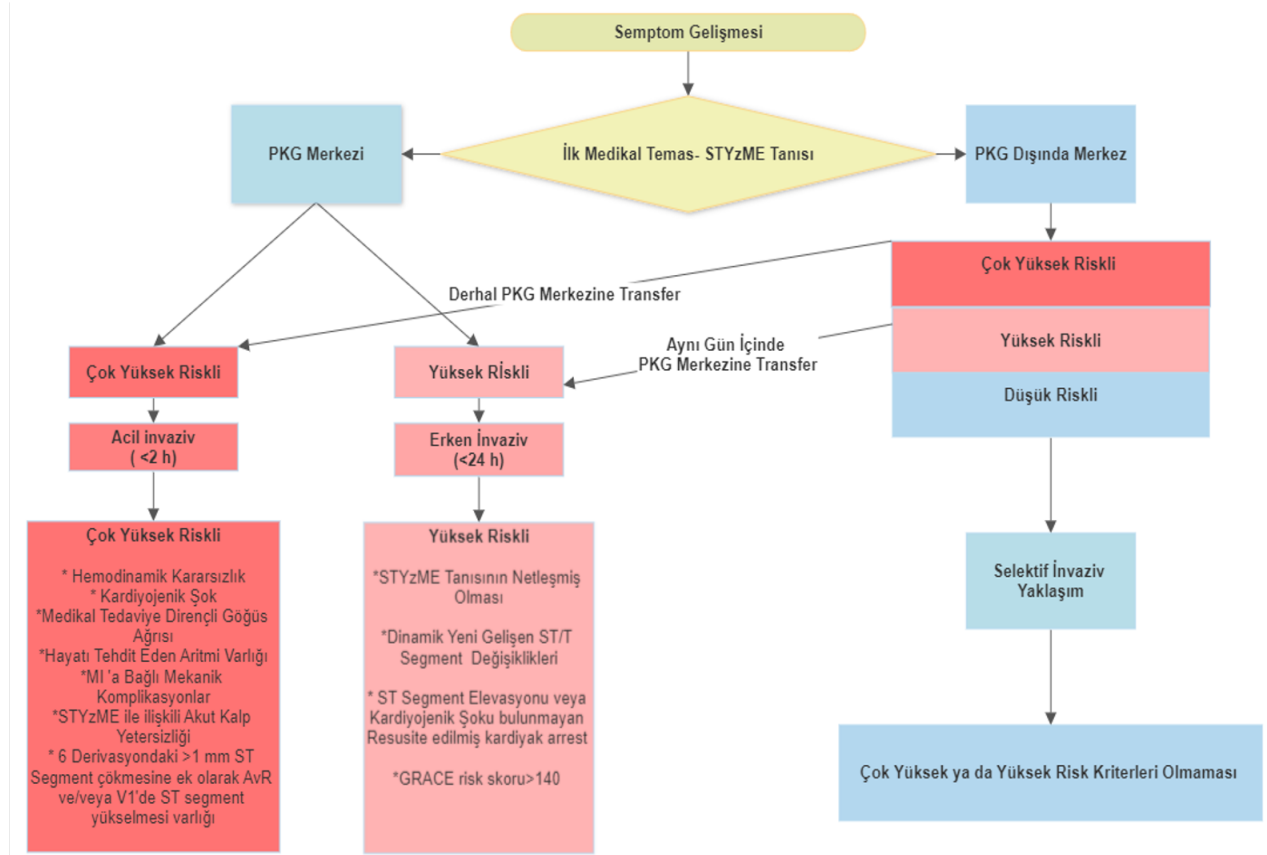
### **STYzME için PKG Stratejisinin Zamanlaması**

Tekrarlayan iskemik olaylar için yüksek riskli ve revaskülarizasyona uygun STYzME hastalarında, kardiyovasküler olayları ve buna bağlı sonuçları en aza indirmek için revaskülarizasyon yapmak amacıyla invaziv girişim önerilir. Revaskülarizasyona uygun olan kardiyojenik şoktaki, dirençli anjina veya hemodinamik ya da elektriksel instabilitesi olan çok yüksek riskli olarak nitelendirilen uygun STYzME hastalarında, sağkalım için acil invaziv koroner girişim (<2 saat içerisinde) önerilir. Başlangıçta stabil olan ancak klinik olaylar açısından yüksek riske sahip olan ST segment yükselmesiz AKS hastalarında, sonuçları iyileştirmek amacıyla erken invaziv girişim (<24 saat içinde), gecikmiş invaziv girişime tercih edilmelidir. Düşük riske sahip olduğu düşünülen STYzME hastalarında uygun iskemi testinden veya koroner BT anjiyografi ile obstrüktif KAH tespitinden sonra seçici invaziv strateji düşünülmelidir. Kardiyojenik şok ile başvuran STYzME hastalarında sorumlu lezyonlar dışındaki lezyonlar için aynı seansta rutin çok damar PKG yapılmamalıdır (35).

### **Risk Değerlendirmesi**

İskemi riski değerlendirilmesi: AKS ile başvuran hastaların yönetimini kolaylaştırmak için kılavuzlarda risk skorları önerilmektedir. Kısa ve orta vadeli iskemik olayları öngören birçok skor mevcut olmasına rağmen en yaygın şekilde GRACE ve TIMI risk skorları kullanılmaktadır. GRACE risk skoru hasta kabul ve hastaneden çıkışta riskin en doğru sınıflandırmasını sağlama konusunda iyi ayırt edici güce sahiptir (40).

Kanama riski değerlendirilmesi: ST yükselmesiz AKS 'de majör kanama yüksek mortalite ile ilişkilidir. CRUSADE skoru, ST yükselmesiz AKS'li çeşitli hasta popülasyonuna dayalı olarak kanama riskini değerlendirmek için geliştirildi ve daha sonra ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME) için doğrulandı. Koroner aniyografi yapılan hastalarda kanama riskini değerlendirmek için CRUSADE kanama skorunun kullanılması düşünülebilir (35,41).



Şekil 8. STYzME tedavi stratejisinin seçimi ve başlangıç risk sınıflandırmasına göre zamanlaması (35)

### 2.2.2.3.1.2. Fibrinolitik tedavi

Fibrinolitik tedavi, bilhassa primer PKG yapılamayan STYME hastaları için mühim bir reperfüzyon tedavi yöntemidir. STYME hastalarında primer PKG'nin, fibrinolitik tedaviye göre mortaliteyi iyileştirme konusunda üstün olduğu gösterilmiştir. Bu üstünlük, tedavideki gecikmelerin en aza indirilmesi halinde primer PKG'nin fibrinolitik tedaviye kıyasla ölüm, MI, inme ve majör kanamayı azaltmasından kaynaklanır. Bundan dolayı fibrinolitik tedavi sadece primer PKG'nin hemen yapılamayıp hastaneye başvuru esnasından PKG'ye kadar geçen sürenin >120 dakika olduğu koşullarda tercih edilmesi önerilmektedir. Fibrinolitik tedavi sonrası başarılı reperfüzyon sağlanmayan hastalarda yapılacak olan PKG, konservatif yaklaşım veya fibrinolitikğin tekrar yapılması ile kıyaslandığında kardiyovasküler olaylarda azalma sağlamaktadır (39).

### **2.2.2.3.1.3. Koroner Arter Bypass Cerrahisi (KABG)**

Başarısız PKG yapılan devam eden iskemi, hemodinamik bozulma ve geniş bir miyokard alanı risk altında olan hastalarda KABG düşünülmelidir. Mekanik komplikasyon (serbest duvar rüptürü, papiller kas rüptürüne sekonder mitral yetmezliği ya da ventriküler septal rüptür) gelişmiş ME hastalarında; mortaliteyi azaltmak sağkalımı arttırmak amacıyla yapılan cerrahi esnasında KABG uygulanması önerilmektedir. Bunun yanı sıra ciddi ana koroner hastalığı, çoklu damar hastalığı ile kompleks ya da yaygın KAH (örneğin SYNTAX skor > 33) nedeniyle revaskülarizasyon gereken hastalarda veya çoklu damar hastalığı olup, PKG ya da KABG operasyonuna uygun olabilen fakat ikili antiplatelet tedaviyi kullanamayacak hastalarda PKG yerine KABG tercih edilmesi önerilmektedir (39).

### **2.2.2.3.2 Farmakolojik Tedavi**

#### **2.2.2.3.2.1 Destekleyici Farmakolojik Tedavi**

ME ile başvuran hastalarada göğüs ağrısı ve aynı zamanda artmış semptomatik aktivasyonu azaltmak için intravenöz opioidler (morfin) en sık kullanılan analjeziklerdir. Bununla birlikte morfin kullanımının duyarlı kişilerde erken tedavi başarısızlığına yol açabilecek daha yavaş alım ve gecikmiş antiplatelet başlangıcı ile ilişkili olduğu akılda tutulmalıdır.

Solunum sıkıntısı bulunan veya oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>) <% 90 olan hipoksik hastalarda oksijen tedavisi gereklidir. Önceki çalışmalarda hiperoksinin bazı hastalarda miyokart hasarı artışına sebep olduğu düşünülmüştür. Bu sebeple SaO<sub>2</sub> > %90 olması halinde oksijen tedavisi gerek görülmemektedir (35).

### **Beta Blokerler**

Beta blokerler kan dolaşımındaki katekolaminlerin miyokart üzerine etkilerini bloke etmekte olup kan basıncını, kalp hızını ve kalbin kasılma kabiliyetini azaltarak miyokardiyal oksijen tüketimini azaltmaktadır (38). Beta adrenerjik blokaj, katekolaminlerin lipolitik etkilerinin antagonize ederek miyokardiyal oksijen tüketimini arttıran dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin seviyesini azalttığından beta blokerlerin bu metabolik etkileri de fayda sağlamaktadır (36). Akut ME hastalarına yönelik yapılmış olan klinik çalışmaların beta blokerlerin tekrar infarktüs gelişmesini, ventriküler aritmileri ve ölümü azalttığı gösterilmiştir. Akut veya şiddetli kalp yetmezliği, düşük kalp debisi, hipotansiyonu, Atrioventriküler blok, aktif bronkospazm veya kokain/ metamfetamin zehirlenmesinde beta blokerlerden kaçınılmalıdır (38).

### **Nitratlar**

Nitratların kardiyovasküler hastalıklardaki faydaları periferik ve koroner dolaşımdaki etkileriyle ilişkili olmaktadır. Nitratlar, miyokardın ön yükü ile sol ventrikül diyastol sonu hacimi azaltır. Miyokardın oksijen tüketimini azaltan venodilatör etkilere sahiptir. Bunun yanında, aterosklerotik

koroner arterleri de normal koroner arterleri de genişletmekte ve koroner kollateral dolaşımı arttırmaktadır. AKS'de hastaların semptomlarının tedavisinde ve ST çökmesinin düzelmesi açısından intravenöz (i.v.) nitratlar dil altı nitratlardan daha etkilidir. Yan etkileri meydana gelmedikçe (baş ağrısı ve hipotansiyon) yakınmalar (anjina ya da nefes darlığı) azalana kadar doz artışı yapılabilir. Uzun süreli nitrat tedavisi, uygulanan doz ve tedavinin süresi ile de ilintili olarak tolerans sorunu oluşturur. Müfrit vazodilatasyon ve kan basıncında ciddi seviyede düşüş riski sebebiyle fosfodiesteraz -5 inhibitörleri (tadalafil, vardenafil ya da sildenafil) kullanımı bulunanlara nitratlar verilmemelidir (42).

### **Kalsiyum Kanal Blokerleri**

Kalsiyum kanal blokerleri vazodilatatör etki göstermektedir. Bunun yanı sıra, kalsiyum kanal blokerlerinden bazıları (dihidropirin içermeyenler) atriyoventriküler ileti aracılığıyla kalp hızını direkt etkilemektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin değişik kimyasal yapılarda farklı farmakolojik etkilere sahip üç alt sınıfı var [dihidropiridinler (nifedipin gibi), benzodiyazepinler (diltiazem) ve feniletilaminler (verapamil gibi)]. Her birinin vazodilatasyona sebep olma miktarı, miyokart kasılmasını azaltma oranı ve atriyoventriküler iletiyi geciktirme dereceleri farklılık arz etmektedir. Dihidropiridin içermeyen ilaçlar (diltiazem, verapamil) atriyoventriküler bloğa neden olabilmektedir. Nifedipin ve amlodipin periferik arterlerde en fazla vazodilatasyona sebep olurken, en az vazodilatasyon diltiazemde olmaktadır. Nerdeyse hepsi eşit miktarda koroner vazodilatasyona sebep olmaktadır. Bundan dolayı kalsiyum kanal blokerleri vasospastik anjina pektoriste tercih edilmektedir. Verapamil de diltiazem de semptomların tedavisinde benzeri etkinlik sergilemektedir (42).

### **Lipid Düşürücü Tedavi**

Düşük yoğunluklu kolesterol (LDL) ve diğer kolesterolden zengin lipoptoteinlerin aterosklerotik süreçte oneli rol aldığı genetik, gözlemsel ve klinik çalışmalarla doğrulanmıştır. LDL kolesterolde küçük bir azalma bile yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda mutlak risk azalmasına dönüştürebilmektedir. Bu nedenle belirlenmiş LDL hedef kolesterol değerlerine ulaşmak için tolere edilen en yüksek doza kadar yüksek yoğunluklu statin verilmesi önerilmektedir. 70 yaş altı ve çok yüksek riskli kategorideki veya aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda LDL kolesterolü hedef değeri <1.4mmol/L (55 mg/dL) ve başlangıca göre %50 oranında azalma düşünülmelidir. 70 yaş altı ve yüksek riskli kategorideki hastalarda, LDL kolesterolü hedef değeri <1.8 mmol/L (70mg/dL) ve %50 oranında azalma düşünülmelidir. Bir statinin tolere edilen en yüksek dozu ile hedef LDL seviyesine ulaşamıyor ise tedaviye ezetimib eklenmesi önerilir. Bu kombinasyon tedavisine rağmen hedef değere ulaşamaması halinde de PCSK 9 inhibitörünün tedaviye dahil edilmesi düşünülebilir (43).

## **Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEi) ve Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri( ARB)**

ACE inhibitörü, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan (LVEF  $\leq$  40) veya kalp yetersizliği gelişen hastalarda kılavuzlarca önerilmektedir. STYME 'nin erken evresinde ACE inhibitörü kullanımı, 30. hafta mortalitesinde önemli oranda azalma ilişkili olduğu gösterilmiştir. ACE inhibitörünü tolere etmeyen hastalarda anjiyotensin II reseptör blokeri verilmesi düşünülmelidir (33).

### **Mineralokortikoid / Aldosteron Reseptörü Antagonistleri (MRA)**

ME sonrasında sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (LV EF  $\leq$  % 40) ve kalp yetersizliği gelişen hasta gruplarında mineralokortikoid reseptör antagonistinden oluşan tedavi önerilmektedir (33).

#### **2.2.2.3.2 Antiplatelet tedavi**

##### **Aspirin**

Aspirin (asetilsalisilik asit [ASA]), trombosit siklooksijenaz 1' i(COX-1) asetiller böylece bir trombosit aktivatörü olan tromboksan A'nın (TxA) sentezini ve salınımını bloker ederek trombosit agregasyonunun ve arteriyel trombüs oluşumunu azaltır. COX-1 'in ASA tarafından inhibisyonu geri döndürülemez olduğundan antiplatelet etkile0r trombosit ömrü boyunca yaklaşık 7-10 gün sürer. ASA, tüm akut ve kronik koroner arter hastalıklarında antiplatelet tedavinin temel taşıdır. Bu durumlarda olumsuz klinik olayları azaltmanın yanı sıra ikincil korumda da iskemik olay gelişme sıklığını azaltır (38).

Çalışmalar, aspirinin plaseboya kıyasla perkütan koroner anjiyoplasti yapılan hastalarda trombotik oklüzyonların neden olduğu periprosedürel ME'nu önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (44). ASA'nın kontrendikasyonları arasında belgelenmiş alerji (örneğin ASA'nın neden olduğu astım), nazal polipler, aktif kanama veya bilinen trombosit bozukluğu bulunmaktadır. ASA 'ya alerjisi olan hastalarda desensitizasyon yapılması veya klopidogrel, prasugrel, tikagrelor gibi bir ajan ile değiştirilmesi önerilir. Gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle ASA 'yı tolere edemeyen hastalarda ASA yerine klopidogrel kullanılabilir (38).

##### **P2Y12 Reseptör İnhibitörleri**

Akut koroner sendrom tedavisi artık hem ASA hem de P2Y reseptörünü bloke eden ve trombosit yüzeyine adenzin difosfat (ADP) bağlanmasını bloke eden bir P2Y inhibitöründen oluşan ikili antiplatelet (İATT) tedavisinden oluşmaktadır. P2Y inhibitörleri; geri dönüşsüz blokerler olan tiyenopiridinleri (klopidogrel, prasugrel) ve geri dönüşsüz siklopentiltiazolopirimidini(tikagrelor) ile adenzin trifosfat analogunu (kangrelor) içerir (38).

## **Klopidogrel**

Klopidogrel, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1998'de piyasaya sürülen ikinci nesil bir tienopiridindir. İnaktif bir ön ilaç olarak uygulanır ve yaklaşık %50'si P-glikoprotein tarafından gastrointestinal sistem yoluyla emilir. Ön ilaç, aktif bir metabolit üretmek için esas olarak 2C19 olmak üzere sitokrom (CYP) P450 enzimleri yoluyla hepatik dönüşüm gerektirir. Bu nedenle, klopidogrelle yanıt, CYP enzimlerini yarışmalı olarak inhibe eden ilaçların birlikte uygulanmasıyla azalabilir (45,46).

On yıldan fazla süredir ASA ile kombinasyon halinde kullanılan klopidogrel, çoğu kılavuzda tercih edilen oral antitrombotik ilaç kombinasyonuydu. CURE çalışmasında ASaya klopidogrel eklenmesi hem düşük hem yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler ölüm, MI, veya inmeyi %20 oranında azaltmıştır. Mevcut kılavuzlar tikagrelor veya prasugrel alamayan ST segment yükselmesiz MI hastalarında aspirine ek olarak klopidogrel önermektedir. Daha güçlü antiplatelet ilaçların (prasugrel, tikagrelor) geliştirilmesiyle kısmen klopidogrelin yerini almıştır ancak kanama riski çok yüksek olan hastalarda ve yeni ajanlara erişmekte zorluk çeken hastalarda, diğer ajanların kontrendike olan durumlarda hala sıklıkla kullanılmaktadır (38).

Prasugrel ve klopidogrelin etkinlik ve güvenliğinin karşılaştırıldığı TRITON-TIMI 38 çalışmasına AKS tanısıyla PKG yapılan hastalar randomize edilmiştir. Prasugrel grubunda klopidogrelle göre ölümcül olmayan ME, kardiyovasküler ölüm ve inme anlamlı şekilde az olduğu bildirilmiştir. TRITON-TIMI 38 çalışmasında prasugrelin klopidogrelle göre majör kanama oranı daha fazladır. Klopidogrelle tikagrelorun etkinlik ve güvenilirlikleri karşılaştırıldığı PLATO çalışmasında ise MI, inme veya vasküler nedenli ölüm oranı tikagrelorda daha az bildirilmiştir. PLATO çalışmasında koroner baypas ilişkisiz kanama oranı tikagrelor grubunda klopidogrelle kıyasla artmıştır (47).

Prasugrel ve tikagrelor; klopidogrel ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler nedenli ölüm, ME, inme ve stent trombozunu daha fazla azaltmaktadır. Fakat kanama riski klopidogrelle göre daha çok olan bu daha güçlü ajanlar, yaşlı hasta gruplarındakullanılırken daha dikkatli olunmalıdır (39).

## **Tikagrelor**

Tikagrelor, tienopiridinin türevi olmayan ADP reseptör blokeridir. Yaklaşık 12 saat yarı ömrü bulunmakta olup tienopiridinin türevi P2Y12 trombosit reseptör inhibitörlerinin aksine etkisi geriye dönüşlü bir inhibitördür. Hem ana ilaç hem de metaboliti aktif ve P2Y12 aracılı inhibisyonu prasugrelle benzer olup klopidogrelle göre daha hızlı etkiye sahiptir. Tikagrelorun yükleme dozu 180mg, idame dozu ise 90mg günde iki kez şeklindedir (38).

Klinik etkinliği ve güvenliği PLATO alışması ile kanıtlanmıştır. Tikagrelor, majör kanama da dahil olmak üzere kanamaya neden olabilir. PLATO çalışmasında, tikagrelor, prosedürle ilgili olmayan kanama oranının artmasıyla ilişkilendirilmiştir, ancak klopidogrel ile karşılaştırıldığında genel majör kanama oranında bir fark bulunmamıştır ve klopidogrele göre majör kanamayı arttırmadan mortalite avantajı sağlamıştır (48,49). EUCLID çalışmasında, tikagrelor alan hastalarla klopidogrel alan hastalar arasında kanama riski de benzerdi (50). ISAR-REACT 5 çalışmasında, tikagrelor alan hastalar ile prasugrel alan hastalar arasında majör kanama oranı açısından fark yoktu (51). THEO çalışmasında, aspirin ile kombinasyon halinde tikagrelor, akut iskemik inme veya geçici iskemik atağı olanlarda aspirin monoterapisine kıyasla artmış ciddi kanama ve intrakraniyal kanama riski ile ilişkilendirilmiştir (52).

### **Prasugrel**

Prasugrel, AKS hastalarında kullanılmak için endikasyonu bulunan seçici bir adenosin difosfat (ADP) P2Y12 reseptör antagonistidir. Klopidogrele kıyasla trombosit agregasyonunu daha çok ve daha kısa sürede engeller. Prasugrel'in, kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan ME ya da inmenin azaltılmasında klopidogrel'den daha etkili olduğu gösterilmiştir; fakat majör kanama riskinde klopidogrel ile kıyaslandığında bir artış mevcuttur (53).

TRITON-TIMI 38 alışması, PKG yapılan 13.608 AKS hastasında prasugrel ile klopidogrel'i karşılaştırmıştır. lmcl olmayan ME, kardiyovasküler ölüm veya inme prasugrel kullanılan hastalarda önemli ölçüde daha az sıklıkla meydana geldiği tespit edilmiştir. Ancak prasugrel ile hayatı tehdit eden kanama oranı da önemli ölçüde artmıştır. ISAR-REACT 5'te tikagrelor ile karşılaştırıldığında prasugrel ile iskemik olay riskinin daha düşük olduğuna yönelik bulgular saptanmıştır. Prasugrel ve tikagrelor, klopidogrel ile karşılaştırıldığında iskemik olayları azalttığı ve kanamayı arttırdığına dair sonuçlara varılmıştır (54).

### **Kangrelor**

Kangrelor, intravenöz olarak uygulanan ve geri dönüşümlü bir P2Y12 reseptör inhibisyonuna yol açan kısa etkili bir adenosin trifosfat (ATP) analogudur. Tikagrelor gibi, metabolik aktivasyon gerektirmeyen doğrudan etkili ilaçtır. Çok hızlı etki başlangıcı ile trombosit inhibisyonu sağlar. Bu sebepten hızlı platelet inhibisyonu gereken ve oral P2Y12 inhibitörü alamayacak acil cerrahi gibi durumlarda avantajlı rolü olabilmektedir (55).

**Tablo 5.** P2Y12 Reseptör İnhibitörlerinin Kullanımı (35)

	KLOPİDOGREL	PRASUGREL	TİKAGRELOR	KANGRELOR
İlaç sınıfı	Tiyenopiridin	Tiyenopiridin	Siklopentil-triazolopirimidin	Adenozin trifosfat analogu
P2Y12 reseptör blokajı	Geri dönüşümsüz	Geri dönüşümsüz	Geri dönüşümlü	Geri dönüşümlü
Biyoaktivasyon	Evet ( Ön ilaç)	Evet (Ön ilaç)	Hayır	Hayır
Uygulama yolu	Oral	Oral	Oral	İntravenöz
Yükleme dozu:	600 mg	60 mg	180 mg	30 mcg/kg i.v. bolus,
Günlük doz:	75 mg	10 mg	2* 90 mg	4 mg/kg/dk i.v infüzyon
Etki başlangıcı	2-6 saat	30 dk- 4 saat	30 dk- 2 saat	2 dk
Etki sonlanımı	3-10 gün	5-10 gün	3-4 gün	30-60 dk
Cerrahi öncesi kesme süresi	5 gün	7 gün	5 gün	Belli bir süre yok
Böbrek yetmezliği	Doz ayarı gerekmez	Doz ayarı gerekmez	Doz ayarı gerekmez	Doz ayarı gerekmez
Diyaliz veya CrCl<15ml/dk	Sınırlı veri	Sınırlı veri	Sınırlı veri	Sınırlı veri

### GPIIb/IIIa İnhibitörleri (GPI)

Glikoprotein Iİb/IIIa reseptörleri platelet agregasyonunda ve adezyonunda rol alır. GP Iİb/IIIa inhibitörleri platelet agregasyonundaki son ortak yolağı bloke ederek trombüs oluşumunu önler. (56)

PKG uygulanacak olan ve büyük trombüs yükü, yeniden koroner kan akımının olmaması ya dakoroner yavaş akım izlenen AKS hastalarında, işlem başarısını arttırmak için intravenöz glikoprotein Iİb/IIIa inhibitörlerinin kullanılması mantıklıdır. PKG yapılacak stabil iskemik kalp hastalığı olan hastalarda rutin intravenöz GPI kullanımı önerilmemektedir (39).

### Tirofiban

Tirofiban, trombosit agregasyonunda rol oynayan ana trombosit yüzey reseptörü olan GP Iİb/IIIa reseptörüne bağlanan fibrinojenin peptid yapıda olmayan bir antagonistidir. Trombosit agregasyon inhibisyonu, tirofiban infüzyonunun kesilmesini takiben geri dönüşümlüdür (57).

Tirofiban, AKS de hastalarda kurtarma tedavisi olarak önerilir. Bununla birlikte, tirofibanın enfarktüs boyutunu azalttığı ve majör olumsuz kardiyak ve serebrovasküler olayların (MAKKE) insidansını azalttığı gösterilmiştir (58).

## **Eptifibatid**

Eptifibatid, trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptörünü, fibrinojen için bağlanma bölgesini, von Willebrand faktörü ve diğer ligandları bloke eden siklik bir heptapeptiddir. Bu son ortak reseptörde bağlanmanın inhibisyonu, trombosit agregasyonunu geri dönüşümlü olarak bloke eder ve trombozu önler. PKG planlandığında yüksek riskli hastalarda (örneğin; önemli trombüs yükü) kullanım düşünülebilir (59).

## **Absiksimab**

Absiksimab, glikoprotein (GP) IIb/IIIa, vitronektin ve makrofaj adezyon ligandı (Mac-1) reseptörlerine bağlanarak trombosit agregasyonunu ve lökosit yapışmasını doza bağlı olarak inhibe eden bir antikor fragmanıdır.

Absiksimab, trombosit agregasyonunun inhibisyonuna ek olarak, heparin uygulamasından bağımsız olarak potansiyel olarak antitrombotik etkiler göstermiştir. Absiksimab, büyük olasılıkla hem GP IIb/IIIa hem de vitronektin reseptörlerinin blokajı yoluyla trombosit bağımlı trombin oluşumunu inhibe eder. Vitronektin reseptörlerinin blokajı, düz kas hücresi yapışmasını ve göçünü önler, böylece intimal proliferasyonu azaltır. Ayrıca, absiksimab aktive edilmiş Mac-1 reseptörlerini inhibe edebilir, böylece vasküler yaralanma bölgesinde monosit ve polimorfonükleer lökosit alımını azaltabilir.

Absiksimab, uygulandıktan sonra trombositlere hızla bağlanır ve başlangıç yarı ömrü >10 dakika olup ikinci faz yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır. Trombosit fonksiyonu genellikle 48 saat içinde düzelir; ancak trombosite bağlı absiksimab, trombosite bağlı durumda uygulamadan 15 gün veya daha uzun süre sonra hala saptanabilir.

Absiksimab (0.25 mg/kg bolus artı 12 saat boyunca 0.125 µg/kg/dk infüzyon), perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda aspirin ve heparine ek olarak araştırılmıştır. Büyük ve iyi tasarlanmış çalışmalar, absiksimabın akut iskemik komplikasyonları (ölüm, ME veya acil revaskülarizasyon) önlediğini göstermiştir

Absiksimab, stent yerleştirilmesi planlanan hastalarda randomize, çift kör, çok merkezli TARGET çalışmasında 30 günlük birleşik ölüm, ölümcül olmayan ME veya acil hedef damar revaskülarizasyonunun azaltılmasında tirofiban tedavisinden (10 µg/kg bolus sonra 18 ila 24 saat süreyle 0.15 µg/kg/dk IV infüzyon) 30 günde daha fazla etkinlik göstermiştir.

Absiksimab tedavisinin daha önce randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü EPILOG ve EPISTENT çalışmalarında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve revaskülarizasyon endikasyonu dahil olmak üzere bir dizi alt grupta tutarlı bir şekilde gözlemlenen plaseboya göre önemli ölçüde azaltılmış iskemik komplikasyon insidansı ile yararlı etkileri 1 yıla kadar sürdürülmüştür. EPISTENT'te daha kötü sağkalım önceki tip 1 diabetes mellitus, >70 yaş ve işlem sonrası TIMI derece 0 akışı ve konjestif

kalp yetmezliği ile ilişkiliydi. Bununla birlikte, absiksimab, ölüm, ME veya hedef damar revaskularizasyonunun birleşik son noktasını azaltarak etkinlik göstermiştir.

Beş randomize karşılaştırmalı çalışma (ADMIRAL, CADILLAC, STOPAMI, STOPAMI-2 ve ISAR-2), akut MI hastalarında stent yerleştirme ile kombinasyon halinde absiksimab kullanımını araştırmıştır. Hem STOPAMI hem de ADMIRAL çalışmaları, absiksimab artı stent uygulanan hastaların 30 günde fibrinolitik tedavi veya tek başına stent ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaltılmış bir bileşik son nokta gösterdiğini bildirmiştir. Absiksimab artı stent alan STOPAMI-2 hastalarında, absiksimab artı alteplaz alanlara göre daha yüksek bir miyokardiyal kurtarma indeksi göstermiştir. CADILLAC çalışmasının sonuçları, stent artı absiksimab, anjiyoplasti artı absiksimab ve tek başına stentin her birinin tek başına anjiyoplastiye kıyasla 30 günde önemli ölçüde daha iyi sonuçlara yol açtığını göstermektedir.

ADMIRAL çalışmasında, revaskularizasyonun hemen ardından absiksimab alan hastalarda kan akışı, plasebo alıcılarına göre daha yüksekti (TIMI derece 3 akış hastaların %95,1'ine karşı %86,7'sine;  $p=0,04$ ) ve 6 ayda (%94,3'e karşı %82,8) %).

Yapılan büyük, randomize, kör olmayan, çok merkezli çalışmalardan olan ASSENT-3 ve GUSTO-V 'da absiksimab ile azaltılmış doz tenekteplaz veya reteplaz ile kombinasyon halinde, tek başına tam doz fibrinolitik ilaca göre daha yüksek etkinlik göstermiştir.

Absiksimab (>9000 hasta) içeren büyük, randomize, plasebo kontrollü çalışmaların havuzlanmış analizi, 1 yılda plaseboya kıyasla mortalitede yaklaşık %30'luk bir azalma göstermiştir; mortalite de anjiyoplasti veya stentleme ile benzer ölçüde azaldı (her ikisi de yaklaşık %30). EPIC, EPILOG ve EPISTENT çalışmalarından elde edilen analizler, absiksimab ile genel tedavi yararının (30 günlük ve 6 aylık iskemik sonuçlarla belirtildiği gibi) cinsiyet veya sigara içme durumundan bağımsız olarak gözlemlendiğini göstermiştir. Yapılan büyük, randomize klinik çalışmalarda (ADMIRAL, GUSTO IV-ACS ve TARGET), standart bir absiksimab dozu ile majör kanama insidansı, plasebo ve tirofiban ile benzerdi. Ancak absiksimab infüzyonunun 48 saate uzatılması, GUSTO IV-ACS çalışmasının bir kolunda plaseboya göre majör kanama komplikasyonlarının insidansını önemli ölçüde artırdı (%1'e karşı %0,3). Minör kanama oranları, plaseboya (%2 ve %3.3) göre veya tirofiban (%2.8) göre anlamlı derecede daha yüksekti (%3-12.1).

Absiksimab ile tedavi edilen hastaların %2,4-7'sinde trombositopeni (trombosit sayısı  $<100 \times 10^9 /L$ ) gelişmiştir daha yüksek değer, GUSTO IV-ACS'de 48 saatlik absiksimab infüzyonu alan hastalarda kaydedilmiştir. Absiksimab alan hastaların %0.9-2'sinde, plasebo alıcılarının %0.04'ü ve %1.3'ünde ve tirofiban alanların %0.1'inde şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı  $< 50 \times 10^9 /L$ ) gözlenmiştir.

Absiksimabın önerilen dozaj ve uygulaması, bolus 0.25 mg/kg IV ve ardından 0.125 µg/kg/dk'lık sürekli IV infüzyonu (maksimum 10 µg/dk'ya kadar) 12 saat boyunca olacak şekildedir.

Absiksimab kullanımıyla ilişkili en yaygın yan etkiler kanama komplikasyonları ve trombositopenidir, ancak mevcut uygulama protokollerine bağlı kalınarak majör kanama riski sınırlandırılabilir. Absiksimab, kanama komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyan veya kanama komplikasyonlarının ciddi sonuçlara yol açabileceği hastalarda, IV dekstran gerektiren hastalarda ve ilaca karşı allerjisi olan hastalarda kontrendikedir. Uygulamadan önce hemostatik parametreler ölçülmelidir. Hemostazı etkileyen diğer ilaçları alan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Absiksimab ve heparin infüzyonu, kontrol edilemeyen ciddi kanama meydana gelirse veya acil cerrahi gerekiyorsa durdurulmalıdır. Kanama riskini azaltmak için, femoral arter girişim bölgesinin yakın takibi, düşük dozda, vücut ağırlığına göre ayarlanmış bir heparin rejimi kullanılması, arteriyel kılıfın erken çıkarılması ve dikkatli hasta yönetimi önerilir. Tedaviden önce ve tedavi sırasında trombosit sayıları izlenmelidir. Trombosit sayısı  $\geq$ %25 azalır ve  $<100 \times 10^9 /L$  düşerse, absiksimab kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

GP IIb/IIIa reseptör antagonisti absiksimab, aspirin ve heparin ile birlikte kullanıldığında, perkütan koroner girişim uygulanan iskemik kalp hastalığı olan hastalarda aspirin ve heparin ile birlikte kullanıldığında kısa ve uzun vadeli iskemik komplikasyon riskini azaltmada etkinlik göstermiştir. Yüksek riskli hastalar (diyabet hastalığı olanlar dahil) absiksimab tedavisinden özel fayda elde eder. Absiksimab, iskemik kalp hastalığı olan hastalarda komplikasyonların önlenmesi için önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir (60).

### **2.2.2.3.2.3 Antikoagülan Tedavi**

#### **Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)**

Düşük moleküler ağırlıklı Heparin formları (DMAH), unfraksiyone heparinden (UFH) daha kısa polisakkarit zincirlerle zenginleştirilerek daha öngörülebilir bir antikoagülan etkiye sahiptir. DMAH'ın UFH' e göre birtakım potansiyel avantajları mevcuttur. DMAH daha yüksek anti-Faktör Xa aktivitesi ile trombin oluşumunu daha etkili bir şekilde inhibe eder. UFH'den daha az heparin ilişkili trombositopeniye neden olur. Antikoagülasyon seviyesinin izlenmesi gerekli değildir. Plazma proteinlerine daha zayıf bağlanır bu yüzden daha tutarlı bir antikoagülan etkiye sahiptir. Yüksek ve tutarlı biyoyararlanımı, subkutan uygulanmasına müsaade etmektedir. Birkaç DMAH onaylanmış olmasına rağmen kanıtların ağırlığı AKS 'de enoksaparin seçimini desteklemektedir (38). Enoksaparin, UFH'a güvenli bir alternatiftir. Ancak, anjiyografi öncesi önden enoksaparin tedavisi almış olan ve ardından UFH'ye geçiş yapılanlarda kanamaya ait komplikasyonlar artış göstermektedir. Bundan dolayı, son 12 saat içerisinde enoksaparin almış hastalarda, kanama ihtimalini azaltmak açısından UFH kullanımından kaçınılmalıdır (39).

### **Fraksiyone Olmayan Heparin (UFH)**

Fraksiyone olmayan heparin (UFH), Faktör Xa ve trombin (Faktör IIa)'yı inhibe ederek pıhtılaşmayı önleyen farklı uzunluklardaki polisakkarit zincirlerinin bir karışımıdır. UFH, trombozun akut tedavisi ve önlenmesi için yaygın olarak kullanılan bir antikoagülan tedavidir (38). UFH uzun zamandır standart tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olan primer antikoagülandır. İskemik olayları azaltmak için PKG yapılacak hastalarda, intravenöz unfraksiyone heparin (UFH) uygulanması kılavuzlarda önerilmektedir (39).

### **Bivalüridin**

AKS'li PKG uygulanan hastalarda en yaygın olarak kullanılan direkt trombin inhibitörü olan bivalüridin trombine geri dönüşlü olarak bağlanır ve yaklaşık 25 dakikalık yarı ömre sahiptir(38). UFH kullanılması gereken PKG yapılacak olan ve heparinle ilişkili trombositopeni gelişmiş hastalarda, tromboza ait komplikasyonları engellemek üzere UFH yerine bivalirudin veya argatroban kullanılmalıdır. PKG yapılacak hastalarda, kanama ihtimalini azaltmak amacıyla UFH yerine bivalirudin tercih edilebilir (39).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. ÇALIŞMANIN TÜRÜ**

Tek merkezli ve retrospektif olarak dizayn ettiğimiz çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde AKS nedeniyle primer perkütan koroner girişim (PPKG) yapılmış olan 852 hastadan oluşmaktadır.

#### **3.2. HASTA SEÇİMİ**

Çalışmadaki hastalar 2015-2021 yılları arası Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran AKS tanısı ile PPKG yapılan hastalardan oluşmaktadır. 18- 85 yaş aralığındaki AKS sebebiyle PPKG yapılarak ikili antiplatelet tedavisi yüklemesi ve idamesine ek olarak bir glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü olan absiksimab uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Trombolitik tedavi alanlar, oral antikoagülan kullananlar, trombositopeni (<100.000 hücre/mcL), son 6 hafta içerisinde geçirilmiş majör cerrahi ve travma, aynı şekilde son 6 hafta içerisinde klinik önemi bulunan gastrointestinal ve genitoürüner kanama, son 2 yılda serebrovasküler kanama ve kaza öyküsü, ileri karaciğer ve böbrek hastalığı bulunanlar ve 18 yaş altı grup çalışma dışı bırakılmıştır.

#### **3.3. MATERYAL METOT**

##### **3.3.1. VERİLERİN HAZIRLANMASI VE TANIMLAMALAR**

Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra veriler, hastane bilgi yönetim sisteminden geriye doğru taranarak elde edildi. Hastalara ait anamnez (cinsiyet, yaş, sigara, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı , serebrovasküler hastalık öyküsü) fizik muayene bulguları (kalp hızı, kan basıncı), elektrokardiyografi (ST segment yükselmesi, atrial fibrilasyon, ST segment çökmesi, T dalga değişikliği), ekokardiyografi (ejeksiyon fraksiyonu) ve laboratuvar bulguları (troponin, hemoglobin, hematokrit, kreatinin, lipid paneli,glukoz), kullanılan ilaçların(ASA, klopidogel, tikagrelor, prasugrel, absiksimab, UFH, DMAH ) dozu ve süresi, hastane içi kardiyovasküler ve kanama olayları hasta dosyası, hastane bilgi yönetim sisteminden ve E-Nabız' dan alındı. 1 yıllık takiplerine ait verilere hastane bilgi yönetim sistemi, E-Nabız, hastaların kendilerine veya yakınlarına telefon aracılığı ile ulaşılarak ve ölüm bildirim sistemi üzerinden ulaşıldı. Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı katater laboratuvarında hastalara ait koroner anjiyografileri izlendi. Hastalara işlem esnasında uygulanan stentler ilaç salınımlıydı (DES, Boston Promus Premier). Biyokimyasal laboratuvar tetkikleri hastaneye başvurduktan sonra alınmış olup hastane bilgi yönetim sisteminden verilere ulaşılmıştır. Hastanın başvuru esnasında, PPKG öncesi ve sonrasındaki takiplerlerinde transtorasik ekokardiyografi yapılmış olup ( Vivid 7 cihazı (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç) buna ait verilere hasta dosyası ile hastane bilgi yönetim sisteminden ulaşılmıştır.

ME tanısı; üst referans sınırın 99. persentil üzerinde en az bir değerle ve aşağıdakilerden en az biriyle kardiyak troponin değerlerinde bir artış ve/veya düşüş tespit edilmesi:

- Tipik vasıfta akut göğüs ağrısı,

- Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri; ST-T değişiklikleri, standart kalibrasyonu 25 mm/sn ve 10 mm/mV olan EKG’de J noktasından ardışık en az iki derivasyonda izlenen ST segmentindeki yükselmenin V2 -V3 derivasyonlarında kadınlarda  $\geq 1,5$  mm ve / veya diğer derivasyonlarda  $\geq 1$  mm olması, erkeklerde 40 yaş ve üzerinde  $\geq 2$  mm olması, 40 yaş altında  $\geq 2,5$  mm ve yeni gelişen sol dal bloğu varlığı

- Patolojik Q dalgasının gelişmesi

- İskemik bir etyoloji ile uyumlu yeni canlı miyokardiyal kayıp veya yeni gelişen segmenter duvar hareket kusuruna işaret eden görüntüleme kanıtının varlığı olarak değerlendirildi.

Diabetes mellitus, açlık kan glukozu düzeyi  $\geq 126$  mg/dl veya anti diyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Sistolik kan basıncı  $>140$  mmhg ve/veya diastolik kan basıncı  $>90$  mmhg veya antihipertansif ilaç kullanımı hipertansiyon olarak tanımlandı. Koroner arter hastalığı öyküsü, koroner arter hastalığı kanıtını gösteren invaziv tetkiklerinin olduğu, PKG veya KABG yapılan hastalar olarak tanımlandı. Böbrek yetmezliği kreatinin klirensi 60ml/dk olarak tanımlandı. GFR hesaplamak için MDRD formülü kullanıldı. Anemi kadınlarda Hgb $<12$  gr/dl, erkeklerde Hgb  $<13$  gr/dl olarak tanımlandı. Kanama gelişmesi olayları; giriş yerinde hematoma, intrakraniyal, gastrointestinal, genitoüriner sistem kanamaları ve kardiyak tamponadı içeren klinik olaylar ve hemogloblin düzeyinde önemli düşüş ( $\geq 3$  g/dL) dahil olmak üzere hastane içi kanama komplikasyonuydu.

Çalışmadaki hastalar, AKS sebebiyle başvuran PPKG’i takiben verilen ikili antiplatelet tedaviye (300 mg aspirin, ardından 100 mg/gün idame + 600 mg klopidogrel, ardından 75 mg/gün idame veya 180 mg tikagrelor ve ardından günde iki kez 90 mg idame veya 60 mg prasugrel ve ardından 10 mg/gün idame) ve UFH’ye (ACT’yi 200 - 250 sn aralığında tutacak şekilde, 50-70 IU/kg i.v bolus) ek olarak absiksimab (0,25 mg/kg intrakoronar bolus ve ardından 0,125  $\mu$ g/kg/dk (maksimum 10  $\mu$ g/dk’ya kadar) sürekli i.v infüzyon) verilen bireylerden oluşmaktaydı. Absiksimab ile birlikte (klopidogrel/ tikagrelor/ prasugrel) ikili antiplatelet kullanımı olan hastaların kısa ve uzun dönem takiplerinde yaşanan major advers kardiyak olaylar (ME, inme, akut stent trombozu, kardiyovasküler ölüm) ve kanama (minör ve majör kanama) hadiselerinin klinik sonuçları araştırıldı.

### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel analizler SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler oran olarak, devamlı değişkenler ise dağılımlarına göre ortalama±standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. İki bağımsız gruba ait parametrik değişkenler t-testi ile üç bağımsız gruba ait parametrik değişkenler ANOVA ile ve kategorik değişkenler uygun ki kare testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizinde iki grup incelenirken Mann Whitney U testi, üç grup incelenirken Kruskal Wallis-H testi kullanılmıştır. Sonuçlar  $p < 0.05$  değeri için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Çalışma popülasyonumuz PKG yapıp ikili antiplatelet tedaviye ek olarak absiksimab ile tedavi edilen toplam 852 AKS hastasından oluşmaktaydı. Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik olaylara ait verileri sırasıyla tablo 6,7,8'de sunuldu.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları  $60.4 \pm 11$  idi. Çalışma popülasyonumuzun 702 'si (%82.4) erkek, 150'si(%17.6) kadınlardan oluşmaktaydı. Hastaların %48.6'sında hipertansiyon, %36.9'unda diyabetes mellitus, %60'ında sigara kullanım öyküsü, %31.1' inde koroner arter hastalığı öyküsü, %14.3'ünde kalp yetmezliği mevcuttu.

LVEF değerleri  $\% 45.6 \pm 7.2$ , hemoglobin değeri  $15.19 \pm 1.7$  g/dL, beyaz küre seviyesi  $12.3 \pm 3$   $10^3$ /ml, GFR' si  $82.19$  ml/dk  $\pm 26.9$  ml/dk, Pik Troponin değeri  $9115$ pg/ml (122-27858), LDL  $138.5 \pm 35.8$  mg/dL, total kolesterol  $204.3 \pm 49$  mg/dL, platelet düzeyi  $257.3 \pm 64.5$   $10^3$ /ml, HbA1c  $\% 6.6 \pm 1.8$  idi.

Hastaların  $\% 57.6$ 'sı STYME,  $\%42.4$ 'ü STYzME kliniği ile başvurmuştu. Hastaların  $\%8.9$ 'una radyal girişim,  $\%91.1$ 'ine femoral yaklaşım ile PKG yapılmıştı.

Hastalarımızdaki median CRUSADE skoru  $23.8 \pm 14.3$  idi. Tikagrelor ve prasugelle kıyaslandığında, klopidogrel kullanılanlarda CRUSADE skoru daha yüksekti. (sırasıyla  $26.9 \pm 15.4$  vs  $20.7 \pm 12.3$  vs  $19.6 \pm 12.3$ ,  $p < 0.001^{1,2}$ )

Hastaların 437 'sine ( $\%51.3$ ) klopidogrel, 353'üne ( $\%41.4$ ) tikagrelor, 62'sine ( $\%7.3$ ) prasugrel P2Y12 tedavisi olarak tercih edilmişti. Klopidogrel tercih edilen hastalarda tikagrelor ve prasugrel tercih edilenlere göre ileri yaş ve kadın cinsiyet daha fazlaydı. Prasugrel bilinen KAH ve KY öyküsü bulunan hasta grubunda daha fazla tercih edildiği izlendi. PLT düşüşü P2Y12 inhibitörleri arasında benzerdi. GFR, klopidogrel grubunda daha düşük izlendi. Hemoglobin düşüşü klopidogrel verilen hastalarda tikagrelora göre daha fazla izlendi. Hastane içi kanama gelişmesi konusunda klopidogrel ile daha potent P2Y12 inhibitörleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Hastane içi major kardiyak istenmeyen olaylar (MKİÖ), hastane içi ölüm, 1 yıllık MKİÖ ve 1 yıllık ölüm klopidogrel verilen hasta grubunda tikagrelor verilen hastalara göre anlamlı olarak daha fazla izlendi. P2Y12 inhibitörlerine göre hastalara ait majör kardiyak istenmeyen olaylar, mortalite ve kanama oranları tablo 8'de sunulmuştur.

**Tablo 6. P2Y12 kullanımına göre çalışmanın bazal demografik verileri**

	<b>Klopidogrel (n=437)</b>	<b>Tikagrelor (n=353)</b>	<b>Prasugrel (n=62)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	63.7±10.5	57.2±10.8	55.6±8.8	<b>&lt;0.001<sup>1,2</sup></b>
<b>Cinsiyet (n, %)</b>	330 (75.5)	313 (88.7)	59 (95.2)	<b>&lt;0.001<sup>1,2</sup></b>
<b>HT(n, %)</b>	238 (54.5)	150 (42.5)	26 (41.9)	<b>0.002<sup>1</sup></b>
<b>DM(n, %)</b>	179 (41)	113 (32)	22 (35.5)	<b>0.034<sup>1</sup></b>
<b>KAH (n, %)</b>	124 (28.4)	99 (28)	42 (67.7)	<b>&lt;0.001<sup>2,3</sup></b>
<b>KY (n, %)</b>	65 (14.9)	37 (10.5)	20 (32.3)	<b>&lt;0.001<sup>2,3</sup></b>
<b>STYME (n, %)</b>	251 (57.4)	215 (60.9)	25 (40.3)	<b>0.01<sup>2,3</sup></b>
<b>Sigara(n, %)</b>	241 (55.1)	231 (65.4)	39 (62.9)	<b>0.012<sup>1</sup></b>

**Tablo 7. P2Y12 kullanımına göre çalışmanın laboratuvar verileri**

	<b>Klopidogrel (n=437)</b>	<b>Tikagrelor (n=353)</b>	<b>Prasugrel (n=62)</b>	<b>p</b>
<b>LVEF (%)</b>	44.8±7.9	46.5±6.5	46.4±6.6	<b>0.002<sup>1</sup></b>
<b>Hgb (g/dL)</b>	14.9±1.8	15.5±1.6	15.5±1.5	<b>&lt;0.001<sup>1</sup></b>
<b>Hgb düşüşü (g/dL)</b>	2.02±1.09	1.75±0.9	1.76±0.73	<b>0.001<sup>1</sup></b>
<b>PLT (10<sup>3</sup>/ml)</b>	254±62	260±66	260±68	0.335
<b>PLT düşüşü (10<sup>3</sup>/ml, 25-75 persantil)</b>	27 (7-59.5)	27 (7-49)	27 (8.7-57.5)	0.787
<b>WBC (10<sup>3</sup>/ml)</b>	12.6±3.2	12.2±2.9	11.8±2.7	0.051
<b>GFR (ml/dk)</b>	78.3±28.3	86.1±25.2	87.2±22.8	<b>&lt;0.001<sup>1,2</sup></b>
<b>Pik Troponin (pg/ml, 25-75 persantil)</b>	5748 (2293-15956)	5668 (1965-15089)	3044 (1289-12444)	0.08
<b>HDL (mg/dL)</b>	43.2±9.6	41.5±8.6	40.3±8.9	<b>0.005<sup>1,2</sup></b>
<b>LDL (mg/dL)</b>	138.1±34.6	142±34.9	122.8±44.7	<b>&lt;0.001<sup>2,3</sup></b>
<b>TG (mg/dL, 25-75 persantil)</b>	112 (82-161)	134 (91-208)	134 (101-222)	<b>0.001<sup>1,2</sup></b>
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	203.4±47.1	207.8±49.4	190.9±58.3	<b>0.037<sup>3</sup></b>
<b>HbA1c (%)</b>	6.8±1.9	6.5±1.7	6.6±1.8	<b>0.026<sup>1</sup></b>

**Tablo 8. P2Y12 kullanımına göre çalışmanın klinik verileri**

	<b>Klopidogrel (n=437)</b>	<b>Tikagrelor (n=353)</b>	<b>Prasugrel (n=62)</b>	<b>P</b>
<b>CRUSADE skoru</b>	26.9±15.4	20.7±12.3	19.6±12.3	<b>&lt;0.001<sup>1,2</sup></b>
<b>Radial girişim (n, %)</b>	34 (7.8)	36 (10.2)	6 (9.7)	0.484
<b>Hastane içi kanama gelişmesi (n, %)</b>	35 (8)	22 (6.2)	2 (3.2)	0.306
<b>Hastane içi MKİO</b>	14 (3.2)	2 (0.6)	0 (0)	<b>0.013<sup>1</sup></b>
<b>Hastane içi ölüm (n, %)</b>	11 (2.5)	1 (0.3)	0 (0)	<b>0.018<sup>1</sup></b>
<b>1 yıllık MKİO (n, %)</b>	38 (8.7)	11 (3.1)	0 (0)	<b>&lt;0.001<sup>1</sup></b>
<b>1 yıllık ölüm (n, %)</b>	20 (4.6)	2 (0.6)	0 (0)	<b>0.001<sup>1</sup></b>

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KY: Kalp yetersizliği, STYME: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Hgb: Hemoglobün, PLT: Platelet, WBC: Beyaz küre sayısı, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansite lipoprotein, LDL: Düşük dansite lipoprotein, TG: Trigliserit, MKİO: majör kardiyak istenmeyen olaylar

1: Klopidogrel vs tikagrelor

2: Klopidogrel vs prasugrel

3: Tikagrelor vs prasugrel

Hastane içi kanama durumlarına göre hastalar Tablo-9' de karşılaştırılmıştır.

AKS sonrası hastane içi kanama gelişen hastaların daha ileri yaşta ve daha çok kadın cinsiyetten oluştuğu izlenmiştir. Bu hasta grubunda LVEF'nin, GFR'nin daha düşük olduğunu PLT düşüşünün daha fazla olduğunu izledik. WBC, Pik troponin değeri ve CRUSADE skoru bu hastalarda yüksek tespit edildi.

**Tablo 9.** Hastane içi klinik kanama durumlarına göre hastaların karşılaştırılması

	Hastane içi kanama		
	Var (n=59)	Yok (n=793)	P
<b>Yaş (yıl)</b>	63.5±10.8	60.2±11	<b>0.035</b>
<b>Cinsiyet (n,%)</b>	43 (72.9)	659 (83.1)	<b>0.047</b>
<b>HT (n,%)</b>	47 (79.7)	367 (46.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>DM (n,%)</b>	26 (44.1)	288 (36.3)	0.234
<b>KAH (n,%)</b>	17 (28.8)	248 (31.3)	0.694
<b>KY (n,%)</b>	9 (15.3)	113 (14.2)	0.832
<b>STYME (n,%)</b>	43 (72.9)	448 (56.5)	<b>0.014</b>
<b>Sigara (n,%)</b>	32 (54.2)	479 (60.4)	0.351
<b>LVEF (%)</b>	41.2±6.4	45.9±7.2	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hgb (g/dL)</b>	15.4±1.4	15.2±1.7	0.507
<b>Hgb düşüşü (g/dL)</b>	3.8±1.3	1.7±0.8	<b>&lt;0.001</b>
<b>PLT (10<sup>3</sup>/ml)</b>	259±73	257±64	0.725
<b>PLT düşüşü (10<sup>3</sup>/ml, 25-75 persantil)</b>	47 (21-72)	26 (7-50)	<b>0.002</b>
<b>WBC (10<sup>3</sup>/ml)</b>	14±3.5	12.3±3	<b>&lt;0.001</b>
<b>GFR (ml/dk)</b>	67.9±28.3	83.2±26.6	<b>&lt;0.001</b>
<b>Pik Troponin (pg/ml, 25-75 persantil)</b>	9802 (5479-22485)	4778 (1874-14537)	<b>&lt;0.001</b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	43.7±9.6	42.2±9.1	0.145
<b>LDL (mg/dL)</b>	137.8±30.7	138.7±36.2	0.989
<b>TG (mg/dL, 25-75 persantil)</b>	109 (69-165)	124 (88-184)	0.103
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	205.8±47.9	204.3±49.2	0.807
<b>HbA1c (%)</b>	7.3±2.5	6.6±1.8	0.086
<b>CRUSADE skoru</b>	36.9±14.7	22.8±13.9	<b>&lt;0.001</b>
<b>Radial girişim (n,%)</b>	0 (0)	76 (9.6)	<b>0.013</b>
<b>Hastane içi ölüm (n,%)</b>	1 (1.7)	11 (1.4)	0.847
<b>1 yıllık ölüm (n,%)</b>	1 (1.7)	21 (2.6)	0.656

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KY: Kalp yetersizliği, STYME: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Hgb: Hemoglobün, PLT: Platelet, WBC: Beyaz küre sayısı, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansite lipoprotein, LDL: Düşük dansite lipoprotein, TG: Trigliserit, MKİO: majör kardiyak istenmeyen olaylar

Hastane içi MKİO durumlarına göre Tablo 10'da karşılaştırılmıştır.

AKS sonrası hastane içi MKİO gelişen hastaların daha ileri yaşta ve daha çok kadın cinsiyetten oluştuğu izlenmiştir. Bu hasta grubunda LDL, TG, Total kolesterol, HbA1c, WBC, pik troponin değerleri daha yüksek izlenmiştir. DM hastaları MKİO gelişen hastalarda %87.5 oranındaydı. Bu hasta grubunda hastaneye başvuru esnasındaki Hgb düzeyi daha düşük ve Hb düşüşü daha fazlaydı. Kanama risk skoru olan CRUSADE skoru MKİO gelişen bu hastalarda yüksek tespit edildi (50.7±11.8, p<0.001). Aynı zamanda LVEF ve GFR' nin de daha düşük olduğunu izledik. Hastane içi MKİO gelişen hastaların 1 yıllık ölüm oranları da yüksekti.

**Tablo 10.** Hastane içi MKİO durumlarına göre hastaların karşılaştırılması

	Hastane içi MKİO		
	Var (n=16)	Yok (n=836)	P
Yaş (yıl)	68.9±13.4	60.2±10.9	<b>0.003</b>
Cinsiyet (n,%)	7 (43.8)	695 (83.1)	<b>&lt;0.001</b>
HT (n,%)	11 (68.8)	403 (48.2)	0.104
DM (n,%)	14 (87.5)	300 (35.9)	<b>&lt;0.001</b>
KAH (n,%)	6 (37.5)	259 (31)	0.691
KY (n,%)	5 (31.3)	117 (14)	0.051
STYME (n,%)	14 (87.5)	477 (57.1)	0.015
Sigara (n,%)	7 (43.8)	504 (60.3)	0.181
LVEF (%)	29.7±4.7	45.9±6.9	<b>&lt;0.001</b>
Hgb (g/dL)	14.4±2	15.2±1.7	<b>0.026</b>
Hgb düşüşü (g/dL)	3.1±1.5	1.8±0.9	<b>&lt;0.001</b>
PLT (10 <sup>3</sup> /ml)	276±70	257±64	0.162
PLT düşüşü (10 <sup>3</sup> /ml,25-75 persantil)	40 (3-93)	27 (7-53)	0.330
WBC (10 <sup>3</sup> /ml)	15.5±3.9	12.3±3	<b>0.001</b>
GFR (ml/dk)	50.1±24.3	82.8±26.6	<b>&lt;0.001</b>
Pik Troponin (pg/ml 25-75 persantil)	20753 (5747-26548)	5042 (1960-14777)	<b>0.001</b>
HDL (mg/dL)	46.1±12.4	42.2±9.1	0.270
LDL (mg/dL)	119.5±43.7	138.9±35.6	<b>0.005</b>
TG (mg/dL, 25-75 persantil)	95 (70-110)	124 (87-184)	<b>0.049</b>
Total kolesterol	179.8±60.7	204.8±48.7	<b>0.004</b>
HbA1c (%)	8.3±2.2	6.6±1.8	<b>&lt;0.001</b>
CRUSADE skoru	50.7±11.8	23.3±13.9	<b>&lt;0.001</b>
Radial girişim (n,%)	0 (0)	76 (9.1)	0.206
Hastane içi ölüm (n,%)	12 (75)	0 (0)	<b>&lt;0.001</b>
1 yıllık ölüm (n,%)	13 (81.3)	9 (1.1)	<b>&lt;0.001</b>
Kanama gelişmesi (n,%)	2 (12.5)	57 (6.8)	0.375

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KY: Kalp yetersizliği, STYME: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Hgb: Hemoglobün, PLT: Platelet, WBC: Beyaz küre sayısı, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansite lipoprotein, LDL: Düşük dansite lipoprotein, TG: Trigliserit, MKİO: majör kardiyak istenmeyen olaylar

1 Yıllık kanama durumlarına göre Tablo 11’de karşılaştırılmıştır.

1 yıllık takipler esnasında 68 hastada kanama olayı gelişmiş olup bu hastaların daha çok ileri yaş ve kadın cinsiyetten oluştuğu izlenmiştir. Bu hasta grubunda LVEF’nin, GFR’nin daha düşük ve CRUSADE skorunun daha yüksek olduğunu izledik.

**Tablo 11.** 1 yıllık kanama durumlarına göre hastaların karşılaştırılması

	1 yıllık kanama		
	Var (n=68)	Yok (n=771)	P
Yaş (yıl)	63.2±10.8	60±10.9	<b>0.028</b>
Cinsiyet (n,%)	50 (73.5)	647(83.9)	<b>0.029</b>
HT (n,%)	51 (75)	353(45.8)	<b>&lt;0.001</b>
DM (n,%)	29 (42.6)	273(35.8)	0.233
KAH (n,%)	20 (29.4)	240(31.1)	0.769
KY (n,%)	11 (16.2)	106(13.7)	0.580
STYME (n,%)	46 (67.6)	434(56.3)	0.070
Sigara (n,%)	39 (57.4)	467(60.6)	0.603
LVEF (%)	41.9±6.3	46.2±6.9	<b>&lt;0.001</b>
Hgb (g/dL)	15.2±1.7	15.2±1.7	0.891
Hgb düşüşü (g/dL)	3.6±1.4	1.7±0.8	<b>&lt;0.001</b>
PLT (10 <sup>3</sup> /ml)	261±72	256±63	0.934
PLT düşüşü (10 <sup>3</sup> /ml, 25-75 persantil)	45 (22-71)	37(6-50)	<b>&lt;0.001</b>
WBC (10 <sup>3</sup> /ml)	13.7±3.5	12.2±2.9	<b>0.001</b>
GFR (ml/dk)	70.1±29.6	83±26	<b>&lt;0.001</b>
Pik Troponin (pg/ml, 25-75 persantill )	8519 (4672-21970)	4688(1844-8624)	<b>&lt;0.001</b>
HDL (mg/dL)	42.7±9.6	42.1±9	0.504
LDL (mg/dL)	133.7±32.5	139.2±35.8	0.247
TG (mg/dL)	120 (69-169)	124(88-185)	0.205
Total kolesterol (mg/dL)	200.9±48.4	204.8±48.8	0.439
HbA1c (%)	7.2±2.4	6.58±1.79	0.093
CRUSADE skoru	35.5±15.2	22.3±13.3	<b>&lt;0.001</b>
Radial girişim (n,%)	0 (0)	76(9.9)	<b>0.007</b>

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KY: Kalp yetersizliği, STYME: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Hgb: Hemoglobün, PLT: Platelet, WBC: Beyaz küre sayısı, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansite lipoprotein, LDL: Düşük dansite lipoprotein, TG: Trigliserit, MKİO: majör kardiyak istenmeyen olaylar

1 yıllık MKİO durumlarına göre Tablo 12’de karşılaştırılmıştır.

1 yıllık takiplerde 49 hastada MKİO gelişmiş olup bu hastaların daha ileri yaşta ve daha çok kadın cinsiyetten oluştuğu izlenmiştir. 1 yıllık MKİO’nun, öncesinde KAH, HT ve KY tanısı olanlarda daha yüksek olduğunu izledik. Bu hastalarda LVEF ve GFR’yi düşük, CRUSADE skoru daha yüksekti.

**Tablo 12.** 1 yıllık MKİO durumlarına göre hastaların karşılaştırılması

	1 yıllık MKİO		
	Var (n=49)	Yok (n=790)	P
Yaş (yıl)	65.4±9.71	59.9± 10.9	<b>0.001</b>
Cinsiyet (n,%)	35(71.4)	662(83.8)	<b>0.025</b>
HT (n,%)	34(69.4)	370(46.8)	<b>0.002</b>
DM (n,%)	23(46.9)	279(35.3)	0.100
KAH (n,%)	26(53.1)	234(29.6)	<b>0.001</b>
KY (n,%)	14(28.6)	103(13)	<b>0.002</b>
STYME (n,%)	27(55.1)	453(57.3)	0.759
Sigara (n,%)	27(55.1)	479(60.6)	0.443
LVEF (%)	42.7±7.9	46±6.8	<b>0.006</b>
Hgb (g/dL)	14.7±1.9	15.2±1.6	0.053
Hgb düşüşü (g/dL)	2.1±0.8	1.8±1	<b>0.023</b>
PLT (10 <sup>3</sup> /ml)	244±55.6	257.7±65	0.175
PLT düşüşü (10 <sup>3</sup> /ml, 25-75 persantil)	40.6(2.5-47)	38.9(7-53)	0.636
WBC (10 <sup>3</sup> /ml)	12.2±3.4	12.3±3	0.622
GFR (ml/dk)	73.6±27.9	83.3±26.4	<b>0.006</b>
Pik Troponin (pg/ml, 25-75 persantil)	4697(1424-12853)	5114(2075-14951)	0.687
HDL (mg/dL)	40.9±9.3	42.2±9	0.390
LDL (mg/dL)	131.6±32.5	139±35.7	0.146
TG (mg/dL, 25-75 persantil)	119(94 -194)	124.5(86-184)	0.673
Total kolesterol (mg/dL)	196±54.5	205±48.3	0.342
HbA1c (%)	7.49±2.5	6.58±1.7	<b>0.014</b>
CRUSADE skoru	29.8±15.8	22.9±13.7	<b>0.002</b>
Radial girişim (n,%)	5(10.2)	71(9)	0.778

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KY: Kalp yetersizliği, STYME: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Hgb: Hemoglobün, PLT: Platelet, WBC: Beyaz küre sayısı, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansite lipoprotein, LDL: Düşük dansite lipoprotein, TG: Trigliserit, MKİO: majör kardiyak istenmeyen olaylar

Hastane içi hemoglobün düşüşüne (3 g/ dL) göre durumlarına göre Tablo-13’de karşılaştırılmıştır.

Hastane içi hemoglobün düzeyi > 3 g/ dL düşüş izlenen hasta sayısı 118 ‘di. Bu hastaların ileri yaş ve daha çok kadın cinsiyetten oluştuğu izlenmiştir. Bu hastalarda KY, DM ve HT daha fazla

izlenmiştir. Bu hastalar daha çok STYME ile başvurmuşlardı. LVEF, GFR daha düşük, WBC, pik troponin değeri, HbA1c, CRUSADE skoru, PLT düşüşü daha yüksek izlendi. Hgb>3g/ dL düşüşü olanlarda radial girişim daha azdı. Hastane içi MKİO ve hastane içi ölüm daha fazla izlendi.

**Tablo 13.** Hemogloblin düşüşüne ( $\geq 3$  g/ dL) göre hastaların karşılaştırılması

	Var (n=118)	Yok (n=734)	P
Yaş (yıl)	65.8±11.1	59.5±10.7	<0.001
Cinsiyet (n,%)	83(70.3)	619(84.3)	<0.001
HT (n,%)	85(72)	329(44.8)	<0.001
DM (n,%)	58(49)	256(34.9)	0.003
KAH (n,%)	33(28)	232(31.6)	0.428
KY (n,%)	26(22)	96(13.1)	0.010
STYME (n,%)	96(81.4)	395(53.8)	<0.001
Sigara (n,%)	59(50)	452(61.6)	0.017
LVEF (%)	38.5±6.2	46.7±6.7	<0.001
Hgb (g/dL)	15±1.8	15.2±1.6	0.422
Hgb düşüşü (g/dL)	3.7±0.89	1.5±0.6	<0.001
PLT (10 <sup>3</sup> /ml)	257±66.8	257.3±64.2	0.817
PLT düşüşü (10 <sup>3</sup> /ml, 25-75 persantil)	59.7(27.5-81)	36.1(5-47)	<0.001
WBC (10 <sup>3</sup> /ml)	14.7±3.3	11.9±2.8	<0.001
GFR (ml/dk)	58.8±21.6	85.9±25.8	<0.001
Pik Troponin (pg/ml, 25-75 persantil)	16571(7679-26419)	4268(1721- 12174)	<0.001
HDL (mg/dL)	42.2±9.6	42.2±9.1	0.89
LDL(mg/dL)	135.4±36.2	139.1±35.7	0.275
TG (mg/dL, 25-75 persantil)	115.5(79.5 - 165)	124.5(88 - 185)	0.141
Total kolesterol (mg/dL)	201±52.4	204.8±48.5	0.339
HbA1c(%)	7.2±2.3	6.5±1.7	0.022
CRUSADE skoru	42.5±12	20.8±12.3	<0.001
Radial girişim (n,%)	1(0.8)	76(10.4)	<0.001
Hastane içi MKİO (n,%)	6(5.1)	10(1.4)	0.006
Hastane içi ölüm (n,%)	4(3.4)	8(1.1)	0.04
1 yıllık MKİO (n,%)	9(7.6)	40(5.4)	0.301
1 yıllık ölüm (n,%)	9(7.6)	13(1.8)	<0.001

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KY: Kalp yetersizliği, STYME: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Hgb: Hemogloblin, PLT: Platelet, WBC: Beyaz küre sayısı, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansite lipoprotein, LDL: Düşük dansite lipoprotein, TG: Trigliserit, MKİO: majör kardiyak istenmeyen olaylar

**Tablo 14.** Hastane İçi Hemoglobin  $\geq 3$  g/dL Düşüş İzlenen Hastaların Binary Logistik Regresyon Analizi

	Beta	Standart Hata	P değeri	OR (CI)
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	1.882	0.376	<0.001	6.568 (3.141-13.733)
<b>CRUSADE skoru</b>	0.145	0.015	<0.001	1,156(1.122-1.191)
<b>LVEF (%)</b>	-0.041	0.020	0.037	0.960 (0.923-0.998)

Girilen Değişkenler: Cinsiyet, Radyal/Femoral, LVEF, Yaş, CRUSADE Skoru, P2Y12

Binary Lojistik regresyon analizinde hemoglobindeki düşüşün 3g/dL'den fazla oluşunun kadın cinsiyet, yüksek CRUSADE skoru ve düşük EF ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo-15 :** 1 Yıllık Kanama Binary Logistik Regresyon Analizi

	Beta	Standart Hata	P değeri	OR (CI)
<b>CRUSADE skoru</b>	0.079	0.014	<0.001	1.082(1.052-1.113)

Girilen Değişkenler: Cinsiyet, Yaş, P2Y12 inhibitörleri , LVEF, Hemoglobin, CRUSADE skoru

Binary Lojistik regresyon analizinde 1 Yıllık kanama sadece CRUSADE skoru ile ilişkili bulunmuştur.

**Tablo-16 :** Hastane İçi Majör Kardiyak İstenmeyen Olaylar (MKİO) Binary Logistik Regresyon Analizi

	Beta	Standart Hata	P değeri	OR (CI)
<b>LVEF(%)</b>	-0.295	0.071	<0.001	0.745(0.648-0.856)

Girilen Değişkenler: Cinsiyet, Yaş, P2Y12 inhibitörleri, Ejeksiyon Fraksiyonu, CRUSADE skoru

Binary Lojistik regresyon analizinde Hastane İçi Majör Kardiyak İstenmeyen Olayların (MKİO) sadece EF ile ilişkili olduğunu izledik.

**Tablo-17 :** 1 Yıllık Majör Kardiyak İstenmeyen Olaylar (MKİO) Binary Logistik Regresyon Analizi

	Beta	Standart Hata	P değeri	OR (CI)
<b>KAH öyküsü (PKG/KABG)</b>	1.115	0.316	<0.001	3.051 (1.642-5.670)
<b>P2Y12inhibitörü (klopidogrel/potent P2Y12 inhibitörleri)</b>	1.108	0.368	0.003	3.027(1.471-6.230)

Girilen Değişkenler: Cinsiyet, Yaş, Hemoglobin düşüşü , Ejeksiyon Fraksiyonu, CRUSADE skoru

Binary Lojistik regresyon analizinde 1 Yıllık Majör Kardiyak İstenmeyen Olayların (MKİO) KAH öyküsü ve P2Y12 inihbitörleri ile ilişkili olduğunu izledik. Klopidogrel verilen grupta, potent P2Y12 inihbitörlerine göre 1 yıllık MKİO gelişmesi 3 kat daha fazla izlendi. 1 yıllık MKİO gelişen hastalarda öncesinde bir KAH öyküsü varlığı da 3 kat fazla izlenmiştir.

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda AKS sebebiyle PKG yapılan potent P2Y12 bazlı tedaviye ek olarak GPI kullanımının literatürle de uyumlu olarak kanama oranlarında artışa neden olmaksızın MKİO'de düşüş sağladığını izledik. GPI kombinasyonu ile tikagrelor/prasugrel gibi potent P2Y12 inhibitörleri ile klopidoğrel arasındaki kanama olaylarında fark olmadığını gözlemledik.

AKS, modern PKG ve güçlü antitrombotik tedavilerin kullanımıyla iyileşen sonuçlara sahip olsa da kanama ve tekrarlayan iskemik olaylar nedeniyle dünya çapında önde gelen ölüm sebebi olmaya devam etmektedir. PPKG uygulanan AKS'li hastalara, mevcut kılavuzlar ASA ve P2Y12 inhibitöründen oluşan ikili antitrombositer tedavi (İATT) önermektedir. Bir başka antitrombositer tedavi olan GPI'leri; PKG uygulanan AKS hastalarının tedavisinde yoğun trombüs yükü olan, koroner akımın yavaşladığı ya da olmadığı durumlarda mevcut kılavuzların da önerdiği önemli bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. GPI'lerin, klopidoğrel ile kombinasyon halinde AKS'de klinik sonuçları iyileştirdiğine dair pek çok çalışma varken daha güçlü bir P2Y12 inhibitörü olan tikagrelor veya prasugrelle birlikte kullanımlarına ait etkililiği ve güvenliği tam olarak araştırılmamış olup bu konudaki çalışma ve veriler sınırlıdır. Prasugrel ve tikagrelor gibi daha güçlü etkili P2Y12 inhibitörlerine ek olarak GPI kullanmanın kanama riskini arttırabileceğinden güvenliği tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Biz çalışmamızda akut AKS'lu hastalarda farklı İATT'lerin absiksimab ile birlikte kullanılmasının kısa ve uzun dönem takiplerindeki major kardiyak istenmeyen olaylar (miyokart infarktüsü, inme, akut stent trombozu kardiyovasküler ölüm) ve kanama hadiselerinin klinik sonuçlarını araştırdık.

PKG yapılan AKS'li hastalarda İATT'ye ek olarak absiksismab kullanımını araştırdığımız çalışmamızda hastane içi MKİO, hastane içi ölüm, 1 yıllık MKİO ve 1 yıllık ölüm klopidoğrel verilen hasta grubunda tikagrelor verilen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha fazla izlendi (sırasıyla  $p=0.013$   $p=0.018$   $p<0.001$ ,  $P=0.001$ ). Lojistik regresyon analizinde potent P2Y12 inhibitörleri kolunda klopidoğrelle göre 1 yıllık oranı MKİO daha düşüktü. ( $P=0.003$ ). Hastane içi ve 1 yıllık kanama gelişmesi konusunda klopidoğrel ile daha potent P2Y12 inhibitörleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi. (sırasıyla  $p=0.306$ ,  $p=0.728$ ). Regresyon analizinde de P2Y12 inhibitörleri ile kanama olayları arasında ilişki izlenmedi( $p=0.861$ ). Bunun yüksek kanama riski olan hasta gruplarında daha çok klopidoğrel tercih edilmiş olduğundan potent P2Y12 inhibitörü kolunda beklenenden daha az kanama olayı izlendiğini düşünmekteyiz. CRUSADE skoru, lojistik regresyon analizinde hastane içi kanama ve 1 yıllık kanamayı tahmin etmede anlamlı ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Tikagrelor ve prasugrel ile kıyaslandığında, klopidoğrel kullanılanlarda CRUSADE skoru daha yüksekti. ( $p<0.001$ ). Klopidoğrel tercih edilen hastalarda tikagrelor ve prasugrel tercih edilenlere göre ileri yaş ve kadın cinsiyet daha fazla idi (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Bu durum da kanama riski yüksek hastalarda klopidoğrel tercih edilmesinden kaynaklandığı düşündürmektedir. Regresyon analizinde hastane içi majör kardiyak istenmeyen olayların (MKİO) ve hastane içi kanamanın

(hemogloblin  $\geq 3$  g/dL düşüşü) LVEF ile ilişkili olduğunu izledik (sırasıyla  $p=0.015$ ,  $p=0.037$ ). GFR'yi, klopidogrel grubunda daha düşük izlendi. ( $p<0.001$ ) Hastane içi kanama, hastane içi MKİÖ, 1 yıllık kanama ve 1 yıllık MKİÖ gelişen gruplarda GFR daha düşük izlendi (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.006$ ).

PLATO çalışmasında klopidogrel ile karşılaştırıldığında tikagrelorun daha düşük stent trombozuyla ve daha yüksek minör veya majör kanama oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. GPI kullanımının, klopidogrelle kıyasla tikagrelorun nispi etkililiğini ve güvenliliğini etkileyip etkilemediğini değerlendirdikleri PLATO çalışmasının alt grup analizindeki 4020 hastaya GPI verilerek PKG uygulanan AKS'lu hastalarda, klopidogrel ve tikagrelor karşılaştırılmıştır. Klopidogrel ile karşılaştırıldığında tikagrelorun etkililiği ve güvenliliği sonlanım noktalarında GPI kullanımıyla anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (61). Bizim çalışmamızda da hastane içi ve 1 yıllık MKİÖ oranı tikagrelor grubunda klopidogrelle göre daha az izlendi (sırasıyla  $p=0.013$ ,  $p<0.001$ ). PLATO çalışmasına benzer nitelikte hastane içi ve 1 yıllık kanama olayları arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (sırasıyla  $p=0.306$ ,  $p=0.728$ ).

TİRİTON TİMİ-38 çalışmasında AKS sebebiyle PKG yapılan hastalarda GPI kullanımının klopidogrel ve prasugrel ile etkililiği ve güvenliliğinin araştırıldığı alt grup analizinde 7414 hastanın %54'ü GPI almış olup 30 günlük takip süresindeki kardiyovasküler olay ve kanama durumları değerlendirilmiştir. Prasugrel'in klopidogrelle göre 30 günlük kardiyovasküler ölüm, ME, stent trombozunu daha fazla azaltmakta olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak GPI kullanmak yine prasugrel lehine MKİÖ'ı azaltmaktadır. Prasugrel bir GPI kullanıp kullanmadığına bakılmaksızın perkütan müdahale sonrası AKS'li hastalarda kardiyovasküler olay riskini önemli ölçüde azaltmakta ve kanama riskini arttırmaktadır. Bu çalışmada GP IIb/IIIa inhibitörünün kullanımı, klopidogrelle kıyasla prasugrel'in rölatif kanama riskini arttırmadığı sonucuna varılmıştır. (62). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde hastane içi ve 1 yıllık kanama olayları arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. ( $p=0.306$   $p=0.728$ ). Prasugrel kolundaki hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle klopidogrelle göre C oranları değerlendirilmesi yapılamadı.

Wang Z. ve arkadaşlarının PKG uygulanan STYME hastalarında GPI ile kombinasyon halinde klopidogrel kullanımının, prasugrel veya tikagrelor bazlı İATT' lere kıyasla etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek amacıyla 11.874 hastayı içeren 7 çalışmanın verilerinin dahil ettikleri metaanalizde 30 gün ve 12 ay süreli takip sonuçları değerlendirilmiştir. STYME sebebiyle PKG yapılan prasugrel veya tikagrelor bazlı tedaviye ek olarak GPI kullanımı MKİÖ'da düşüş sağlamıştır. Alt grup analizlerinin sonuçları, GPI ile kombinasyon halinde prasugrel veya tikagrelor bazlı İATT tedavinin klinik sonuçlar üzerinde gözlenen faydalarının, esas olarak bu gruplarda 1 yıllık MKİÖ insidansının azalmasından kaynaklandığı doğrulanmıştır. Birlikte ele alındığında, bu sonuçlar, PKG uygulanan STYME hastalarında, GPI ile kombinasyon halinde prasugrel veya tikagrelor bazlı tedavi, klasik klopidogrel

bazlı tedavi ile karşılaştırıldığında, kanama olayları riskini artırmadan MKİO riskini önemli ölçüde azaltmıştır (63). Bizim çalışmamızda da hastane içi ve 1 yıllık MKİO oranı tikagrelor grubunda klopidoğrele göre daha az izlendi.(sırasıyla  $p=0.013$ ,  $p<0.001$  ). Wang ve arkadaşlarının çalışmasına benzer nitelikte hastane içi ve 1 yıllık kanama olayları arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. (sırasıyla  $p=0.306$ ,  $p=0.728$ )

Blanchart K. ve arkadaşlarının daha güçlü P2Y12 inhibitörlerine ek olarak GPI uygulanmasının güvenliğini ve potansiyel faydasını araştırmak için 824 STYME hastasını dahil ederek prospektif olarak yapmış oldukları çalışmada hastaların %41'ine GPI verilmiştir. GPI kullanımının hastane içi ve 3 aylık mortalitede artış ile ilişki olmadığı, kanama sonlanım noktalarının benzer olduğu izlenmiştir.(64) Bizim çalışmamızda da hastane içi ve 1 yıllık MKİO oranı tikagrelor grubunda klopidoğrele göre daha az izlendi.(sırasıyla  $p=0.013$ ,  $p<0.001$  ). Wang ve arkadaşlarının çalışmasına benzer nitelikte hastane içi ve 1 yıllık kanama olayları arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. (sırasıyla  $p=0.306$ ,  $p=0.728$ )

Holmes L. ve arkadaşlarının PKG yapılan 83 AKS hastasının dahil edildiği ve farklı GPIIb/IIIa inhibitörleri ile farklı P2Y12 inhibitörünü birlikte kullanmanın etkileri prospektif olarak araştırılmıştır. 30 günlük majör kardiyovasküler istenmeyen olaylar ve kanama komplikasyonları açısından klopidoğrel ile tikagrelor/prasugrel karşılaştırıldığında aralarında fark yoktu. Daha potent P2Y12 inhibitörleri ve GPI verilen hastalarda kanama oranında artışa rastlanılmamıştır. (65) Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda hastane içi ve 1 yıllık MKİO oranı tikagrelor grubunda klopidoğrele göre daha az izlendi. (sırasıyla  $p=0.013$ ,  $p<0.001$  ). Bunun çalışmamıza göre Holmes ve arkadaşlarının hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünmekteyiz. Holmes ve arkadaşlarının çalışmasına benzer nitelikte hastane içi ve 1 yıllık kanama olayları arasında anlamlı bir fark izlenmedi (sırasıyla  $p=0.306$ ,  $p=0.728$ ).

Tigen ve arkadaşları ikili antiplatelet tedaviye ek olarak tirofiban verilen AKS'lu 224 hastada kanama komplikasyonlarını retrospektif olarak karşılaştırmışlardır. Hemoglobinin düşüşü, kanama komplikasyonları; tikagrelor / prasugrel ve klopidoğrel grupları arasında benzerdi. Kreatinin düzeyleri hemoglobinde  $\geq 3$  g/dL düşme ile ilişkilendirilirken, hemoglobinde  $\geq 3$  g/dL düşme ile kullanılan antiplatelet ajan arasında ilişki saptanmamışlardı. Klopidoğrel verilen grup daha yaşlı ve kadın cinsiyet daha çoğunlukta idi (66). Bizim çalışmamızda da klopidoğrel kolundaki hastalarda ileri yaş ve kadın cinsiyet daha fazlaydı. Kanama olayları P2Y12 inhibitörleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Bu yüksek riskli hastalarda hekimlerin klopidoğrel tercih etmesinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Çalışmamızda hastane içi ve 1 yıllık kanama olaylarında GFR düzeylerindeki düşüş ile ilişkiliydi( $p<0.001$ ). GFR ile CRUSADE skorunun korelasyonu  $-0.855$  çıktığı için ikisini birden regresyon analizine alamadık, GFR lojistik regresyon analizine dahil edilmedi. Tigen ve arkadaşlarının

çalışmasına benzer nitelikte hastane içi ve 1 yıllık kanama olayları arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (sırasıyla  $p=0.306$ ,  $p=0.728$ ).

Akıncı ve arkadaşlarının tirofiban ve P2Y12 inhibitörünün birlikte kullanıldığı AKS'lu hastalarda klopidogrel ile karşılaştırıldığında güçlü ajanların hastane içi kanama ve mortaliteye olan etkisini retrospektif olarak araştırdıkları çalışmaya 227 hasta dahil edilmiştir. Tikagrelor/prasugrel grubuyla karşılaştırıldığında, klopidogrel grubu daha yaşlı ve kadın sayısı daha fazlaydı. GRACE skoru, CRUSADE skoru ve kreatinin değeri daha yüksek, bazal hemoglobin ise daha düşüktü. Klopidogrel grubunda hastane içi kanama oranı anlamlı olarak daha yüksekizlenmişti. Tirofiban kombinasyonu ile potent P2Y12 inhibitörleri ve klopidogrel ile karşılaştırıldığı çalışmalarında hastane içi kanama ve mortalite açısından farklı olmadığını göstermişlerdir (67). Bizim çalışmamızda da tikagrelor/prasugrel kolundakilerle kıyaslandığında klopidogrel kolundaki hastalarda; ileri yaş ve kadın cinsiyet daha fazlaydı. Kanama olaylarında P2Y12 inhibitörleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Bu yüksek riskli hastalarda hekimlerin klopidogrel tercih etmesinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Çalışmamızda hastane içi ve 1 yıllık kanama olaylarında GFR düzeylerindeki düşüş ile ilişkiliydi. ( $p<0.001$ ) Akıncı ve arkadaşlarının çalışmasına benzer nitelikte hastane içi ve 1 yıllık kanama olayları arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (sırasıyla  $p=0.306$ ,  $p=0.728$ )

Mohamed O. ve arkadaşları tarafından 2010-2017 yıllarında Birleşik Krallık'taki tüm AKS hastaları retrospektif olarak analiz edilerek cinsiyet ve kanama-iskemik risk kombinasyonuna göre CRUSADE ve GRACE skorları kullanılarak sınıflandırıldı. AKS'u takiben kombine iskemi ve kanama riskinin dağılımı, yönetimi ve sonuçlarındaki cinsiyet farklılıklarını değerlendirmek üzere 584.360 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyak ölüm oranları ile kanama oranları, aynı zamanda CRUSADE ve GRACE skorları kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Tüm risk grupları içinde, kadınlar erkeklerden daha yaşlı ve komorbid kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı daha yüksek saptanmışlardı (68). Bizim çalışmamızda da hastane içi ve 1 yıllık kanama, hastane içi ve 1 yıllık MKİÖ anlamlı olarak daha çok kadın cinsiyette izlendi (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.028$ ,  $P=0.003$ ,  $P=0.001$ ). Bunun Mohamed O. ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi kadın cinsiyetin daha ileri yaşta ve eşlik eden komorbid durumların daha fazla olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Abu-Assi ve arkadaşları, 4500 AKS hastasından oluşan bir kohortta, ACTION ve Mehran kanama risk skorları ile karşılaştırıldığında CRUSADE skorunun STYME ve STYzME 'deki majör kanama komplikasyonlarını tahmin etmede en yüksek doğruluğa sahip olduğunu bulmuşlardır. (69) Koroner anjiyografi uygulanan AKS hastalarında major kanama riskini tahmin etmek CRUSADE ve ACUITY skorlamaları geliştirilmiştir. Bu iki skorun makul prediktif değeri mevcut olup CRUSADE en ayırt edici olanıdır. (40,69,70,71) Biz de çalışmamızda kanama riskini değerlendirmek için CRUSADE risk skorunu kullandık. CRUSADE skoru, hastane içi kanama ve 1 yıllık kanamayı

değerlendirmede lojistik regresyon analizinde ilişkili izlenmiştir (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Tikagrelor ve prasugelle kıyaslandığında, klopidogrel kullananlarda CRUSADE skoru daha yüksekti. (sırasıyla  $26.9\pm 15.4$  ,  $20.7\pm 12.3$ ,  $19.6\pm 12.3$ ,  $p<0.001$ ). Bunun kanama riski yüksek olan hasta gruplarında operatörün daha çok klopidogrel tercih etmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Pan D. ve arkadaşlarının akut ME'li hastalarda PKG'den sonraki MKİO olaylarını tahmin etmek için klinik özelliklerini ve risk faktörlerini içeren çalışmalarında yaş, diabetes mellitus, LDL-K düzeyi, ürik asit düzeyi, LP(a) düzeyi, LVEF, Syntax skoru ve hsTnT düzeyini MKİO'ların bağımsız belirleyicileri olarak bulmuşlardır (72). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla benzer nitelikte hastane içi ve 1 yıllık MKİO gelişen hastalar daha ileri yaşta ve LVEF daha düşüktü (sırasıyla  $p=0.003$ ,  $p<0.001$ ). Hastane içi MKİO gelişenlerde DM daha fazla, LDL-K, hsTnT düzeylerini daha yüksek izledik. (sırasıyla  $P<0.001$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.001$  )

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, retrospektif ve tek merkezli olarak yapılmış olmasıdır. Randomize olmayan dizaynı sebebiyle klopidogrel, tikagrelor ve prasugrel grupları yaş ve cinsiyet bakımından farklıydı ve tedaviyi yapan hekimler hastaların genel klinik durumlarına ve komorbiditelerine göre farklı antiplatelet ajanlar tercih etmiş olmaları hasta gruplarında heterojeniteye neden olmuş olabilir. Merkezimizde AKS'li hastalarda güçlü P2Y12 inhibitörleri tercih edilmesine rağmen, kanama riski yüksek hastalarda klopidogrel tercih edildiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle de potent P2Y12'lerde beklenenden daha az kanama gözlenmiş olabilir. Hastanemizde sadece absiksimab mevcut olduğundan, sonuçlarımız diğer GP IIb/IIIa inhibitör kullanımına atfedilemez.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, GPI' nin modern PPKG stratejileri ile birlikte, AKS hastalarında potent P2Y12 inhibitörleri ile kombinasyon halinde kanama riski değerlendirilerek güvenle kullanılabilceğini düşündürmektedir. PKG yapılan AKS' de İATT' ye ek olarak GPI kullanılan hastaların yönetiminde kanama gelişme riskini değerlendirmek için CRUSADE skoru kullanılması ve yaygınlaştırılmasını düşünülebilir.

PKG uygulanan GPI kullanımı gereken AKS hastaları için klopidogrel bazlı tedavi yerine daha potent antiplatelet tedavi tercih edilebileceğini göstermektedir. AKS sebebiyle PKG yapılan potent P2Y12 bazlı tedaviye ek olarak GPI kullanımı kanama oranlarında artışa neden olmaksızın MKİO'da düşüş sağlamıştır. Bu verilerin, PKG ile birlikte GPI gerektiren hastalarda potent P2Y12 inhibitörü kullanmayı düşünen klinisyenler için önemli etkililik ve güvenlilik bilgileri sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Altan O, Günay C. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. In: Altan O, Günay C, Hüsniye Y, et.al., editors. TEKHARF 2017. İstanbul: Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.; 2017. p. 20-6
2. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. Mayo Clin Proc. 2009 Oct;84(10):917-38
3. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. Eur Heart J. 2013 Mar;34(10):719-28
4. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. Lancet. 2017 Jan 14;389(10065):197-210
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ST-segment yükselmesi ile başvuran hastalarda akut miyokard enfarktüsünün yönetimi için 2017 ESC kılavuzları: Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) ST-segment yükselmesi ile başvuran hastalarda akut miyokard enfarktüsünün yönetimi için görev gücü . Eur Kalp J . 2018 ; 39 : 119 – 177
6. H. Rasche, Haemostasis and thrombosis: an overview, *European Heart Journal Supplements*, Volume 3, Issue suppl\_Q, December 2001, Pages Q3–Q7
7. Baldetti L, Melillo F, Moroni F, Gallone G, Pagnesi M, Venuti A, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Godino C, D'Ascenzo F, De Ferrari GM, Capodanno D, Cappelletti AM. Meta-Analysis Comparing P2Y<sub>12</sub> Inhibitors in Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol. 2020 Jun 15;125(12):1815-1822
8. Phillips DR, Charo IF, Parise LV ve Fitzgerald LA : “Platelet membran glikoprotein Iıb/IIIa kompleksi” . Kan 1988 ; 71 : 831.
9. Lefkovits J, Plough EF ve Topol EJ : “Kardiyovasküler tıpta trombosit glikoprotein Iıb/IIIa reseptörleri” . N Engl J Med 1995 ; 332 : 1553.
10. Karathanos A, Lin Y, Dannenberg L, Parco C, Schulze V, Brockmeyer M, et al. Routine Glycoprotein Iıb/IIIa Inhibitor Therapy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis. Can J Cardiol 2019; 35: 1576-88
11. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. Circ Res. 2016 Feb 19;118(4):535-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611. PMID: 26892956.

12. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801-9. doi: 10.1038/362801a0. PMID: 8479518.
13. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) Fact Sheet. 2017.
14. Benjamin, E. J. et al. Heart disease and stroke statistics–2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 136, e146–e603 (2017).
15. Libby, P., Buring, JE, Badimon, L. et al. Ateroskleroz. *Nat Rev Dis Primerler* 5, 56 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
16. DSÖ. *Kardiyovasküler hastalık: Küresel Kalpler Girişimi* . (Dünya Sağlık Örgütü, Cenevre, 2018).
17. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.
18. Patel SA, Winkel M, Ali MK, et al. Önde gelen 5 risk faktörüyle ilişkili kardiyovasküler mortalite: anket verilerinden tahmin edilen ulusal ve eyalette önlenebilir fraksiyonlar. *Ann Intern Med* 2015; 163:245.
19. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355-74. doi: 10.1161/01.cir.92.5.1355. PMID: 7648691.
20. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801-9. doi: 10.1038/362801a0. PMID: 8479518.
21. Libby, P., Buring, JE, Badimon, L. et al. Ateroskleroz. *Nat Rev Dis Primerler* 5, 56 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
22. Koeng, W. 1999. “Atherosclerosis Involves More Than Just Lipids: Focus on Inflammation”, *European Heart Journal*, 1, 19-26.

23. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis*. 1998 Aug;139(2):205-22. doi: 10.1016/s0021-9150(98)00107-5. PMID: 9712326.
24. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, Doran AC, Vickers KC. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. 2019 Jan 3. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kalsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 26844337.
25. Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O., Braunwald, E., 2005. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 925.
26. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet*. 1999 Jun;353 Suppl 2:SII5-9. doi: 10.1016/s0140-6736(99)90234-9. PMID: 10374759
27. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92:1355-74.
28. Erling Falk, Pathogenesis of Atherosclerosis, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 47, Issue 8, Supplement, 2006, Pages C7-C12
29. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, Eryonucu B, Sansoy V. On Yıllık TEKHARF Çalışması Verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevalansı Yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 8–19.
30. TÜİK. Türkiye İstatistik Kurumu, Olum Nedeni İstatistikleri: Türkiye İstatistik Kurumu; 2020 [24.06.2020]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710#>
31. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019
32. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019, Pages 237–269

33. Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Ocak 7; 39 (2): 119-177.
34. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks DB, Gentile F, Greenwood JP, Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Nov 30;144(22):e368-e454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029. Epub 2021 Oct 28. Erratum in: *Circulation*. 2021 Nov 30;144(22):e455. PMID: 34709879.
35. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 13;; PMID: 32860058.
36. Libby, P. et al. (2022) "ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathophysiology and Clinical Evolution," in Braunwald's heart disease a textbook of Cardiovascular Medicine. 12th edn. Philadelphia, PA: Elsevier
37. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30- day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995 Mar 15;91(6):1659-68. PubMed PMID: 7882472.
38. Libby, P. et al. (2022) "Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes" in Braunwald's heart disease a textbook of Cardiovascular Medicine. 12th edn. Philadelphia, PA: Elsevier
39. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Frenes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jaswal JB, Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS Jr, Nwacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM, Zwischenberger BA. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 Jan 18;145(3):e18-e114. doi:

10.1161/CIR.0000000000001038. Epub 2021 Dec 9. Erratum in: *Circulation*. 2022 Mar 15;145(11):e772. PMID: 34882435.

40. Marco Roffi, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet, Christian Mueller, Marco Valgimigli, Felicita Andreotti, Jeroen J. Bax, Michael A. Borger, Carlos Brotons, Derek P. Chew, Baris Gencer, Gerd Hasenfuss, Keld Kjeldsen, Patrizio Lancellotti, Ulf Landmesser, Julinda Mehilli, Debabrata Mukherjee, Robert F. Storey, Stephan Windecker, ESC Scientific Document Group, 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), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 3, 14 January 2016, Pages 267–315

41. Bento D, Marques N, Azevedo P, Guedes J, Bispo J, Silva D, Amado J, Santos W, Mimoso J, Jesus I. CRUSADE: Is it still a good score to predict bleeding in acute coronary syndrome? *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Nov;37(11):889-897. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2018.02.008. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471747

42. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21873419.

43. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglul L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannier C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Sep 09; PMID: 34458905.

44. Libby, P. et al. (2022) “ Percutaneous Coronary Intervention” in Braunwald's heart disease a textbook of Cardiovascular Medicine. 12th edn. Philadelphia, PA: Elsevier

45. Bates E. R., Lau W. C., Angiolillo D. J. Clopidogrel-drug interactions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(11):1251–1263. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.024 )

46. Savi P., Pereillo J. M., Uzabiaga M. F., et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thrombosis and Haemostasis*. 2000;84(5):891–896. doi: 10.1055/s-0037-1614133)
47. Aydoğdu, S. (2015). Akut koroner sendrom tedavisinde oral antiplatelet tedavi: Güncel kılavuzlar ne diyor? *Turk Kardiyol Dern Ars*; 43 Suppl 2 s.13-19
48. Bernlochner I, Sibbing D. Thienopyridines and other ADP-receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(210):165-98. doi: 10.1007/978-3-642-29423-5\_7. PMID: 22918731
49. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-1057. doi:10.1056/NEJMoa0904327 [PubMed 19717846] )
50. Berger JS, Abramson BL, Lopes RD, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with symptomatic peripheral artery disease and prior coronary artery disease: Insights from the EUCLID trial. *Vasc Med*. 2018;23(6):523-530. doi:10.1177/1358863X18775594 [PubMed 29992857]
51. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-1534. doi:10.1056/NEJMoa1908973 [PubMed 31475799]
52. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al; THALES Investigators. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383(3):207-217. doi:10.1056/NEJMoa1916870 [PubMed 32668111]
53. Yıldırım E, Uyan C. Prasugrel: Farmakolojisi, Klinik Veriler ve Koroner Girişimlerdeki Rolü. Uyan C, editör. *Perkütan Koroner Girişimlerde Antiplatelet ve Antikoagülan Ajanlarla Tedavi*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.5-12
54. Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, Kubica J, Buccheri S, Cannon CP, Gurbel PA, De Servi S, Budaj A, Bartorelli A, Trabattoni D, Ohman EM, Wallentin L, Roe MT, James S. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients From 12 Randomized Trials. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):150-160. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046786. Epub 2020 May 29. PMID: 32468837; PMCID: PMC7489363
55. Bernlochner I, Sibbing D. Thienopyridines and other ADP-receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(210):165-98. doi: 10.1007/978-3-642-29423-5\_7. PMID: 22918731.

56. Braunwald E, Maseri A, Armstrong PW, Califf RM, Gibler WB, Hamm CW, Simoons ML, Van de Werf F. Rationale and clinical evidence for the use of GP IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 1998 Apr;135(4):S56-66. doi: 10.1016/s0002-8703(98)70298-4. PMID: 9539496.
57. Dickfeld T, Ruf A, Pogatsa-Murray G, Müller I, Engelmann B, Taubitz W, Fischer J, Meier O, Gawaz M. Differential antiplatelet effects of various glycoprotein IIb-IIIa antagonists. *Thromb Res.* 2001 Jan 15;101(2):53-64. doi: 10.1016/s0049-3848(00)00385-6. PMID: 11342206.
58. Dannenberg L, Wolff G, Naguib D, Pöhl M, Zako S, Helten C, Mourikis P, Levkau B, Hohlfeld T, Zeus T, Kelm M, Schulze V, Polzin A. Safety and efficacy of Tirofiban in STEMI-patients. *Int J Cardiol.* 2019 Jan 1;274:35-39. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.052. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30236502.
59. Phillips DR, Scarborough RM. Clinical pharmacology of eptifibatide. *Am J Cardiol.* 1997 Aug 18;80(4A):11B-20B. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00572-9. PMID: 9291241.
60. Ibbotson T, McGavin JK, Goa KL. Abciximab: an updated review of its therapeutic use in patients with ischaemic heart disease undergoing percutaneous coronary revascularisation. *Drugs.* 2003;63(11):1121-63. doi: 10.2165/00003495-200363110-00014. PMID: 12749745.
61. Shimada YJ, Bansilal S, Wiviott SD, Becker RC, Harrington RA, Himmelmann A, Neely B, Husted S, James SK, Katus HA, Lopes RD, Steg PG, Storey RF, Wallentin L, Cannon CP; PLATO Investigators. Impact of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on the efficacy and safety of ticagrelor compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Am Heart J.* 2016 Jul;177:1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2016.03.015. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27297843.
62. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Aug 18;54(8):678-85. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.025. PMID: 19679245.
63. Wang Z, Zhou DY, Su Y, Si LY, Xu Q. Prasugrel or ticagrelor relative to clopidogrel in triple-antiplatelet treatment combined with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor for patients with STEMI undergoing PCI: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 Mar 12;20(1):130. doi: 10.1186/s12872-020-01403-6. PMID: 32164560; PMCID: PMC7066764.

64. Blanchart K, Heudel T, Ardouin P, Lemaitre A, Briet C, Bignon M, Sabatier R, Legallois D, Roule V, Beygui F. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors use in the setting of primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in patients pre-treated with newer P2Y12 inhibitors. *Clin Cardiol*. 2021 Aug;44(8):1080-1088. doi: 10.1002/clc.23654. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34114653; PMCID: PMC8364724.
65. Holmes LE, Gupta R, Rajendran S, Luu J, French JK, Juergens CP. A randomized trial assessing the impact of three different glycoprotein IIb/IIIa antagonists on glycoprotein IIb/IIIa platelet receptor inhibition and clinical endpoints in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Ther*. 2016 Oct;34(5):330-6. doi: 10.1111/1755-5922.12203. PMID: 27327862.
66. Tigen MK, Özdil MH, Çinçin A, Gürel E, Sünbül M, Şahin A, Güçtekin T, Doğan Z, Sayar N, Özben B. Bleeding risk with concomitant use of tirofiban and third-generation P2Y12 receptor antagonists in patients with acute myocardial infarction: A real-life data. *Anatol J Cardiol*. 2021 Oct;25(10):699-705. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.27974. PMID: 34622784; PMCID: PMC8504671.
67. Akıncı S, Çoner A, Akbay E, Adar A, Müderrisoğlu H. In-Hospital Bleeding and Mortality in Acute Coronary Syndrome Patients Treated with Tirofiban and Potent P2Y12 Inhibitors. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2022 Jul;50(5):320-326. doi: 10.5543/tkda.2022.21311. PMID: 35860883.
68. Mohamed MO, Rashid M, Timmis A, et al. Sex differences in distribution, management and outcomes of combined ischemic-bleeding risk following acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2021; 329:16-22.
69. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009;119:1873–1882.
70. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandio P, Gironde M, Rodriguez-Cordero M, Pereira-Lopez E, Romani SG, Gonzalez-Cambeiro C, Alvarez-Alvarez B, Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:222–231.
71. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2556–2566.)

72. Pan D, Xiao S, Hu Y, Pan Q, Wu Q, Wang X, Liu Q, Liu A, Liu J, Zhu H, Zhou Y. Clinical Nomogram to Predict Major Adverse Cardiac Events in Acute Myocardial Infarction Patients within 1 Year of Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiovasc Ther.* 2021 Dec 13;2021:3758320. doi: 10.1155/2021/3758320. PMID: 34987604; PMCID: PMC8687843.

73. Wang T, Palucci D, Law K, Yanagawa B, Yam J, Butany J. Atherosclerosis: pathogenesis and pathology. *Diag Histopathol* 2012;18:461–7

