T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

ORAL ANTİKOAGÜLAN KULLANAN AKUT ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ HASTALARINDA UZUN DÖNEM SONUÇLAR

Dr. Recep Polat

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

ORAL ANTİKOAGÜLAN KULLANAN AKUT ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ HASTALARINDA UZUN DÖNEM SONUÇLAR

Dr. Recep Polat

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Göktürk İpek

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Ülkemizde Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisinin kurulmasında ve gelişmesinde büyük emeği olan hastanemizin kurucusu merhum *Prof. Dr. Siyami Ersek*'i saygıyla anıyorum.

Hastanemizin başhekimi sayın *Prof. Dr. Cevdet Uğur Koçoğulları*'na ve tüm hastane yönetimine,

Kardiyoloji eğitim ve idari sorumlumuz saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Sait Terzi*'ye,

Tezimin her aşamasında büyük emeği ve desteği olan, çok değerli zamanını ayırıp bana faydalı olmak için elinden geleni yapan, bilgi ve tecrübelerini aktaran, güler yüzünü ve samimiyetini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım çok kıymetli tez hocam *Prof. Dr. Göktürk İpek'e*,

Asistanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok fazla bilgi, beceri ve tecrübeler edindiğim, üzerimde büyük emekleri olan değerli hocalarım *Prof. Dr. Kadir Gürkan, Prof. Dr. Ayşe Emre, Prof. Dr. Neşe Çam, Prof. Dr. Osman Bolca, Prof. Dr. Şennur Ünal Dayı, Prof. Dr. Can Yücel Karabay, Prof. Dr Mehmet Baran Karataş, Prof. Dr. Barış Güngör, Prof. Dr. Özlem Yıldırımtürk, Prof. Dr. Nazmiye Özbilgin, Prof. Dr. Nurşen Keleş, Prof. Dr. Ahmet Taha Alper, Prof. Dr Şükrü Aksoy, Doç. Dr. Mehmet Eren, Doç. Dr. Ufuk Gürkan, Doç. Dr. Barış Yaylak, Doç. Dr. Tolga Onuk, Doç. Dr. Ali Nazmi Çalık, Doç. Dr. Selçuk Yazıcı, Doç. Dr. Mustafa Azmi Sungur, Doç. Dr. Gönül Zeren, Doç. Dr. Gündüz Durmuş, Doç. Dr. Serhan Özcan, Doç. Dr. Mert İlker Hayıroğlu, Doç. Dr. Ahmet İlker Tekkeşin, Doç. Dr. Yiğit Çanga, Doç. Dr. Emrah Bozbeyoğlu, Doç. Dr. Altuğ Ösken, Doç. Dr. Göktuğ Savaş, Doç. Dr. Aycan Esen Zencirci, Doç. Dr. Hale Yaka Yılmaz, Doç. Dr. Lale Dinç Asarcıklı, Doç. Dr. İlhan İlker Avcı, Doç. Dr. Mehmet Fatih Yılmaz, Doç. Dr. Sena Sert Şekerci, Doç. Dr. Göksel Çinier, Doç. Dr. Nizamettin Selçuk Yelgeç, Doç. Dr. Yalçın Velibey, Doç. Dr. Barış Şimşek, Doç. Dr. Esra Poyraz, Doç. Dr. Ahmet Zengin, Doç. Dr. Fuat Polat, Uz. Dr. Erdinç Arıkan, Uz. Dr. Fatma Can, Uz. Dr. Ufuk Sadık Ceylan, Uz. Dr. Dilaver Öz, Uz. Dr. Özge Güzelburç, Uz. Dr. Erkan Kahraman, Uz. Dr. Can Baba Arın, Uz. Dr. Aysun Erdem Yaman, Uz. Dr. Aysel Yağmur, Uz. Dr. Yusuf Sinan Aydın, Uz. Dr. Kıvılcım Özden, Uz. Dr. Osman Uzman, Uz. Dr. Koray Kalenderoğlu, Uz. Dr. Tülay*

Bayram Gürkan, Uz. Dr. Sevim Türkday Derebey, Uz. Dr. Koray Demir, Uz. Dr. Aylin Arslantürk, Uz. Dr. Semih Eren, Uz. Dr. Furkan Durak ve tüm Kardiyoloji eğitim görevlisi ve uzmanlarına,

Kalp ve Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Anesteziyoloji, Yoğun bakım, Çocuk Kardiyolojisi ve Radyoloji öğretim üyeleri, uzman ve asistanlarına,

Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum İç Hastalıkları uzmanı *Uzm. Dr. Sevinç Yardımcı*'ya, Nöroloji uzmanımız *Uzm. Dr. Zeynep Yıldız*'a, Nefroloji uzmanı *Uz. Dr. Dilek Kutsal Aslan'a* Enfeksiyon Hastalıkları uzmanları *Uzm. Dr. Ayfer Şensoy, Uzm. Dr. Şeyda Öcalmaz, Uzm. Dr. Semra Batı Kutlu ve Uzm. Dr. Onur Çolak'a*, Göğüs Hastalıkları uzmanları *Uzm. Dr. Sami İlhan ve Uzm. Dr. Canan Öneş'e*,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum ve birlikte çok güzel zaman geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık dönemim boyunca her daim özverili çalışan bütün hemşire, sağlık personeli, idari personel, sekreterya personeli ve güvenlik personeli arkadaşlarıma,

Bugüne kadar eğitim hayatımda üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime ve Dokuz Eylül Tıp Fakültesi hocalarıma,

Tüm hayatım boyunca benim için her türlü fedakarlığı yapan, bana her daim destek olan, haklarını asla ödemeyeceğim, sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili babam *Abdulvehap Polat*, annem *Gürci Polat* ve tüm kardeşlerime,

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Recep Polat
İstanbul-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR vi
TABLOLAR DİZİNİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. AKUT KORONER SENDROM 3
2.2. ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ 4
2.2.1. Tanı 5
2.2.2. Klinik 5
2.2.3. Epidemiyoloji 7
2.2.4. Patogenez 8
2.2.5. Klinik Risk Değerlendirilmesi 10
2.2.6. Tedavi 13
2.2.6.1. Akut Yönetim: 13
2.2.6.2. Reperfüzyon tedavisi: 13
2.2.6.3. Antitrombosit tedavi: 14
2.2.6.3.1. Antitrombotik Kombinasyon Tedavilerinin Süresi 17
2.2.6.4. Antikoagülasyon: 17
2.2.6.5. Kanama Riskinin Değerlendirilmesi: 18
2.2.6.6. İskemik ve Kanama Risklerinin Bütünleştirilmesi: 19
2.2.7. Komplikasyonlar 22
2.2.7.1. Mekanik komplikasyonlar: 22
2.2.7.1.1. Ventriküler Septal Rüptür: 22
2.2.7.1.2. Papiller Kas Rüptürü: 22
2.2.7.1.3. Papiller Kas Disfonksiyonu: 22
2.2.7.1.4. Serbest Duvar Rüptürü: 22
2.2.7.2. Elektriksel komplikasyonlar: 23
2.2.7.2.1. Aritmiler: 23

2.2.7.2.2. Atriyoventriküler (AV) Blok: 23
2.2.7.2.3. Ventriküler Fibrilasyon: 23
2.2.7.3. Tromboembolik komplikasyonlar: 23
2.2.7.3.1. Sol Ventrikül trombüsü: 23
2.2.7.3.2. Pulmoner Emboli: 23
2.2.7.4. Kardiyojenik Şok: 24
2.2.7.5. Rekürren Miyokard Enfarktüsü: 24
2.2.7.6. Perikard Tutulumu: 24
2.2.7.6.1. Akut Perikardit: 10
2.2.7.6.2. Dresler Sendromu: 10
2.2.7.7. Post-ME Sendromu: 13
2.3. ORAL ANTİKOAGÜLANLAR 24
2.3.1. Vitamin K Antagonistleri 25
2.3.2. Faktör Xa İnhibitörleri 26
2.3.2.1. Rivaroksaban: 26
2.3.2.2. Apiksaban: 26
2.3.2.3. Edoksaban: 27
2.3.3. Direk Trombin İnhibitörleri 27
2.3.3.1. Dabigatran: 28
2.3.3.2. Bivalirudin: 28
2.3.3.3. Argatroban ve Lepirudin: 28
2.4. STYME VE ORAL ANTİKOAGÜLANLAR İLİŞKİSİ 29
2.4.1. STYME Öncesi Oral Antikoagülan Kullanımı 29
2.4.2. STYME Sonrası Oral Antikoagülan Kullanımı 30
2.4.3. Oral Antikoagülanlar ve İlaç Seçimi 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI 32
3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU 32
3.3. TANIMLAR 33
3.4. KLİNİK SONLANIM NOKTALARI 33
3.5. LABORATUVAR PARAMETRELERİ 34
3.6. KORONER ANJİOGRAFİ VE PRİMER PERKÜTAN GİRİŞİM 34

3.6.1. Primer PKG prosedürü 34
3.6.2. Antitrombotik Tedavi 35
3.7. İSTATİSTİK 35
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 45
6. SONUÇ 53
7. KAYNAKÇA 54

KISALTMALAR

AF : Atriyal fibrilasyon

AKS : Akut koroner sendrom

ALT : Alanin aminotransferaz

AME : Akut miyokart enfarktüsü

ARC-HBR : Akademik Araştırma Konsorsiyum Yüksek Kanama Riski

ASA : Asetilsalisilik asit

AST : Aspartat aminotransferaz

AV : Atriyoventriküler

AVR : Aort kapak replasmanı

BB : Beta bloker

CK-MB : Kreatin kinaz miyokardiyal bandı

CRF : Chronic renal failure

CRP : C reaktif protein

CURRENT-OASSİS: Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events – Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes

CYP2C9 : Sitokrom P450 2C9

Cx : Sirkumfleks arter

DAPT : Dual antiplatelet tedavi

DM : Diyabetes mellitus

DOAK : Doğrudan oral antikoagülan

DTİ : Doğrudan trombin inhibitörü

DVT : Derin ven trombozu

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

ESSENCE : Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non–Q-wave Coronary Events

F5LM : Faktör 5 leiden mutasyonu

GA : Güven araalığı

GFR : Glomerular filtrasyon hızı

Gp : Glikoprotein
GRACE : Global Registry of Acute Coronary Syndromes
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
HİT : Heparin-indüklenmiş trombositopeni
HR : Hazard Ratio
HT : Hipertansiyon
IL-6 : İnterlökin 6
INR : International Normalized Ratio
IV : İntravenöz
İABP : İntraaortik balon pompası
İATT : İkili antitrombositer tedavi
İKT : İntrakardiyak trombüs
KA : Kararsız angina
KABG : Koroner arter bypass greftleme
KBY : Koronik böbrek yetmezliği
Kg : Kilogram
KKY : Kronik kalp yetmezliği
KOAH : Kronik obstruktif akciğer hastalığı
kTn : Kardiyak troponin
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA : Sol ana koroner arter
MACE : majör istenmeyen kardiyovasküler olay
ME : Miyokard enfarktüsü
MHTFRM : MHFTR mutasyonu
MVR : Mitral kapak replasmanı
NSTME : ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü
OAK : Oral antikoagülan
OAC : Oral anticoagulant
OASİS-6 : Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes-6
PAH : Periferik arter hastalığı
PCI : Percutaneous coronary intervention
PKG : Perkütan koroner girişim

PRECİSE-DAPT : The PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy

PTE : Pulmoner tromboemboli

RKÇ : Randomize kontrollü çalışma

SKB : Sistolik kan basıncı

STYME : ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü

STEMI : ST-segment elevation myocardial infarction

SVO : Serebrovasküler olay

SYNTAX : Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery

TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction

UFH : Unfraksiyone heparin

VF : Ventriküler taşikardi

VKA : Vitamin K antagonisti

VKOR : Vitamini K epoksit redüktaz

VTE : Venöz tromboemboli

yd-kTn : Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: 1990 ve 2019 Yıllarında Kardiyovasküler Tanılar Nedeniyle Meydana Gelen Ölüm Sayısı 8
Tablo 2: Ateroskleroz oluşum evreleri 9
Tablo 3: GRACE Risk Skoru 11
Tablo 4: TIMI risk skorlaması 12
Tablo 5: Primer PKG hastalarında antiplatelet ve İV antikoagülan dozları 15
Tablo 6: Akademik Araştırma Konsorsiyum Yüksek Kanama Riskine (ARC-HBR) göre PKG zamanında majör ve minör kanama kriterleri 19
Tablo 7: PRECISE-DAPT Skoru 20
Tablo 8: İAPT Skoru 21
Tablo 9: İkinci Antitrombotik ile Uzatılmış Tedavi İçin Risk Kriterleri 21
Tablo 10: Bazal Demografik ve Klinik Özellikler 36
Tablo 11: Laboratuvar Parametreleri 38
Tablo 12: Koroner Girişim Parametreleri 40
Tablo 13: Klinik Sonuçlar 41
Tablo 14: Uzun Dönemli Mortalitenin Muhtemel Prodüktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Regresyon Analizi 43

ÖZET

Amaç: Oral antikoagülan (OAK) tedavisi altında ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME) geçiren hastaların optimal antitrombotik tedavi yönetimi kanama ve iskemik komplikasyonlar nedeniyle zor hale gelmektedir. Bu çalışmada OAK kullanan ve kullanmayan STYME hastalarının kısa ve uzun dönem klinik sonuçları karşılaştırılarak, OAK kullanımının mortalite ve diğer kardiyovasküler sonlanımlar üzerindeki etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 2012–2023 yılları arasında İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde primer perkütan koroner girişim (PKG) yapılan, STYME veya STYME eşdeğeri yüksek riskli NSTYME tanısı konan toplam 604 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği tek merkezli, gözlemsel bir çalışmadır. Hastalar, OAK kullanan (n=100) ve kullanmayan (n=504) olarak iki gruba ayrıldı. Eğilim skoru eşleştirmesi sonrasında analizler, OAK kullanan 100 hasta ve OAK kullanmayan 203 hasta üzerinden gerçekleştirildi. Demografik veriler, laboratuvar bulguları, koroner anjiyografi sonuçları, hastane içi ve uzun dönem klinik sonlanım verileri karşılaştırıldı. Hastaların ortalama takip süresi 3 yıldı. Klinik sonlanım noktaları arasında mortalite, majör/minör kanama, inme, tekrarlayan miyokard enfarktüsü ve yeniden hastaneye yatış oranları yer aldı. Uzun dönem mortalitenin öngördürücülerini belirlemek amacıyla Cox regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: OAK kullanan hastalar, kontrol grubuna göre iskemik serebrovasküler olay (SVO) ile koroner arter hastalığı öyküsü daha fazlaydı (sırasıyla %19 vs. %3, $p<0.001$ ve %33 vs. %20, $p=0.015$). OAK kullanan hastalarda hastane yatış süresi daha uzundu (ortalama 5.63 vs. 4.78 gün, $p=0.049$). Hastane içi mortalite oranı iki grup arasında benzerdi (OAK: %7 vs. Kontrol: %5.9, $p=0.80$), ancak taburculuk sonrası uzun dönem mortalite OAK grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (%31 vs. %14.8, $p=0.001$). Çok değişkenli analizde yaş, ejeksiyon fraksiyonunda (EF) düşüş ve kronik böbrek yetmezliği (KBY), uzun dönem mortalitenin bağımsız öngördürücüleri olarak saptanırken, OAK kullanımı bağımsız bir risk faktörü olarak

belirlenmedi. OAK kullanan hastalarda girişim yeri hematomu (%8 vs. %2, p=0.02) ve taburculuk sonrası minör kanama oranı (%7 vs. %1.5, p=0.03) daha yüksekti.

Sonuç: STYME hastalarında OAK kullanımı, taburculuk sonrası uzun dönem mortalite ve kanama oranlarında artışla ilişkili bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde, OAK kullanımı uzun dönem mortalite açısından bağımsız bir belirleyici olarak saptanmamıştır. Yaş, ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşüşü ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) varlığı, uzun dönem mortalitenin bağımsız öngördürücüleri olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, STYME hastalarında OAK kullanımının uzun dönem mortalite üzerindeki etkisini değerlendirirken, hasta özellikleri ve eşlik eden komorbiditelerin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: oral antikoagülanlar; ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü; mortalite

ABSTRACT

Aim: Optimal antithrombotic therapy management of patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) under oral anticoagulant (OAC) therapy is complicated due to bleeding and ischaemic complications. In this study, we investigated the effect of OAC use on mortality and other cardiovascular outcomes by comparing short and long-term clinical outcomes of STEMI patients with and without OAC use.

Materials and Methods: This is a single-centre, observational study retrospectively evaluating a total of 604 patients diagnosed with STEMI or STEMI-equivalent high-risk NSTEMI who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) at Istanbul Dr. Siyami Ersek Chest Heart and Vascular Surgery Training and Research Hospital between 2012 and 2023. Patients were divided into two groups as OAC users (n=100) and non-users as the control group (n=504). After propensity score matching, analyses were performed on 100 patients using OAC and in 203 patients not using OAC. Demographic data, laboratory findings, coronary angiography results, in-hospital and long-term clinical outcome data were compared. The mean follow-up period was 3 years. Clinical endpoints included mortality, major/minor bleeding, stroke, recurrent myocardial infarction and rehospitalisation rates. Cox regression analysis was used to identify predictors of long-term mortality.

Results: Patients on OAC had a greater history of ischaemic cerebrovascular events (ICA) and coronary artery disease (19% vs. 3%, $p<0.001$ and 33% vs. 20%, $p=0.015$, respectively). The duration of hospitalisation was longer in patients using OAC (mean 5.63 vs. 4.78 days, $p=0.049$). In-hospital mortality rate was similar between the two groups (OAC: 7% vs. Control: 5.9%, $p=0.80$), but long-term mortality after discharge was significantly higher in the OAC group (31% vs. 14.8%, $p=0.001$). In multivariate analysis, age, decreased ejection fraction (EF) and chronic renal failure (CRF) were found to be independent predictors of long-term mortality, whereas OAC use was not found to be an independent risk factor. The rate of intervention site

haematoma (8% vs. 2%, p=0.02) and post-discharge minor bleeding (7% vs. 1.5%, p=0.03) were higher in OAC group.

Conclusion: OAC use in STEMI patients was associated with increased long-term mortality and bleeding rates after discharge. However, OAC use was not found to be an independent predictor of long-term mortality in multivariate analysis. Age, decreased ejection fraction (EF) and presence of chronic renal failure (CRF) were independent predictors of long-term mortality. These results emphasise the importance of considering patient characteristics and comorbidities when evaluating the effect of OAC use on long-term mortality in STEMI patients.

Keywords: oral anticoagulants; ST segment elevation myocardial infarction; outcomes; mortality

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde en sık ölüm nedenlerinden biri kardiyovasküler hastalıklar olup, akut koroner sendrom (AKS) bu hastalık grubunun en ciddi formlarındandır (1) (2). Koroner arterlerin tam tıkanması sonucu gelişen transmural iskemi ile karakterize ST yükselmeli yükselmeli miyokart enfraktüsü (STYME) de AKS'nin en ağır klinik tablolarından birini oluşturmaktadır (3) (4). Miyokard kaybını sınırlamak ve mortaliteyi azaltmak için STYME tanısı alan hastalarda erken ve etkin reperfüzyon önerilmektedir (5). Perkütan koroner girişim (PKG) mevcut klavuzlar önerisiyle ilk tercih edilen reperfüzyon yöntemidir (6) (7).

ST yükselmeli miyokart enfaktüsünde standart ikili antiantitrombotik tedavi (İATT) yaklaşımı aspirin ve P2Y12 inhibitörünün birlikte kullanımıdır (8). Ancak atriyal fibrilasyon (AF), mekanik kalp kapak replasmanı veya venöz tromboemboliembolizm (VTE) gibi nedenlerle kronik oral antikoagülan (OAK) kullanan hastalarda STYME geliştiğinde optimal antitrombotik tedavi stratejileri tartışmalıdır (9) (10). OAK + İATT gibi üçlü antitrombositer tedaviler majör kanama riskinde belirgin artışa yol açabilmektedir (11) (12).

Çeşitli randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ'ler) ve meta-analizler, OAK kullanımının STYME hastalarında mortalite, inme, majör kanama, rekürren miyokard enfarktüsü üzerindeki etkilerini incelemiştir (13) (14). OAK kullanan hastalarda optimal antitrombotik tedavi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Ayrıca varfarin ve doğrudan oral antikoagülanlar (DOAK) arasında da klinik sonuçlar açısından farklılıklar saptanmıştır (15) (16). Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında OAK tedavisi altındayken STYME geçiren hastalarda, OAK kullanımının uzun ve kısa dönem klinik sonuçlara etkisini değerlendirmek, antitrombotik tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı; STYME tanısı alarak PKG yapılan hastalarda OAK kullanımının klinik sonuçlara etkisini değerlendirmektir. Bu çalışmada OAK kullanımının hastane içi ve uzun dönem mortaliteye oranları karşılaştırılmış ve özellikle OAK kullanımının mortalite için bağımsız bir öngördürücü olup olmadığı analiz edilmiştir. Ayrıca hastaların majör ve minör kanama komplikasyonlarının yanı

sıra inme, tekrarlayan miyokart enfarktüsü, stent trombozu gibi iskemik olaylar, revaskülarizasyon oranları ve yatış süresi değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT KORONER SENDROM

Akut koroner sendrom (AKS) tanımı, 12 derivasyonlu elektrokardiyogramda (EKG), kardiyak troponin (kTn) gibi biyokimyasal belirteçlerde ve/veya semptomlarda veya bulgularda yakın zamanda değişikliklerle karakterize, miyokardiyal iskemi ile ilişkili klinik spektrumu ifade eder (17). Miyokard beslenmesinin tromboz, oksijen arz-talep dengesizliği, koroner diseksiyon, koroner vazospazm vb. herhangi bir nedenden bozulması sonucu gelişen iskemi AKS'ye sebep olur (3).

Akut koroner sendrom genellikle aterosklerotik plak rüptürü sonucunda meydana gelir. Rüptüre yatkın koroner plaklar, makrofaj infiltrasyonunun matriks metalloproteinazlar ve inflamatuar sitokinlerin salınımına yol açtığı, lipit dolu nekrotik bir çekirdek ile karakterizedir. Bu durum plakların fibroz yüzeylerine incelme ile sonuçlanan ve plak rüptürüne yol açan bir inflamatuar süreci başlatır. Sonuç olarak doku faktörünün ortaya çıkması ve faktör X'in aktivasyonuyla birlikte trombüs oluşur (18).

Akut koroner sendromlar, ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME), ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTME) ve kararsız anjina (KA) olmak üzere 3 başlıkta sınıflandırılır (19).

Akut miyokard enfarktüsü (AME), akut miyokard iskemisiyle uyumlu klinik tabloda kardiyomiyosit nekrozunu tanımlar. AME tanısını karşılamak için bir dizi kriterin bir araya gelmesi gerekir, yani tercihen yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (yd-kTn) T veya I olmak üzere bir kardiyak biyobelirtecin, üst referans sınırının 99. persentilinin üzerinde olması ve en az aşağıdakilerden birinin olması (3).

1. Miyokard iskemisinin belirtileri
2. Yeni iskemik EKG değişiklikleri.
3. EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişimi.
4. Görüntüleme yöntemleri ile canlı miyokard kaybının veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun kanıtlanması.
5. Anjiyografi veya otopside tespit edilen intrakoroner trombüs

Akut miyokard enfarktüsü alt grupları arasında yer alan ST yükselmeli miyokard enfarktüsü; kimyasal biyobelirteçlerin salınımıyla ilişkili transmural iskemi ve miyokardiyal nekrozuna (enfarktüs) eşlik eden ST segment yükselmesi veya yeni gelişen sol dal bloğu gibi EKG değişiklikleriyle karakterizedir ve patolojik Q dalgalarının gelişimiyle görülebilir (3).

ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTME); ST yükselmesi olmadan kimyasal biyobelirteçlerin salınımıyla ilişkili miyokardiyal iskemi ve nekroz (enfarktüs) ile karakerizedir (3).

Kararsız angina ise diğer akut koroner sendrom tiplerinden farklı olarak akut kardiyomiyosit hasarı/nekrozu olmaksızın istirahatte veya minimal eforla miyokard iskemisi olarak tanımlanır. İstirahatte uzamış (>20 dakika), yeni başlayan, sıklığı artan veya yakın zamanda miyokard enfarktüs (ME) atağından sonra ortaya çıkan angina gibi spesifik klinik bulgularla karakterizedir (17).

Ayrıca ME patolojik, klinik ve prognostik farklılıklara dayanarak çeşitli tiplere ayrılabilir ve bu farklılıklar farklı tedavi stratejilerini gerektirebilir. Evrensel ME tanımına göre, ME beş ana tip altında sınıflandırılır (3).

Tip 1 ME; epikardiyal koroner arterlerdeki plakların rüptürü veya erozyonu sonucu gelişen spontan ME'nü,

Tip 2 ME; aterosklerotik plak rüptürü veya erozyonu olmadan miyokardın artmış oksijen ihtiyacı ve azalmış oksijen sunumu arasında bir dengesizlik sonucu gelişen ME'nü,

Tip 3 ME; anjinal semptomları olan ve kTn değeri elde edilemeden ani kardiyak ölüm ile ilişkili ME'nü,

Tip 4 ME; perkütan koroner girişim sonrasında gelişen ME'nü,

Tip 5 ME; koroner arter By-pass grefti (KABG) operasyonu sonrası gelişen ME'nü tanımlar.

Bu sınıflandırmalar, ME'ün altta yatan mekanizmasını anlamayı ve uygun tedavi stratejilerini belirlemeyi sağlar.

2.2. ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ

2.2.1. Tanı

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, kalıcı elektrokardiyografik ST yükselmesi ve sonrasında miyokardiyal nekroz biyobelirteçlerinin salınımı ile ilişkili karakteristik miyokardiyal iskemi semptomları ile tanımlanan klinik bir sendromdur (20). Akut iskemiyi düşündüren klinik bulguların varlığında; EKG'de en az iki ardışık derivasyonda, J noktasından ölçülen aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin varlığı STYME olarak kabul edilir:

a) V2-V3 derivasyonlarında;

40 yaşın altında olan erkeklerde ≥ 2,5 mm, 40 yaşın üzerinde olan erkeklerde ≥ 2 mm, Kadınlarda ≥ 1,5 mm ST segment yükselmesi olması,

b) Diğer tüm derivasyonlarda;

Sol ventrikül hipertrofisi ya da sol dal bloğu yokluğunda ≥1 mm ST segment yükselmesi olması,

c) İnferiyor miyokard enfarktüsünde çekilen sağ prekordiyal derivasyonlu EKG'de V3R-V4R derivasyonlarında ≥ 1 mm ST segment yükselmesi olması,

d) Posteriyor miyokard enfarktüsünde çekilen posteriyor EKG'de V7-V9 derivasyonlarında ≥1 mm ST segment yükselmesi olması,

e) ≥ 6 derivasyonda ≥1 mm ST segment depresyonu ile birlikte aVR ve/veya V1 derivasyonunda ST segment yükselmesi görülmesi.

Sol dal bloğu, sağ dal bloğu veya pil ritmi varlığı ST segment yükselmesini doğru bir şekilde değerlendirmeyi zorlaştırır. Bu sebeple iskemi açısından yüksek klinik semptomları olmakla birlikte bu EKG paternleriyle başvuran hastalar STYME'ye benzer şekilde yönetilmelidir (17).

2.2.2. Klinik

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü olan hastalar genellikle tipik vasıflı göğüs ağrısı ile hastaneye başvururlar. Göğüs ağrısı sternum altı basıncı veya sıkışması olarak tanımlanır. Göğüs ağrısı STYME de kreşendo benzeri bir desende artarak çok şiddetli hale gelebilir. Genellikle 20 dakikadan uzun sürer ve saatlerce devam edebilir. İki taraflı veya tek taraflı olabilir, ancak daha çok sol tarafta görülür. Anjina sol veya sağ kola, her iki kola, boyuna veya alt çeneye yayılabilir. Ayrıca anjina eşdeğeri olarak tanımlanabilecek terleme, dispne, mide bulantısı, kusma, yorgunluk

veya senkop ile ilişkili olabilir (21). Bazı hastalarda göğüs ağrısı hiç olmayabilir veya klasik olan göğüs ağrısı ile ilişkili semptomlar dışında başvurabilirler. Klasik olmayan sunumlar 75 yaş ve üzeri hastalarda, kadın hastalarda ve diyabet, kronik böbrek hastalığı veya demans hastalarında daha yaygındır (22).

Tanısal değerlendirmeden sonra, ani başlangıçlı göğüs ağrısı olan hastaların %10-15'inde akut koroner sendrom tanısı konur (23). Ani başlangıçlı göğüs ağrısının ayırıcı tanısında diğer kardiyak nedenler arasında; miyoperikardit, koroner spazm, taşiaritmiler, akut kalp yetersizliği, hipertansif aciller, aort stenozu, Takotsubo sendromu, kardiyomiyopatiler, kardiyak travma yer alır. Ayrıca anevrizma, diseksiyon ve inme göğüs ağrısının diğer vasküler nedenleri arasındadır. Pulmoner nedenler arasında ise pulmoner emoli, pnömotoraks, pnömoni, plevra inflmasyonu sayılabilir. Kas iskelet sistemi hastalıkları, göğüs travması, kas yaralanması/inflamasyon, kostokondrit, servikal omurga patolojileri de ortopedik kökenli göğüs ağrısına sebep olarak AKS ayırıcı tanısında yer alabilir. Gastrointestinal kökenli özofajit, reflü, spazm, peptik ülser, gastrit, pankreatit, kolesistit de ayırıcı tanıda yer alır. Ayrıca anksiyete, panik atak, herpes zoster ve anemi de AKS benzeri semptomlarla ortaya çıkabilir.

Göğüs ağrısı ile gelen hastalarda, akut koroner sendromun veya göğüs ağrısının diğer potansiyel olarak ciddi nedenlerinin tanısını kolaylaştırmak ve komplikasyonları belirlemek için başlangıçta ayrıntılı kardiyovasküler muayene yapılmalıdır (22). Muayene bulguları aşağıdaki şekilde sayılabilir:

- Görünüm soluk veya terli olabilir; hasta endişeli olabilir
- Kalp atış hızı referans aralığında, düşük veya hızlı olabilir.
- Kan basıncı referans aralığında, ağrı ve kalp yetersizliği gibi nedenlerle yüksek veya düşük olabilir.
- Solunum hızı genellikle referans aralığındadır, ancak yaygın enfarktüs ve kalp yetmezliği gelişen hastalarda yükselebilir; kalp yetmezliği veya kardiyojenik şokta Cheyne-Stokes solunumu meydana gelebilir.
- Juguler venöz distansiyon kalp yetmezliğini veya sağ ventrikül enfarktüsünü gösterebilir.

- Kalp sesleri normal olabilir. S_4 yaygındır; S_3, iskemi veya enfarktüs nedeniyle akut sol ventrikül disfonksiyonundan kaynaklanan veya önceden var olan kalp yetmezliği olan hastalarda duyulabilir.
- Yeni veya kötüleşen sistolik üfürüm papiller kas iskemisini veya rüptürünü gösterebilir.
- Kalp yetmezliği veya kardiyojenik şoku olan hastalarda ince raller duyulabilir.

Akut miyokart enfarktüsü dışında ST segment yükselmeli EKG saptandığı için STYME ile karışabilen klinik durumlar da vardır. Bunlar arasında erken repolarizasyon, miyokardit, perikardit, Takotsubo sendromu, hiperkalemi ve Brugada sendromu sıralanabilir.

2.2.3. Epidemiyoloji

ST-elevasyonlu miyokard enfarktüsü prevalansı; yaş, cinsiyet ve coğrafi bölgeye göre belirgin farklılıklar göstermektedir. 60 yaş altındaki bireylerde miyokard enfarktüsü prevalansı yaklaşık %3,8 seviyesindeyken, 60 yaş üzerindeki bireylerde bu oran %9,5'e kadar çıkmaktadır. Cinsiyet açısından bakıldığında, erkeklerin STYME riski kadınlara kıyasla beş kat daha fazladır. Coğrafi bölgelere göre de STYME prevalansında değişiklikler gözlenmektedir; yaşam tarzı, sağlık hizmetlerine erişim ve önleyici tedbirlerin varlığı bu farklılıkların ana nedenlerindendir (24).

Dünya Sağlık Örgütünün 2020 verilerine göre, 2019 yılında dünya genelinde iskemik kalp hastalığına bağlı ölümlerin sayısı 9 milyonu aşmıştır. Bu sayı, 1990 yılı ile karşılaştırıldığında ciddi bir artışı ifade etmektedir. Bunun yanı sıra, 1990 ve 2019 yılları arasında inme, hipertansif kalp hastalığı ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda da belirgin artışlar gözlenmiştir (25). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde STYME prevalansı artarken, gelişmiş ülkelerde ise kardiyovasküler hastalıkların erken teşhisi ve tedavisindeki ilerlemeler sayesinde bu artışın hızı kısmen yavaşlatılmıştır (17).

Aşağıdaki tabloda da görüldüğü gibi, 1990 ve 2019 yılları arasında kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelen ölüm oranlarında kayda değer bir artış söz konusudur (Tablo 1).

Tablo 1: 1990 ve 2019 Yıllarında Kardiyovasküler Tanılar Nedeniyle Meydana Gelen Ölüm Sayısı

Sıralama, 1990	**Sıralama 2019**
İskemik kalp hastalığı: 5.695.890	İskemik kalp hastalığı: 9.137.791
İnme: 4.574.085	İnme: 6.552.725
Hipertansif kalp hastalığı: 654.906	Hipertansif kalp hastalığı: 1.156.733
Romatizmal kalp hastalığı: 362.160	Kardiyomiyopati ve miyokardit: 340.349
Kardiyomiyopati ve miyokardit: 238.280	Atriyal fibrilasyon ve flutter: 315.337
Diğer kardiyovasküler ve dolaşım hastalıkları: 194.508	Romatizmal kalp hastalığı: 305.651
Atriyal fibrilasyon ve flutter: 117.038	Diğer kardiyovasküler ve dolaşım hastalıkları: 276.989
Aort anevrizması: 94.698	Aort anevrizması: 172.427
Romatizmal olmayan kapak hastalığı: 77.932	Romatizmal olmayan kapak hastalığı: 164.125
Periferik arter hastalığı: 30.168	Periferik arter hastalığı: 74.063

2.2.4. Patogenez

ST yükselmeli miyokard enfarktüsünün patofizyolojisi, aterosklerotik plak rüptürü ve sonrasında trombüs oluşumunun karmaşık etkileşimi ile karakterize olup, akut koroner arter tıkanıklığına ve miyokard iskemisine yol açar. ST yükselmeli miyokard enfarktüsü süreci, koroner arterlerin intimal tabakasında lipid, kolesterol ve hücresel artıkların birikmesiyle karakterize kronik bir inflamatuar durum olan aterosklerozun gelişmesiyle başlar. Ateroskleroz oluşum evreleri tablo 2'te gösterilmiştir. Zamanla, aterosklerotik plaklar olarak bilinen bu birikintiler büyür ve arter lümeninin daralmasına yol açarak kalp kasına giden kan akışını azaltır. (26).

Tablo 2: Ateroskleroz oluşum evreleri



Lipid açısından zengin bir çekirdeği içeren ince lifli bir başlıkla karakterize olan hassas plaklar, artan yüzey gerilimi, iltihaplanma ve protrombotik maddelerin salınımı gibi çeşitli tetikleyiciler altında yırtılmaya eğilimlidir (27). Yırtılma, plağın trombojenik içeriğini dolaşan kana maruz bırakarak trombosit aktivasyonuna ve lezyon bölgesinde bir trombüsün oluşumuna yol açar. Trombositler ve fibrinden oluşan trombüs, koroner arter içinde hızla yayılır ve damarın kısmen veya tamamen tıkanmasına neden olur. Miyokardiyal bölgeye kan akışındaki bu ani azalma, akut miyokardiyal iskemiye yol açar (28).

Aterosklerozla ilgili olarak birçok risk faktörü bulunmuştur. Tablo 5'te ateroskleroz risk faktörleri kategorize edilmiştir. Değiştirilebilen risk faktörleri arasında dislipidemi, hipertansiyon ve sigara kullanımı önemli yer tutarken, yaş, cinsiyet ve genetik faktörler değiştirilemeyen riskler arasında sayılır. Yeni risk oranları

arasında ise inflamatuar göstergeler (örneğin, CRP, IL-6) ve koagülasyonun özelliklerini artıran faktörler (örneğin, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1) bulunmaktadır. Major risk faktörleri toplumdaki risk artışının %90'ından sorumludur (29).

2.2.5. Klinik Risk Değerlendirmesi

ST yükselmeli miyokard enfarktüslü tüm hastalarda daha yüksek olay riskini gösteren klinik belirteçlerin varlığı dahil olmak üzere kısa vadeli riskin erken değerlendirmesi yapılmalıdır. Miyokardiyal hasarın derecesi, başarılı reperfüzyonun meydana gelmesi ve ileri yaş, hızlı kalp ritmi, hipotansiyon, Killip sınıfı >I, anterior ME, önceki ME, yükselmiş başlangıç serum kreatinin, kalp yetmezliği öyküsü veya periferik arter hastalığı klinik risk parametreleri olarak sayılabilir. Reperfüzyondan önceki akut fazda kolayca tanımlanabilir parametrelere dayalı olarak çeşitli risk skorları geliştirilmiştir. Risk değerlendirmesi için Global Registry of Acute Coronary Syndromes (GRACE) risk skoru önerilmektedir (30). GRACE skorlama sistemi STYME hastane içi ve taburculuk sonrası 6 aylık sürede ölüm veya herhangi bir advers olay riskini öngörmek için kullanılmaktadır. Ayrıca 1. ve 3.yıla kadar istenmeyen olayları öngörmek için de kullanılabilir (31) .

Killip sınıflaması, yaş, başvuru esnasındaki kalp hızı, sistolik kan basıncı, kreatinin düzeyi, kardiyak arrest gelişip gelişmediği, EKG'de ST segment değişikliği olup olmaması ve kardiyak enzim yüksekliği parametrelerini içeren GRACE skoruna göre hastalar düşük (0-108 puan), orta (109-140 puan) ve yüksek (141 -372 puan) riskli olarak ayrılır. (Tablo 3)

Tablo 3: GRACE Risk Skoru

GRACE RİSK SKORLAMASI					
KILLIP SINIFLAMASI					Puan
Sınıf 1	Kalp yetersizliği bulguları yok				0
Sınıf 2	Akciğerde ral/krepitasyon veya S3 veya artmış juguler venöz dolgunluk				20
Sınıf 3	Aşikar akciğer ödemi				39
Sınıf 4	Kardiyojenik şok veya SKB<90 mmHg ve periferik vazokonstriksiyon bulgusu (oligüri, siyanoz, terleme)				59
SKB (mmHg)		Puan	Kalp hızı (atım/dk)		Puan
≤80		58	≤50		0
80-89		53	50-69		3
100-119		43	70-89		9
120-139		34	90-109		15
140-159		24	110-149		24
160-199		10	150-199		38
>200		0	>200		46
Yaş		Puan	Kreatinin (mg/dl)		Puan
≤30		0	≤0,4		1
30-39		8	0,41-0,79		4
40-49		25	0,80-1,19		7
50-59		41	1,20-1,58		10
60-69		58	1,59-1,98		13
70-79		75	1,99-3,96		21
			>3,96		28
Ek durum		Puan	Hastane içi mortalite		
			≤108 puan	Düşük risk	<%1
Başvuruda kardiyak arrest		39	108-140 puan	Orta risk	% 1-3
			> 140 puan	Yüksek risk	> % 3
ST segment deviasyonu		28	Taburculuk sonrası 6 aylık mortalite		
			≤88 puan	Düşük risk	< %3
Yükselmiş kardiyak enzimler		14	89-118 puan	Orta risk	%3-8
			> 118 puan	Yüksek risk	>%8

Tromboliz Miyokardiyal İskemi (TIMI) risk skorlaması ise kararsız anjina /NSTME için yapılan TIMI-11B, ESSENCE (Q dalgalı olmayan koroner olaylarda subkutan enoksiparin etkinliği ve güvenliği) ve STYME için yapılan In-TIME çalışmalarından elde edilen verilerle oluşturulmuştur (32) (33).

TIMI risk puanı, yedi bağımsız risk faktörüne dayanarak hesaplanır ve bu faktörlerin toplam skoru, hastanın ölüm veya tekrarlayan iskemik olay riskini yansıtır (34) (Tablo 4). İlk değerlendirme sırasında yapılan bu hızlı ve pratik risk analizi, erken invaziv girişim ve daha yoğun antitrombotik tedaviden fayda görmesi muhtemel yüksek riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olur.

Tablo 4: TIMI risk skorlaması

Belirleyici Değişkenler	**Puan**	**Açıklama**
Yaş ≥65	1	
KAH için ≥ 3 risk faktörü	1	• Ailede KAH öyküsü • Hipertansiyon • Hiperkolesterolemi • Diyabet • Sigara kullanımı
Son 7 gün içinde aspirin kullanımı	1	
Yakın zamanda, şiddetli anjina semptomları	1	Son 24 saat içinde ≥2anjinal olay
Yükselmiş kardiyak belirteç	1	CK-MB ya da kardiyak spesifik troponin Seviyesi
≥0.5mm ST segment değişikliği	1	• ST depresyonu>0.5mm ise anlamlı 20 dk. az geçici ST elevasyonu ≥0.5mm ise ST segment depresyonu • 20 dakikadan uzun süre ST segmentelevasyonu ≥1mm
Önceki koroner arter stenozu ≥%50	1	Bu bilgi bilinmiyorsa bile risk göstergesi geçerli kalır.

Hesaplanan TIMI skoru	**≤14 günde, ≥1 primer sonlanım noktası riski ***	**Risk durumu**
0 veya 1	%5	Düşük
2	%8	Düşük
3	%13	Orta
4	%20	Orta
5	%26	Yüksek

***** Primer sonlanım noktası: ölüm, yeni veya tekrarlayan ME ya da acil revaskülarizasyon

Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) skoru (35), özellikle çok damar hastalığı olan STYME hastalarında koroner arter lezyonlarının kompleks yapısını değerlendirir. Koroner arterlerdeki tıkanıklıkların anatomik yapısına dayalı olan bu skor, perkütan koroner girişim (PKG) ya da koroner arter bypass grefti (KABG) gerekliliği hakkında yol gösterici niteliğe sahiptir. Yüksek SYNTAX skoru olan hastalarda komplikasyon ve iskemik olay riski daha yüksektir (36).

2.2.6. Tedavi

2.2.6.1. Akut yönetim

ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü vakalarında aritmileri tespit etmek ve gerekirse defibrilasyon sağlamak amacıyla mümkün olan en kısa sürede, sürekli EKG monitörizasyonu başlatılması önerilir. Oksijen satürasyonu düşük olan (<% 90) hastalarda oksijen desteği önerilir. İskemik semptomların azaltılması için nitrat ve intravenöz (İV) opioidler düşünülmelidir. Ayrıca akut KY belirtisi ve /veya hipotansif olmayan STYME hastalarında PKG öncesi İV betablokerler (BB) düşünülebilir. Erken dönemde verilen İV metoprolol, ventriküler fibrilasyon (VF) ve mikrovasküler obstrüksiyon insidansında azalma ile ilişkilendirilmiştir (17).

2.2.6.2 . Reperfüzyon tedavisi

ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarında birincil amaç, enfarktüsle ilişkili koroner arterin birincil PKG veya fibrinolitik tedavi ile reperfüzyonudur (17). ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü ve iskemik semptomları olan tüm hastalara 12 saatten önce zamanlamadan bağımsız olarak, kalıcı iskemik semptomları veya hemodinamik ve/veya elektriksel instabilitesi olan tüm hastalara reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır (17) (37). Birincil PKG, reperfüzyonun tercih edilen yöntemidir (37). Tanıdan itibaren 120 dakika içinde PKG gerçekleştirilemezse, transfer yapılsa bile, derhal fibrinolitik tedavi uygulanmalıdır (17).Mümkün olduğunda hastaların PKG yapabilen merkezlere erken nakli tercih edilir, çünkü fibrinolizle tedavi edilen hastaların yaklaşık %35'i reperfüzyona ulaşamaz ve ek olarak %10'unda etkisiz reperfüzyon vardır. (37). Fibrinolizden sonra,

fibrinoliz başarısız olması veya tekrarlayan ST segment yükselmesiyle birlikte tekrar tıkanıklık kanıtı varlığında da acil anjiyografi için tüm hastalar PKG yapabilen bir hastaneye nakledilmelidir (17). Semptom başlangıcından itibaren 24 saate kadar, Avrupa kılavuzlarına göre ise 48 saat STYME'li hastalarda reperfüzyon tedavisini göz önünde bulundurulmalı ve özellikle geç safhada fibrinolizden ziyade birincil PKG tercih edilmelidir (17) (37). Ancak semptom başlangıcından 24 saat sonra gelen asemptomatik hastalar için reperfüzyon tedavisi önerilmez (17) (37). PKG'ye uygun olmayan anatomiye sahip ve risk altında geniş bir miyokard alanı bulunan hastalar için koroner arter bypass greftlemesini de düşünmek gerekir (37).

2.2.6.3. Antitrombosit tedavi

Birincil PKG yapılan hastalara aspirin ve P2Y12 inhibitörü kombinasyonu olan ikili antitrombositer (İATT) ve parenteral bir antikoagülan verilmelidir. Primer PKG hastalarında antiplatelet ve İV antikoagülan dozları tablo 5'te özetlenmiştir. Aspirin çiğneme dahil oral olarak veya tromboksan A2'ye bağlı trombosit agregasyonunun tam inhibisyonunu sağlamak için İV olarak verilebilir. Enterik kaplamasız Aspirinin oral dozu tercihen 150-300 mg olmalıdır. Oral aspirinin %50 oral biyoyararlanımı göz önüne alındığında, karşılık gelen doz 75-150 mg'dır. Farmakolojik veriler, bu düşük doz aralığının siklooksijenaz-2'ye bağlı prostasiklinin inhibisyonunu önlediğini göstermektedir. (38).

Tablo 5: Primer PKG hastalarında antiplatelet ve İV antikoagülan dozları

Antiplatelet tedavi	
Aspirin	Yükleme dozu: 150–300 mg ağızdan veya ağızdan almak mümkün değilse 75–250 mg intravenöz (i.v.). Ardından 75–100 mg/gün idame dozu.
Klopidogrel	Yükleme dozu: 600 mg ağızdan, ardından 75 mg/gün idame dozu.
Prasugrel	□ Yükleme dozu: 60 mg ağızdan, ardından 10 mg/gün idame dozu. □ Vücut ağırlığı ≤60 kg olan hastalarda, 5 mg/gün idame dozu önerilir. □ Önceki inme öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. □ ≥75 yaş hastalarda genellikle önerilmez; ancak gerekirse 5 mg/gün dozunda kullanılabilir.
Tikagrelor	Yükleme dozu: 180 mg ağızdan, ardından günde iki kez 90 mg
Abciksimab	Bolus: 0.25 mg/kg intravenöz (i.v.), ardından maksimum 12 saat boyunca 0.125 µg/kg/dk infüzyon.
Eptifibatid	Çift bolus: 180 µg/kg i.v. (10 dakika arayla) ardından maksimum 18 saat boyunca 2.0 µg/kg/dk i.v. infüzyon.
Tirofiban	Bolus: 25 µg/kg i.v. 3 dakika içinde, ardından maksimum 18 saat boyunca 0.15 µg/kg/dk idame infüzyonu.
Parenteral antikoagülan tedavi	
Unfraksiyone heparin(UFH)	□ GP IIb/IIIa inhibitörü kullanılmadığında: 70–100 IU/kg bolus i.v. □ GP IIb/IIIa inhibitörleri ile: 50–70 IU/kg bolus i.v.
Enoksaparin	0.5 mg/kg bolus i.v.
Bivalirudin	0.75 mg/kg bolus i.v., ardından prosedür sonrası 4 saate kadar 1.75 mg/kg/saat infüzyon.

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarında P2Y12 inhibitörünün ne zaman başlatılması gerektiği konusunda farklı görüşler mevcuttur. European Society of Cardiology 2023 Akut Koroner Sendrom Kılavuzu'nda işlem öncesi ikinci antiagregan yüklenme önerisi sınıf 2b olarak belirlenmiştir (17). Tercih edilen P2Y12 inhibitörleri günde bir kez ağızdan 60 mg yükleme dozu ve 10 mg idame dozu şeklinde verilen prasugrel veya günde iki kez 180 mg yükleme dozu ve 90 mg idame dozu şeklinde verilen tikagrelordur. Klopidogrele kıyasla bu ilaçların etki başlangıcı daha hızlıdır ve klinik sonuçlar açısından klopidogrelden üstündürler (39) (40). Prasugrel, daha önce inme/geçici iskemik atak geçirmiş hastalarda kontrendikedir. Ayrıca net klinik fayda gösterilemediği için genellikle ≥75 yaş veya daha düşük vücut ağırlığına

sahip hastalarda (<60 kg) kullanımı önerilmez. Bu hastalarda prasugrel kullanılması durumunda, azaltılmış doz (5 mg) önerilir (41). Tikagrelor ise morfolojik veya fonksiyonel akciğer anormallikleri ile ilişkili olmayan ve nadiren kalıcı kesilmeyi gerektiren geçici dispneye neden olabilir (42). Daha önce hemorajik inme geçiren hastalarda, oral antikoagülan kullanan hastalarda veya orta ila şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda prasugrel veya tikagrelor kullanılmamalıdır. Bu ajanlar mevcut olmadığında veya kontrendikeyse *oral* 600 mg klopidogrel verilmelidir (43). Klopidogrel, birincil PKG ortamında herhangi bir büyük sonuç çalışmasında plaseboya karşı değerlendirilmemiştir, ancak ilk haftada 600 mg yükleme dozu/150 mg idame dozu rejimi, PKG uygulanan hasta alt grubunda 300/75 mg rejiminden üstündür. Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events – Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (CURRENT-OASIS 7) çalışmasında (43) ve yüksek klopidogrel yükleme dozlarının kullanımının adenozin difosfat reseptörünün daha hızlı inhibisyonuna ulaştığı gösterilmiştir. Sonuç olarak tüm P2Y12 inhibitörleri, kanama riski yüksek olan veya anemisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kangrelor, hızlı başlangıç ve etki bitişi olan geri dönüşümlü güçlü bir İV P2Y12 inhibitörüdür. Stabil angina veya AKS için PKG'li hastaları içeren üç randomize kontrollü çalışmada klopidogrel yüklemesine veya plaseboya karşı değerlendirilmiştir (44) (45) (46). Bu üç çalışmanın birleştirilmiş analizi, kangrelorun kanama riskini artırarak periprosedürel iskemik komplikasyonları azalttığını göstermiştir. (47) AKS'li hastalarda güçlü bir P2Y12 inhibitörünün (prasugrel veya tikagrelor) kullanılmamış olması ve çalışmaya katılan hastaların yalnızca yaklaşık %18'inin STYME ile sunulmuş olması (46), sonuçların STYME hastalarının güncel yönetim uygulamalarına uygulanabilirliğini sınırlamaktadır. Bununla birlikte, kangrelor, PKG sırasında oral P2Y12 reseptör inhibitörleri ile önceden tedavi edilmemiş hastalarda veya oral ajanları emilimi ile ilgili sorun olacağı düşünülen hastalarda kullanılabilir.

Fibrinojenin trombositler arası köprü oluşturmasını ve trombüs oluşumunu engelleyerek trombosit agregasyonunun son basamağını bloke eden güçlü antiplatelet ajanlar olan Glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitörlerinin ise birincil PKG'den önce kullanımının işlemi kolaylaştırıcı veya klinik sonçları iyileştirici yönde bir fayda

sağlamadığı ve kateterizasyon laboratuvarındaki rutin kullanıma kıyasla kanama riskini artırdığı gösterilmişti (48) (49). Absiksimab ile fraksiyone olmayan heparinin (UFH) prosedürel kullanımı bivalirudin ile karşılaştırıldığında fark göstermemiştir (50). Büyük bir trombüsün anjiyografik kanıtı, yavaş veya hiç geri akış olmaması ve diğer trombotik komplikasyonlar durumunda kurtarma tedavisi olarak GP IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanılması makul olsa da bu strateji randomize bir çalışmada test edilmemiştir. Genel olarak, birincil PKG için GP IIb/IIIa inhibitörlerinin rutin kullanımını önerilmemektedir. Ayrıca GP IIb/IIIa inhibitörlerinin intrakoroner uygulaması ile İV kullanımı arasında klinik sonuçlar açısından fark yoktur (51).

2.2.6.3.1. Antitrombotik Kombinasyon Tedavilerinin Süresi

Aspirin ve bir P2Y12 inhibitörünü (prasugrel, tikagrelor veya klopidogrel) birleştiren İATT, birincil PKG yapılmış STYME hastalarında 12 ay boyunca önerilir (39) (40). Fibrinolizle tedavi edilen ve daha sonra PKG uygulanmayan hastalarda da en az 1 ay süreyle klopidogrel önerilir (52). Fibrinoliz ve ardından PKG geçiren hastalar için de 12 ay boyunca İATT önerilir. Güçlü P2Y12 inhibitörleri fibrinoliz geçiren hastalarda uygun şekilde test edilmediğinden ve kanama komplikasyonları iyi belirlenmemiş olduğundan Klopidogrel, fibrinolizden sonra da tercih edilen P2Y12 inhibitörüdür. İkili antiplatelet tedavinin süresini belirlerken genel önerilerin ötesinde iskemi ve kanama risk faktörlerinin göz önüne alınarak hasta bazlı yaklaşım son yıllarda daha belirgin şekilde ön plana çıkmaktadır. Yüksek kanama riski olan hastalarda İATT süresi 3 ila 6 ay ile sınırlandırılabilirken, yüksek iskemik riski olan hastalarda özellikle kanama riski de düşükse İAPT'nin 12 ayın ötesine uzatılması düşünülebilir. İkili antiplatelet tedavi sonrasında ise genellikle Aspirin veya Klopidogrel ile tekli antiagregan ömür boyu devam eder (17).

2.2.6.4. Antikoagülasyon

Birincil PKG için antikoagülan seçenekleri arasında UFH, enoksaparin ve bivalirudin bulunur. Birincil PKG sırasında ilk tercih UFH’dir (17). Birincil PKG'de UFH'yi değerlendiren plasebo kontrollü bir çalışma yapılmamıştır, ancak bu ajanla ilgili geniş bir deneyim birikimi vardır. PKG için UFH dozu standart önerilere uymalıdır (başlangıç bolusu 70–100 U/kg). Diğer alternatif ajanlar arasında yer alan

Fondaparinux'un birincil PKG sırasında kullanımı, “Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes-6 (OASIS 6)” çalışmasında potansiyel zararla ilişkilendirilmiştir ve önerilmemektedir (53). Bivalirudin, heparin kaynaklı trombositopenisi olan hastalara önerilmektedir.

2.2.6.5. Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Yoğun şekilde antiagregan ve antikoagülan verilen AKS hastalarının kanama riskini değerlendirmek ve tedavi yaklaşımını bu doğrultuda belirlemek elzemdir. Bu hasta grubunda kanama riski Yüksek Kanama Riski Akademik Araştırma Konsorsiyumu'na (Tablo 6) göre değerlendirilebilir (54) ve antikoagülan ve antiplatelet tedavinin planlanmasında yardımcı olur. Özellikle, kanama riski yüksek olan hastalarda İATT süresini kısaltmak veya antitrombotik tedavi stratejilerini düzenlemek için kullanılır. Hasta en az bir major veya iki minor kanama risk faktörüne sahipse, yüksek kanama riski kategorisinde değerlendirilir. Ancak, ARC-HBR kriterlerinde kullanılan parametrelerden bazıları detaylı olduğu için acil durumlarda rutin klinik uygulamada güçlük yaşanabilir.

Tablo 6: Akademik Araştırma Konsorsiyum Yüksek Kanama Riskine (ARC-HBR) göre PKG zamanında majör ve minör kanama kriterleri (En az bir majör veya iki minör kriterin karşılanması).

MAJÖR	MiNÖR
Uzun dönem OAK kullanımı (vasküler koruma dozu hariç)	≥ 75 yaş
Şiddetli ya da son dönem KBH (eGFR<30 mL/dk)	Orta seviye KBH (eGFR 30-59 mL/dk)
Hemoglobin < 11 g/dL	Hemoglobin Erkekler için 11 – 12.9 g/dL Kadınlar için 11 – 11.9 g/dL
Son 6 ay içerisinde transfüzyon ve/veya hastaneye yatış gerektirecek spontan kanama ya da herhangi bir zamanda tekrarlayan kanama	Majör kriterleri karşılamayan son 12 ay içerisinde transfüzyon ve/veya hastaneye yatış gerektirecek spontan kanama
Orta veya şiddetli trombositopeni (Plt<$100x10^9$ /L)	Non-steroid anti-inflamatuar ilaç ya da steroid kronik kullanımı
Kronik kanama bozukluğu	Majör kriterleri karşılamayan herhangi bir zamanda iskemik inme
Portal hipertansiyon ile karaciğer sirozu	
Aktif malignite	
Önceki spontan intrakranial kanama (herhangi bir zamanda)	
12 ay içerisinde travmatik intrakranial kanama	
Beyinde arteriovenöz malformasyon	
6 ay içerisinde orta veya şiddetli iskemik inme	
PKG'den önceki 30 gün içerisinde geçirilmiş majör cerrahi veya majör travma	

2.2.6.6. İskemik ve Kanama Risklerinin Bütünleştirilmesi

Kanama riski ile iskemik olay riskinin birlikte ele alınması kritik bir gerekliliktir. Majör kanama olayları, prognozu iskemik komplikasyonlarla benzer şekilde olumsuz etkilemektedir (55) (15). Herhangi bir antitrombotik rejimde, iskemik ve kanama riskleri arasındaki dengenin sağlanması gerektiğinden, bu riskleri değerlendiren skorların kullanımı oldukça faydalıdır. Bu skorlar, iskemik korumayı maksimize ederken kanama riskini en aza indirmek amacıyla, antitrombotik tedavinin süresini ve şeklini belirlemede yol gösterici olabilir. Hem kronik koroner sendromu

olan hastalar hem de akut koroner sendrom geçiren ve perkütan koroner girişim sonrası ikili antiplatelet tedavi alan hastalar için spesifik risk değerlendirme sistemleri geliştirilmiştir. DAPT (Dual Antiplatelet Therapy) (tablo 6) ve "The PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy" (PRECISE-DAPT) (tablo 7) skorları, İATT süresiyle ilgili karar vermeyi yönlendirmek ve bilgilendirmek için tasarlanmıştır (56) (57). PRECISE-DAPT skoru, hastanın taburculuk aşamasında ikili antiplatelet tedavisinin yönetiminde kullanılırken, DAPT skoru, indeks olaydan bir yıl sonra kanama riskini tahmin etmek amacıyla hesaplanmaktadır. PRECISE-DAPT skoruna göre, yüksek kanama riski taşıyan hastalarda (PRECISE-DAPT skoru ≥25), uzun süreli İATT'nin iskemik açıdan anlamlı bir fayda sağlamadığı, ancak ciddi kanama riskini artırdığı gösterilmiştir (57). Kanama riski düşük olan hastalarda (PRECISE-DAPT skoru <25) ise uzun süreli tedavi, kanama oranlarında belirgin bir artış olmaksızın miyokard enfarktüsü (ME), kesin stent trombozu, inme ve hedef damar revaskülarizasyonunu içeren bileşik iskemik son noktada anlamlı bir azalma ile ilişkili bulunmuştur (57).

Tablo 7: PRECISE-DAPT Skoru

Değişken	Puanlama
Yaş (Yıl)	25-40 (0 Puan), 41-55 (1 Puan), 56-65 (2 Puan), 66-75 (3 Puan), >75 (4 Puan)
Kreatinin Klerensi (mL/dk)	>100 (0 Puan), 85-100 (1 Puan), 60-85 (2 Puan), 40-60 (3 Puan), <40 (4 Puan)
Hemoglobin (g/dL)	>14 (0 Puan), 12-14 (1 Puan), 10-12 (2 Puan), <10 (3 Puan)
Beyaz Küre (10^9/L)	<6.0 (0 Puan), 6.0-8.0 (1 Puan), 8.0-10.0 (2 Puan), >10.0 (3 Puan)
Önceki Kanama Geçmişi	Hayır (0 Puan), Evet (1 Puan)

Yüksek İAPT skoru (≥2 puan) olan hastalar stent trombozu veya tekrarlayan miyokard enfarktüsü riski yüksek olduğunda uzun süreli ikili antiplatelet tedavisinden daha fazla fayda sağlayabilir. Ancak bu hastalarda, kanama riskine de dikkat edilmelidir. Düşük İAPT skoru (<2 puan) olan hastalarda kanama riski ön planda olduğundan ve İAPT süresinin 12 aydan uzun tutulması genellikle önerilmez. Bu hastalarda, tedavi süresi kısa tutulabilir ve ikili antiplatelet yerine tekli antiplatelet tedaviye geçiş yapılabilir (56).

Tablo 8: İAPT Skoru

Parametre	Puan
Yaş ≥75 yaş	-2
Yaş 65-74 yaş	-1
Yaş <65 yaş	0
Sigara Kullanımı	1
Diyabetes Mellitus	1
Başvuru Sırasında Miyokard Enfarktüsü (ME)	1
PKG veya ME Öyküsü	1
Paklitaksel Salınımlı Stent Kullanımı	1
Stent Çapı <3 mm	1
Kronik Kalp Yetmezliği (KKY) veya Sol Ventrikül EF <%30	2
Ven Grefti Stenti	2

Tablo 9: İkinci Antitrombotik ile Uzatılmış Tedavi İçin Risk Kriterleri (17)

Yüksek trombotik risk	Orta trombotik risk
Kompleks KAH ve en az bir risk faktörü	Non-kompleks KAH ve en az bir risk faktörü
Risk artıranlar	
İlaç gerektirecek DM	İlaç gerektirecek DM
Tekrarlayan ME öyküsü	Tekrarlayan ME öyküsü
Multidamar KAH	Çok damar hastalığı (KAH + PAH)
Çok damar hastalığı (KAH + PAH)	eGFR 15-59 mL/dk KBH
<45 yaş ya da ilerleyen KAH	
Eşlik eden sistemik inflamatuar hastalık	
eGFR 15-59 mL/dk KBH	
Teknik açıdan risk	
En az 3 stent implantasyonu	
En az 3 lezyon tedavisi	
Total stent uzunluğu >60 mm	
Öyküsünde kompleks revaskülarizasyon (sol ana, bifürkasyon ≥2 stent implantasyonu, kronik total oklüzyon, son patent damar stentlenmesi)	
Antiplatelet tedavisi altında stent trombozu öyküsü	

2.2.7. Komplikasyonlar

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü acil revaskülarizasyon gerektiren ciddi bir klinik tablodur ve tedavisinin hızlı ve etkili bir şekilde uygulanmaması halinde çeşitli ölümcül komplikasyonlar ortaya çıkabilir. ST yükselmeli miyokard enfarktüsü komplikasyonları, miyokardiyal hasarın boyutuna, müdahale zamanlamasına ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak farklılık gösterebilir.

2.2.7.1. Mekanik Komplikasyonlar

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü sonrası kalp kasında ve yapılarında meydana gelen hasarlar mekanik komplikasyonlara yol açabilir.

2.2.7.1.1. Ventriküler Septal Rüptür

Kalbin sağ ve sol ventriküllerini ayıran septumun yırtılmasıdır ve zamanında tedavi edilmezse ciddi hemodinamik sorunlara ve ani ölüme yol açabilir (4).

2.2.7.1.2. Papiller Kas Rüptürü

İskemiye bağlı papiller adelenin yırtılmasıdır ve mitral kapak fonksiyonunu etkileyerek ani mitral yetmezlik, pulmoner ödem ve kalp yetersizliği riskini artırabilir (58).

2.2.7.1.3. Papiller Kas Disfonksiyonu

Yine iskemiye bağlı papiller kas kasılmasında yetersizlik oluşması sonucunda görülür ve mitral kapak fonksiyonunu etkileyerek ani mitral yetmezlik, pulmoner ödem ve kalp yetersizliği riskini artırabilir (58).

2.2.7.1.4. Serbest Duvar Rüptürü

Birincil PKG dönemi sonrasında daha nadir görülse de kalbin dış duvarının yırtılması ölümcül bir durumdur ve genellikle kalbin fonksiyonlarını yerine getirmesini engelleyecek seviyede kalp tamponadı ile sonuçlanır (59).

2.2.7.2. Elektriksel Komplikasyonlar

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü sonrası oluşan iskemi kalpteki elektriksel iletim bozuklukları ve çeşitli aritmilere neden olabilir.

2.2.7.2.1. Aritmiler

STYME'nin yaygın komplikasyonlarından biridir. Ventriküler fibrilasyon veya ventriküler taşikardi gibi ritim bozuklukları saniyeler içinde müdahale edilmezse ölümcüldür (60).

2.2.7.2.2. Atriyoventriküler (AV) Blok

Elektrik sinyallerinin iletiminde meydana gelen kesintiler AV bloklara yol açabilir. Alt duvar enfarktüsü olan hastalarda daha sık görülür (61).

2.2.7.2.3. Ventriküler Fibrilasyon

Özellikle STYME'nin ilk saatlerinde görülür ve acil müdahale edilmezse ani ölüme neden olabilir (62).

2.2.7.3. Tromboembolik Komplikasyonlar

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü sonrası artan pıhtı oluşumu riski, tromboembolik olaylara yol açabilir.

2.2.7.3.1. Sol Ventrikül Trombüsü

Miyokard disfonksiyonu nedeniyle sol ventrikülde özellikle apikal bölgede en sık olmak üzere pıhtı oluşabilir. Bu durum, emboliye neen olarak inme veya diğer organ hasarlarına neden olabilir (63).

2.2.7.3.2. Pulmoner Emboli

Nadiren görülmekle birlikte, STYME sonrası derin ven trombozuna bağlı pulmoner emboli gelişebilmektedir (64).

2.2.7.4. Kardiyojenik Şok

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü miyokardın büyük bölümünü etkilediği durumlarda kardiyojenik şok gelişebilir. Bu tablo, yetersiz pompa fonksiyonu ile karakterize olup, STYME'nin en ciddi komplikasyonlarından biridir ve mortalite oranı yüksektir (65).

2.2.7.5. Rekürren Miyokard Enfarktüsü

Yakın dönemde tekrarlayan miyokard enfarktüsü STYME sonrası görülebilen komplkasyonlardandır. Uygun antitrombotik tedavi ve risk faktörlerinin kontrol edilmemesi durumunda bu risk belirgin olarak artar (66).

2.2.7.6. Perikard Tutulumu

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü sonrası görülen perikard iltihabı farklı klinik tablolara neden olabilir.

2.2.7.6.1. Akut Perikardit

Erken dönemde ortaya çıkabilir ve göğüs ağrısı, ateş gibi belirtilerle seyreder (67).

2.2.7.6.2. Dressler Sendromu

Enfarktüs sonrası haftalar içinde ortaya çıkan otoimmün kaynaklı bir perikarditttir ve ateş, eklem ağrıları gibi semptomlarla görülür (68).

2.2.7.7. Post-ME Sendromu

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen anksiyete, depresyon gibi psikolojik sorunlar sıklıkla görülmektedir (69). ST yükselmeli miyokard enfarktüsü kaynaklı komplikasyonların en aza indirilmesi için hızlı ve etkili tedavi şarttır (70).

2.3. ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Oral antikoagülanlar, kan pıhtılaşmasını önleyerek tromboz riskini azaltan ilaçlardır. Venöz tromboembolizm (VTE), atriyal fibrilasyon (AF) ve kalp kapak

protezi gibi durumlarda yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, bu ilaçların kanama riskini artırabilir. Oral antikoagülanlar; vitamin K antagonistleri (VKA), doğrudan trombin inhibitörleri ve oral faktör Xa inhibitörleri olmak üzere üç ana gruba ayrılabilir.

2.3.1 Vitamin K Antagonistleri

Vitamin K antagonistleri uzun yıllardır çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan temel antikoagülan ilaçlardan biridir. Özellikle varfarin, bu grubun en bilinen temsilcisidir. Vitamin K antagonistleri antikoagülan etkilerini karaciğerde K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin üretimini engelleyerek gösterir. Bu pıhtılaşma faktörleri arasında faktör II (protrombin), VII, IX ve X bulunurken, doğal antikoagülanlar olan protein C ve protein S'in sentezi de aynı mekanizma ile etkilenir (71). Aktif K vitamini, pıhtılaşma faktörlerinin karboksilasyon işlemini mümkün kılar (72). Karboksilasyon işlemi, pıhtılaşma faktörlerinin kalsiyuma bağlanabilir hale gelmesini ve pıhtılaşma süreçlerine katılmasını sağlar. Vitamin K antagonistleri karaciğer hücrelerinde bulunan K vitamini epoksit redüktaz (VKOR) enzimini inhibe eder. Bu enzim, inaktif K vitamini epoksitinin aktif forma (hidrokinon) dönüşümünden sorumludur (73).

Varfarin gibi VKA'ların tam etkisi genellikle 48-72 saat içinde ortaya çıkar ve etki süresi INR (International Normalized Ratio) ile izlenir. INR değerinin terapötik aralıkta kalması, etkin antikoagülasyon sağlarken kanama riskini de minimize etmek açısından önemlidir. Genellikle INR değeri 2-3 arasında tutulmalıdır, ancak mekanik kalp kapağı protezi gibi durumlarda bu aralık daha yüksek olabilir (74).

Vitamim K antagonistlerinin etkisi, genetik faktörler ve diyetle alınan K vitamini miktarına bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir. Örneğin, VKORC1 genindeki veya CYP2C9 enzimindeki polimorfizmler, hastaların varfarine olan duyarlılığını etkileyerek doz ayarlaması gerektirebilir (75). VKA'lar, diğer ilaçlarla etkileşime girebilir ve bu etkileşimler antikoagülan etkinliği artırabilir veya azaltabilir. Bu yüzden VKA tedavisi altındaki hastalar, özellikle yeni bir ilaca başladığında yakından izlenmelidir. İlaç-gıda etkileşimleri de önemlidir; örneğin yeşil yapraklı sebzeler gibi K vitamini açısından zengin yiyecekler bu ajanların etkisini azaltabilir (76).

2.3.2. Faktör Xa İnhibitörleri

Faktör Xa inhibitörleri, pıhtılaşma sürecinde kritik bir rol oynayan faktör Xa enziminin doğrudan inhibisyonu yoluyla antikoagülan etki gösteren bir ilaç sınıfıdır. Bu inhibitörler, serbest veya pıhtıya bağlı faktör Xa'yı doğrudan bloke ederek trombin üretimini engeller ve böylece fibrin pıhtısı oluşumunu azaltır. Doğrudan oral antikoagülanlar (DOAK) grubunda yer alan bu ilaçlar, venöz tromboembolizm, atriyal fibrilasyon ve akut koroner sendromlar gibi durumların tedavisi ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (77).

Faktör Xa inhibitörleri arasında rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban gibi ilaçlar bulunmaktadır. Bu ajanlar, geleneksel Vitamin K antagonistleri (warfarin) ve heparin türevlerinden farklı olarak daha öngörülebilir bir doz-yanıt ilişkisine sahiptir ve düzenli INR izlemi gerektirmez (78). Özellikle son yıllarda elde ettiğimiz bilimsel kanıtlar doğrultusunda tedavi kılavuzlarında yer alarak, mekanik kapak ve ciddi mitral darlık olan hastalar dışındaki tüm antikoagülan gereksinimi olan hastalarda birinci seviye öneri duruma gelmiştir (79).

2.3.2.1. Rivaroksaban

Rivaroksaban, oral olarak kullanılan ve doğrudan faktör Xa enzimini inhibe eden bir antikoagülandır. İlk olarak venöz tromboembolizmin önlenmesi ve tedavisi için onay almış, ardından non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında inme ve emboliyi önlemek amacıyla kullanıma girmiştir (80). Yaklaşık 5-9 saatlik yarı ömrü ile dikkat çeken bu ilaç, böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak doz ayarlaması gerektirebilir. EINSTEIN çalışmasında, rivaroksabanın venöz tromboembolizm tedavisinde enoksaparin kadar etkili olduğu, ancak kullanım kolaylığı açısından avantaj sağladığı gösterilmiştir (81).

2.3.2.2. Apiksaban

Apiksaban, rivaroksaban ile benzer bir mekanizma gösteren bir oral faktör Xa inhibitörüdür. Özellikle non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında inme ve sistemik emboli riskini azaltmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. ARISTOTLE çalışması, apiksabanın varfarine kıyasla daha düşük inme ve kanama riskine yol

açtığını ortaya koymuştur (82). Apiksabanın yarı ömrü yaklaşık 12 saattir ve böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlaması gerekebilir (83).

2.3.2.3 Edoksaban

Edoksaban da faktör Xa'nın doğrudan inhibitörü olarak etki göstermektedir. Bu ilaç hem venöz tromboembolizm tedavisinde hem de non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında inme ve sistemik emboli riskini azaltmak için kullanılmaktadır. ENGAGE AF-TIMI 48 çalışması, edoksabanın varfarine karşı non-inferior olduğunu ve kanama riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir (84). Edoksabanın yarı ömrü 10-14 saat olup, böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak doz ayarlaması gerekebilir (85).

Faktör Xa inhibitörleri, warfarin gibi geleneksel antikoagülanlara göre daha sabit farmakokinetik özelliklere sahiptir ve bu nedenle düzenli kan testi gerektirmezler. Ayrıca, ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimleri daha azdır, bu da hasta uyumunu artırır (86). Bununla birlikte, ciddi kanama riski durumunda kullanılan spesifik antidotlar sınırlıdır. Ancak**,** andexanet alfa gibi antidotların geliştirilmesi, bu ilaçların güvenliğini artırmak için önemli bir adım olmuştur (87).

2.3.3. Direk Trombin İnhibitörleri

Direkt trombin inhibitörleri (DTİ'ler), trombinin aktif bölgesine bağlanarak, trombinin fibrinojeni fibrine dönüştürmesini engelleyen bir ilaç grubudur. Bu ilaçlar, trombinin trombosit aktivasyonunu da bloke ederek trombosit aracılı pıhtılaşma süreçlerini durdurur (88). Bu özellikleri ile DTİ'ler hem pıhtı oluşumunu engeller hem de mevcut pıhtının büyümesini durdurur. DTİ'lerin, heparinler gibi endojen bir kofaktöre ihtiyaç duymaması, klinik kullanım açısından önemli bir avantajdır (89). Direkt trombin inhibitörlerinin başlıcaları arasında dabigatran, bivalirudin, argatroban ve lepirudin gibi ilaçlar bulunur. Özellikle dabigatran, oral yoldan alınan ve atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik emboli riskini azaltmak amacıyla sıklıkla kullanılan bir direkt trombin inhibitörüdür (90). Dabigatran gibi oral DTİ'ler, uzun süreli antikoagülasyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, intravenöz DTİ'ler daha çok akut ve hastane içi durumlarda tercih edilir. Direkt trombin inhibitörleri venöz tromboembolizm, non-valvüler atriyal fibrilasyon, akut koroner

sendromlar ve perkütan koroner girişim gibi geniş bir yelpazede kullanılırlar. Heparin-indüklenmiş trombositopeni gibi durumlarda da alternatif olarak tercih edilirler (90).

2.3.3.1. Dabigatran

Dabigatran, oral yolla kullanılan bir direkt trombin inhibitörüdür ve non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında inme ve sistemik emboli riskini azaltmak için onaylanmıştır. Ön ilaç formunda alınır ve vücutta aktif hale gelir. Dabigatranın klinik olarak önemli bir avantajı, rutin INR takibine gerek duymamasıdır. RE-LY çalışması, dabigatranın varfarine kıyasla daha düşük inme riski sağladığını ve kanama riskini artırmadığını göstermiştir (91). Dabigatranın yarı ömrü yaklaşık 12-17 saat olup, böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlaması yapılabilir (92). Dabigatran hariç, çoğu direkt trombin inhibitörünün spesifik antidotu yoktur, bu da ciddi kanama durumlarında tedavi sürecini zorlaştırabilir. Dabigatran etkilerinin geri çevrilmesi için spesifik bir antidot olan idarucizumab geliştirilmiş ve onaylanmıştır (93).

2.3.3.2. Bivalirudin

Bivalirudin, intravenöz yolla uygulanan ve özellikle perkütan koroner girişim (PKG) sırasında kullanılan bir direkt trombin inhibitörüdür. Heparin-indüklenmiş trombositopeni (HİT) riski olan veya HİT gelişen hastalarda tercih edilir. Kısa yarı ömürlü ve hızlı farmakodinamik etki sayesinde, özellikle acil antikoagülasyon yapılması gereken klinik ortamda etkili bir çözüm sunmaktadır. HORIZONS-AMI çalışması, akut miyokard enfarktüsü hastalarında bivalirudinin, heparin ve Gp IIb/IIIa ile karşılaştırmalı olarak daha az kanama riskine yol açtığını göstermiştir (50).

2.3.3.3.Argatroban ve Lepirudin

Argatroban, intravenöz yolla uygulanan ve özellikle heparin-indüklenmiş trombositopeni tedavisinde kullanılan bir DTİ'dir. Karaciğer yoluyla metabolize edilir ve bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenle kullanılabilir (94). Lepirudin ise rekombinant bir hirudin türevidir ve HIT tedavisinde kullanılmasına rağmen, günümüzde klinik kullanımı azalmıştır (95).

2.4 STYME VE ORAL ANTİKOAGÜLANLAR İLİŞKİSİ

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü ile gelen bazı hastalar oral antikoagülan almakta olabilir veya tedavi sonrasında uzun süreli antikoagülasyona ihtiyaç duymaktadır. Bu durum çoklu antiagregan ve antikoagülan ajanların kombine şekilde kullanılması nedeniyle yüksek komplikasyon riski ve yakın takip gerektiren bir durum teşkil eder. Özellikle oral antikoagülanlara STYME sonrasında kullanılması Sınıf 1 öneri olan İATT eklenmesi, sadece oral antikoagülasyon tedavi alanlara kıyasla kanama komplikasyonları riskini iki ile üç kat artırır (96) (97) (98) (99).

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarında oral antikoagülan kullanımı hem revaskülarizasyon öncesi hem de sonrası dikkatle değerlendirilmelidir. Direk oral antikoagülasyon kullanmakta olan hastalar STYME ile başvurduklarında PKG aracılı reperfüzyona kadar beklenen antikoagülan dozunun zamanlamasına bakılmaksızın ek parenteral antikoagülasyon verilmektedir. Aspirin yüklemesi tüm STYME hastalarında olduğu gibi yapılmalı ve 600 mg yükleme dozu şeklinde verilen klopidogrel, PKG'den önce veya en geç PKG sırasında ikinci antiagregan olarak tercih edilen P2Y12 inhibitörüdür. Yüksek kanama potansiyelinden dolayı bu hastalarda mümkün olduğunca GP IIb/IIIa inhibitörlerinden kaçınılmalıdır. Ayrıca daha potent olmalasından dolayı prasugrel ve tikagrelor kullanımı bu hasta grubunda önerilmez. Yüksek kanama riskli hastalarda proton pompası inhibitörü (PPI) ile mide koruması önerilmektedir (17).

2.4.1. STYME Öncesi Oral Antikoagülan Kullanımı

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü öncesi oral antikoagülan kullanan hastalar, genellikle aşağıdaki klinik durumlara sahiptir:

Atriyal Fibrilasyon (AF): İnme riskini azaltmak amacıyla varfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban gibi oral antikoagülanlar kullanılır.

Mekanik Kalp Kapakçığı: Mekanik kapakçığı olan hastalarda tromboemboli riskini önlemek amacıyla VKA ile yaşam boyu antikoagülasyon tedavisi gereklidir.

Venöz Tromboembolizm (VTE): Derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü olan hastalarda uzun süreli oral antikoagülan (OAK) kullanımı gerekebilir.

Söz konusu nedenlerden dolayı OAK almakta olan hastalar STYME ile başvurduklarında, akut tedaviye geçiş sırasında antikoagülan tedavinin devamı veya

geçici olarak kesilmesi dikkatli yönetilmelidir. Özellikle yüksek tromboz riski taşıyan hastalarda, oral antikoagülanlar kesilmeden İATT ile birlikte yönetilmesi gerekeceğinden minör veya major kanamlar, giriş yeri komplikasyonları ve tromboembolik durumlarda artış görülebilir (17).

2.4.2. STYME Sonrası Oral Antikoagülan Kullanımı

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü sonrası oral antikoagülan kullanımı hem İATT ile hem de AF, mekanik kapak varlığı gibi oral antikoagülan kullanımı gerektiren durumların birlikte yönetimini gerektiren karmaşık bir süreçtir. Güncel tedavi kılavuzları bu durumlar için spesifik öneriler sunulmaktadır.

STYME sonrası hastalarda antikoagülan tedavi gerektiren durumlar varsa, üçlü tedavi (aspirin + P2Y12 inhibitörü + OAK) kullanımı söz konusu olabilir. Ancak bu tedavi stratejisi yüksek kanama riski taşır. Bu nedenle güncel kılavuzlar antikoagülan kullanımı zorunlu olan hastalarda, üçlü antitrombotik tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutularak sonrasında iki ilaçlı tedaviye geçilmesini önermektedir. Bu doğrultuda ilk 1 hafta boyunca aspirin + P2Y12 inhibitörü (tikagrelor veya klopidogrel) + oral antikoagülan kullanılabilir. Üçlü tedavi sonrası aspirin kesilerek, yalnızca oral antikoagülan ve P2Y12 inhibitörü ile tedaviye devam edilir. Bu tedavi genellikle 6 ay veya daha uzun sürer. ST yükselmeli miyokard enfarktüsü sonrası İATT ile birlikte oral antikoagülan tedavisi kullanımı, kanama riskini artırır. Bu nedenle kanama riski yüksek olan hastalarda üçlü tedavi süresi olabildiğince kısa tutulmalı ve yalnızca gerekli durumlarda kullanılmalıdır. Düşük kanama riski olan özellikle yüksek iskemik risk taşıyan hastalarda, oral antikoagülan tedavi ile İATT'nin daha uzun süre birlikte kullanılması düşünülebilir (17).

2.4.3. Oral Antikoagülanlar ve İlaç Seçimi

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü sonrası oral antikoagülan kullanımı gerektiren hastalarda DOAK veya VKA kullanılabilir. Daha az kanama riski taşıdığından Dabigatran, rivaroxaban, apixaban gibi DOAK grubu ajanlar genellikle varfarine tercih edilir (100). Ancak VKA kullanımı özellikle mekanik kalp kapakçıkları olan hastalarda zorunlu olabilir (4).

Sonuç olarak, STYME hastalarında oral antikoagülan kullanımı, tedavi stratejisi belirlenmesi, optimal tedaviye erişim, komplikasyon gelişimi ve klinik sonuçlar açısından oldukça belirleyici rol oynar. Hem STYME öncesi hem de sonrası oral antikoagülan kullanımında, antitrombotik ve antikoagülan tedaviler arasındaki denge dikkatle yönetilmelidir. Bugüne kadar bu spesifik hasta grubunda klinik sonuçları analiz eden bir çalışmalar kısıtlı olduğundan biz bu tezimizle oral antikoagülan almakta iken STYME ve yüksek riskli AKS nedeniyle acil primer PKG işlemine alınmış olan hastaların kısa ve uzun dönem sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma, tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Çalışmamız hastane Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Komisyonu ve Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi onayı alınarak Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilecek hastaların demografik verilerine, klinik bilgilerine ve klinik sonlanım bilgilerine hastane elektronik bilgi işlem sistemi, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı e-Nabız ve Medula sistemlerinden erişilmiştir. Hastanemiz acil servisine başvurun 18 yaşından büyük STYME ve yüksek riskli erken invaziv işlem ger-ktiren NSTME hastaları dahil edilmiştir. NSTME, KA hastaları ve 18 yaşından küçük hastalar dahil edilmemiştir. Koroner anjiografi yapılmayan hastalar, klinik verilerinde eksiklik olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar hastane elektronik bilgi sistemi taranarak dahil etme ve hariç tutma kriterleri gözönüne alınarak seçilmiştir. Hastaların verileri yaklaşık 10 yıllık geriye dönük analiz edilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmamız 2012 ve 2023 yılları arasında Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine iskemik semptomlar ile başvuran hastaların retrospektif olarak dahil edilmesiyle yapılmıştır. Bu hastalardan EKG'de en az iki komşu derivasyonda ≥1 mm ısrarcı ST segment yükselmesi ve resiprokal derivasyonlarda ST segment çökmesi saptanıp STYME tanısı (17) konulup koroner anjiografiye alınan veya yüksek riskli (dinamik EKG değişikliği, persistan göğüs ağrısı, hemodinamik instabilite, kardiyojenik şok, ölümcül aritmiler saptanan) non-ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (NSTME) tanısı konulup erken invaziv tedavi endikasyonuyla koroner anjiografiye alınan hastalar dahil edilmiştir. Toplam çalışma popülasyonu OAK kullanan 100 hasta ve OAK kullanmayan ve rastgele seçilen 504 hasta olarak 2 ana gruba gruptan oluşmuş ve toplamda 604 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bazal demografik verilerde gruplar arasındaki başlangıç farklılıklarını dengelemek amacıyla yapılan eğilim skoru eşleştirme sonucunda çalışmamızda analize dahil edilecek, OAK kullanmayan hasta sayısı 203 olarak saptandı.

Her iki grup bazal demografik veriler, laboratuar verileri, klinik sonlanım noktaları açısından karşılaştırıldı.

Oral antikoagülan tedavisi alınlardan 55 hasta coumadin, 20 hasta rivaroksaban, 12 hasta apiksaban, 9 hasta dabigatran, 4 hasta edoksaban kullanmaktaydı.

3.3. TANIMLAR

Hastalar önceden insülin/oral anti-diyabetik ajan kullanıyorsa veya başvuru kanlarında glukoz 200 mg/dL veya daha yüksekse diyabetes mellitus olarak tanımlandı (101). Hipertansiyon ise düzenli antihipertansif kullanımı olarak belirlendi (102). Hemoglobin değeri 11 g/dL altında olan hastalar anemik kabul edildi. Kronik böbrek yetmezliği eGFR<60 mL/dk olan hastalar kby'li hastalar olarak kabul edildi (103). Arteryal dopler veya periferik anjio yapılıp yüzde 50 ve üstü periferik arter darlığı saptanan hastalar periferik arter hastalığı olarak tanımlandı. Koroner anjiografide kritik darlık; işlemi yapan tecrübeli kardiyolog tarafından raporlanan LMCA için %50 ve üstü non-LMCA için %70 ve üstü koroner darlık olarak belirlendi.

Majör kanama 5 birim hemoglobin düşüşü veya eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılması olarak tanımlandı (104). Serebrovasküler hadiseler nöroloji uzmanı tarafından tanı konulan ve kraniyal görüntülemede patolojik bulgu saptanan hastalar olarak tanımlandı. Kasık veya radyal psödoanevrizma tanısı periferik arteryal doppler ile saptanan psödoanevrizma olarak olarak tanımlandı. Major istenmeyen kardiyak olaylar mortalite, inme, miyokard enfarktüsü olarak belirlendi.

3.4. KLİNİK SONLANIM NOKTALARI

Bu çalışmada klinik sonlanım noktaları ele alındığında hastaneye yatış süresi boyunca veya taburculuk sonrası 10 yıllık takip süresi içinde tüm nedenlere bağlı mortaliteler değerlendirildi. Ayrıca majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar tekrarlayan miyokard enfarktüsü, acil revaskülarizasyon ihtiyacı, stent trombozu, majör/minör kanamalar, yatış süreleri ve uzun dönem yeniden yatış oranları.tekrarlayan iskemik olaylar ile ilgili veriler toplandı. Tüm sonlanım noktaları, uluslararası kılavuzlara ve ilgili klinik çalışmaların tanımlarına uygun olarak

değerlendirildi. Veriler, hastane kayıtları, hasta takip sistemleri ve klinik vizitler aracılığıyla retrospektif olarak toplandı.

3.5. LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar parametreleri, hastaların acil başvurusu sırasında perkütan girişimi geciktirmeyecek şekilde alınan ilk kan örneklerinden elde edildi. Hastaneye yatış sırasında tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, lipid düzeyleri ve kardiyak biyobelirteçler tüm hastalardan toplandı. Ayrıca tüm hastaların protrombin zamanı ve INR değerleri elde edildi. Çalışma sürecinde hastanemizde yüksek duyarlıklı troponin (yd-troponin) analizinde kullanılan kit değiştirildiği için, yd-troponin düzeylerinin mutlak değerleri doğrudan karşılaştırılamadı. Bunun yerine, analizde bazal değere göre kat artışları kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hemogram analizleri, otomatik tam kan sayım cihazı (Mindray BC-6800, China) ile, periferik kan biyokimya parametreleri ise Architect Plus CI-4100 (Abbott, USA) cihazı kullanılarak değerlendirildi.

3.6. KORONER ANJİOGRAFİ VE PRİMER PERKÜTAN GİRİŞİM

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara, STYME tanısını doğrulamak ve enfarktüsle ilişkili arterin tespiti için acil şartlarda yapılan koroner anjiyografi, standart Judkins tekniği kullanılarak deneyimli bir girişimsel kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. Koroner anjiyografi, standart femoral veya radial arter yolu ile yapıldı. Tüm anjiyografik görüntüler, iki bağımsız ve deneyimli uzman tarafından Axiom Artis (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) iş istasyonu kullanılarak değerlendirildi. İşlem öncesinde, etik kurallar doğrultusunda tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Koroner lezyonlar Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) akım derecelendirme sistemi ile analiz edildi.

3.6.1. Primer PKG Prosedürü

STEMI tanısı konulan ve perkütan koroner girişim (PKG) endikasyonu olan hastalara, klinik kılavuzlar doğrultusunda primer PKG uygulandı. İşlem sırasında standart protokole uygun olarak balon anjiyoplasti, ilaç salınımlı veya metal stent

implantasyonu gerçekleştirildi. Reperfüzyon başarısı, TIMI akım derecesi ve miyokardiyal blushing skoru kullanılarak değerlendirildi.

3.6.2. Antitrombotik Tedavi:

Primer PKG öncesinde ve sırasında hastalara aşağıdaki şekilde standart antitrombotik tedavi uygulandı:

- Aspirin (yükleme dozu 300 mg, idame dozu 81-100 mg/gün)
- P2Y12 inhibitörü (klopidogrel 600 mg, tikagrelor 180 mg veya prasugrel 60 mg yükleme dozu)
- Antikoagülan tedavi (unfraksiyone heparin 70–100 U/kg intravenöz bolus veya enoksaparin 0.5 mg/kg intravenöz bolus)
- Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri yalnızca yüksek trombüs yükü olan hastalarda kullanıldı.

İşlem sonrası hastalar, yoğun bakım ünitesinde veya koroner bakım servisinde izlenerek, stent trombozu, tekrar kanama, majör kanama ve mekanik komplikasyonlar açısından takip edildi.

3.7. İSTATİSTİK

İstatistiksel analizlerde, sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan [çeyrekler arası aralık] şeklinde sunuldu. Kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Oral antikoagülan alan ve almayan gruplar arasında sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler, iki grup arasında Bağımsız Örneklem T Testi ile karşılaştırılırken, normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Her iki grubun kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Kısa ve uzun dönem mortalite ve majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi uygulandı. Tüm analizler, SPSS 22.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Oral antikoagülan alan STYME hastalarının karşılaştırılması için kontrol grubu olarak rastgele elde edilen OAK kullanmayan STYME hastaları toplandı. OAK kullanan 100 hasta ile OAK kullanmayan 203 hasta bazal demografik ve klinik verileri (Tablo 1), başvuru laboratuar verileri (Tablo 2) açısından karşılaştırıldı.

Buna göre hastaların ortalama yaşları OAK grubunda 73 kontrol grubunda 69 idi. Basal demografik verilerden sigara içme oranı OAK kullanan grupta OAK kullanmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunurken (%18 vs. %38, p<0.001), iskemik svo (%19 vs. %3, p<0.001) ve koroner arter hastalığı öyküsü (%33 vs. %20, p=0.015) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında CHA2DS2-VASC skoru benzerdi.

Tablo 10. Bazal Demografik ve Klinik Özellikler

	OAK kullananlar (n=100)	**OAK kullanmayanlar (n= 203)**	**p değeri**
Demografik özellikler			
Yaş, yıl	73 [19.75]	69 [12]	0.15
Kadın cinsiyet, n (%)	35 (35)	90 (44)	0.14
Diyabet, n (%)	38 (38)	79 (39)	0.90
Hipertansiyon, n (%)	69 (69)	131 (65)	0.52
Sigara, n (%)	18 (18)	77 (38)	<0.001
Klinik özellikler			
KAH öyküsü, n (%)	33 (33)	40 (20)	0.015
Kronik böbrek yetmezliği, n (%)	20 (20)	31 (15)	0.33
Serebrovasküler olay İskemik, n (%) Hemorajik, n (%)	 19 (19) 2 (2)	 6 (3) 0 (0)	 <0.001 0.11

KOAH, n (%)	12 (12)	13 (6.4)	0.12
Anemi, n (%)	19 (19)	25 (12)	0.12
Periferik arter hastalığı, n (%)	6 (6)	8 (3.9)	0.40
CHA_2DS_2VASC Skoru	2.99 (1.54)	2.83 (1.47)	0.39
Ön yüz ME, n (%)	39 (39)	68 (33.5)	0.37
Başvuru esnasında kullanmakta olduğu OAK	55 (55)	-	
Varfarin, n (%)	12 (12)	-	<0.001
Dabigatran, n (%)	20 (20)	-	
Rivaroksaban, n (%)	9 (9)	-	
Apiksaban, n (%)	4 (4)	-	
Edoksaban, n (%)			
Başvuru esnasında kullanmakta olduğu Antiagregan			
ASA, n (%)	5 (5)	66 (32.5)	<0.001
Klopidogrel, n (%)	10 (10)	2 (1)	<0.001
OAK Endikasyonu			
AF, n (%)	67 (67)	-	
MVR, n (%)	5 (5)	-	
AVR, n (%)	4 (4)	-	
PTE, n (%)	4 (4)	-	
DVT, n (%)	8 (8)	-	
İKT, n (%)	1 (1)	-	
F5LM, n (%)	3 (3)	-	
SVO, n (%)	4 (4)	-	
AVR+MVR, n (%)	3 (3)	-	
MHTFRM, n (%)	1 (1)	-	

n: örneklem sayısı; %: yüzde ASA: Asetilsalisilik Asit; OAK: Oral antikoagülan; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KAH: Koroner arter hastalığı; ME: Miyokard Enfarktüsü; AF: Atriyal fibrilasyon; MVR: Mitral kapak replasmanı; AVR: Aort kapak replasmanı; PTE: Pulmoner tromboemboli; DVT: Derin ven trombozu; İKT: İntrakardiyak trombüs; F5LM: Faktör 5 leiden mutasyonu; SVO: Serebrovasküler olay; MHTFRM: MHTFRM mutasyonu.

Geliş laboratuvar verileri incelendiğinde gruplar arasında total kolesterol ve HDL değerleri dışındaki parametrelerde anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 2). Total kolesterol (ortanca 149 mg/dl vs. 167 mg/dl, p=0.001) ve HDL'nin (36 mg/dl vs. 39 mg/dl, p=0.001) OAK kullanmayan grupta daha yüksek olduğu görüldü. OAK kullanan grupta coumadin kullanan 55 hastanın 25'inde INR 2'nin altındaydı.

Tablo 11: Laboratuvar Parametreleri

Parametreler	**OAK kullananlar (n=100)**	**OAK kullanmayanlar (n= 203)**	**p değeri**
Geliş Hemoglobin (g/dL)	12.65 [2.70]	13 [2.1]	0.21
Geliş Hematokrit(%)	38.8 (5.7)	39.2 (5.1)	0.51
Geliş Platelet ($x10^3$ /µL)	245.3 (82.4)	249.2 (73.7)	0.67
Geliş Kreatinin (mg/dL)	1.12 (0 97)	1.03(0.39)	0.80
Geliş Glukoz (mg/dL)	160.5 (81.7)	161.3 (77.8)	0.93
Geliş CRP (mg/L)	6 [19.75]	5.7 [9.9]	0.35
Geliş AST (ıu/L)	80.4 (95.4)	108.3 (166.8)	0.12
Geliş ALT (IU/L)	37.9 (66.6)	50.4 (144.6)	0.41
Troponin Artış Katsayısı	39.99 [447.7]	32.5 [101.2]	0.19
Total Kolesterol (mg/dL)	149 [51]	167 [50]	0.001
LDL (mg/dL)	94.6 (33.4)	102.7 (38.4)	0.10
HDL (mg/dL)	36 [13.5]	39 [13]	0.001
Trigliserid (mg/dL)	129.7 (65.7)	138.9 (72.1)	0.33
Geliş INR	1.83 (1.02)	1.23 (0.28)	<0.001

CRP: C-reaktif protein; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: düşük dansiteli lipoprotein OAK: Oral antikoagülan; INR: International Normalized Ratio.

Klinik özelliklerin karşılaştırmasında; OAK kullanan grupta ön yüz ME oranı, OAK kullanmayan gruptaki ön yüz ME oranına (%39 vs. %33.5, p=0,37) göre daha fazlaydı. Diğer ME alt tipleri incelendiğinde, OAK kullanan grupta 38 hastanın (%38) inferior ME, 8 hastanın (%8) yüksek lateral ME, 3 hastanın (%3) posterior ME, 4 hastanın (%4) inferoposterior ME geçirdiği 8 hastanın (%8) ise STYME eşdeğeri yüksek riskli AKS nedeniyle erken invaziv işleme alınmış olduğu saptandı. OAK

kullanmayan grupta ise 70 hasta (%34,5) inferior ME, 8 hasta (%3,95) yüksek lateral ME, 15 hasta (%7,4) posterior ME, 11 hasta (%5,5) inferoposterior ME geçirmişti; 31 hasta (%15,3) ise STYME eşdeğeri yüksek riskli AKS nedeniyle erken invaziv işleme alınmıştı. OAK kullanılan grupta radial girişim oranı anlamlı olarak daha fazlaydı (<0.001).

Hastaların koroner anjiyografi ve perkütan girişim verilerinin analizi sonucunda OAK kullanan grupta 8 (%8) hastada kritik koroner darlık saptanmadı, OAK kullanmayan gruptada bu sayı 8 (%3,94) idi. OAK kullanan grupta sadece bir damarında kritik darlık olan hasta sayısı 43 (%43), birden fazla damarında kritik darlık olan hasta sayısı 49 (%49) olarak saptandı. OAK kullanmayan grupta 54 (%26,6) hastanın tek damarında, 141 (%69,5) hastada ise birden fazla damarında kritik darlık saptandı. Çoklu damar hastalığı OAK kullanmayan grupta (%69.5) OAK kullanan gruba (%49) göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,001).

Revaskülarizasyon amacıyla her iki grupta da en fazla yapılan girişimsel işlem yöntemi koroner stentleme idi. Sadece koroner balon yapılıp başka girişim yapılmayan hastalar OAK kullanan hasta grubunda diğer gruba göre belirgin olarak daha fazla (p<0,001) saptanırken, KABG işlemi OAK kullanmayan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla saptandı (p=0,04). OAK kullanan grupta 2 hastaya balon sonrası koroner akım sağlanamadığı için doku plaminojen aktivatör (tPA) verildi ancak buna rağmen kontrol anjiolarında distal akım saptanmadı, bir hastaya ise başvurduğu başka merkezde koroner anjiyografi imkanı olmadığı için önce tPA verildi sonrasında merkezimizde yapılan kontrol anjiosunda kritik darlık saptanmadı.

Tablo 12: Koroner Girişim Parametreleri

Parametreler	OAK kullananlar (n=100)	OAK kullanmayanlar (n= 203)	p değeri
Femoral Girişim, n(%)	78 (78)	202 (99.5)	<0.001
Çoklu Damar, n(%)	49 (49)	141 (69.5)	0.001
Girişim Türü			
Stent, n(%)	66 (66)	164 (80.8)	0.006
Sadece Balon, n(%)	15 (15)	5 (2.5)	<0.001
Medikal Takip, n(%)	6 (6)	5 (2.5)	0.19
ACBG Kararı, n(%)	1 (1)	13 (6.4)	0.04
İlaç Salınımlı Stent, n(%)	65 (65)	163 (80)	1.00
Stent çapı (mm)	2.97 (0.43)	2.92 (0.42)	0.49
Stent uzunluk(mm)	24.1 (8.0)	27.1 (10.1)	0.04
Çoklu stent, n(%)	17 (17)	48 (24)	0.35
İşlem sonrası akım			
TIMI 3, n(%)	74 (74)	162 (80)	0.30
Stent trombozu, n(%)	4 (4)	4 (2)	0.45
Gp2b3a, n(%)	15 (15)	57 (28)	0.014

ME: Miyokart enfarktüsü; EİA: Enfarkt ilişkili arter; EİL: Enfarkt ilişkili lezyon; Gp Glikoprotein OAK Oral antikoagülan; SÖİ Sol ön inen arter; Cx: Sirkumfleks arter; SKA: Sağ koroner arter; KABG: Koroner arter bypass greft.

İşlem sonrası sağlanan akım ve stent trombozunda iki grup arasında fark yokken OAK kullanmayan grupta Gp2b3a kullanımı anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,014). İki grup arasında işlem sonrası TIMI 3 akımı oranları arasında da fark saptanmadı. OAK kullanan grupta 74 (%74) hastada TIMI 3 akımı, 12 (%12) hastada TIMI 2 akımı, 3 (%3) hastada TIMI 1 akımı, 11 (%11) hastada TIMI 0 akımı izlendi. OAK kullanmayan grupta ise 162 (%79,8) hastada TIMI 3 akımı, 15 (%7,4) hastada TIMI 2 akımı, 12 (%5,9) hastada TIMI 1 akımı 14 (%6,9) hastada TIMI 0 akımı izlendi. İşlem sonrası tüm hastalar koroner yoğun bakımda takip edildi. OAK kullanan grupta 1 hastada OAK kullanmayan grupta 1 hastada olmak üzere toplam 2 hastada İABP ihtiyacı gelişti.

Hastaların klinik sonuçları da ayrı bir tablo halinde (Tablo 4) sunulmuştur. Bu analize göre, OAK kullanan grupta kasıkta hematom anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,02). OAK kullanan grupta 8 hastada kasıkta hematom saptandı, OAK kullanmayan grupta 4 hastada kasıkta hematom saptandı. Yine OAK kullanan grupta 1 hastada hastane içi hemoglobin düşüşü yapmayan hemoptizi görüldü. OAK kullanmayan 203 hastada hastane içi kanama görülmedi. Kanamadan hastane içi ölüm hiç görülmedi. Hastane içi ölüm açısından istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Hastane yatış süresi OAK kullanan grupta yatış süresi anlamlı olarak daha uzundu (5.63 vs. 4.78 p=0,049).

Tablo 13: Klinik Sonuçlar

Parametreler	**OAK kullananlar (n=100)**	**OAK kullanmayanlar (n= 203)**	**p değeri**
Hastane İçi			
İşlem Sonrası EF <%50, n(%) <%30, n(%)	53 (53) 19 (19)	110 (54) 27 (13.3)	0.90 0.23
Yatış boyunca hemoglobin farkı (g/dL)	1.26 (1.57)	1.12 (1.02)	0.38
Girişim Yeri Hematomu, n(%)	8 (8)	4 (2)	0.02
Kanama, n(%)	1 (1)	0 (0)	0.33
Girişim Yeri Psödoanevrizma, n(%)	1 (1)	0 (0)	0.16
Hastane Yatış Süresi (gün)	5.63 (3.87)	4.78 (3.32)	0.049
Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün)	1.91 (1.90)	1.88 (1.81)	0.88
Hastane İçi Ölüm, n(%)	7 (7)	12 (5.9)	0.80
Taburculuk Tedavi OAK+DAPT, n(%) OAK+Tek Antiagregan, n(%) OAK, n(%) DAPT, n(%)	 62 (67) 27 (29) 1 (1) 3 (3)	 5 (2.6) 6 (3.1) 0 (0) 180 (94)	 <0.001
Tabuculuk Sonrası			
AKS ile yatış STYME, n(%) NSTYME, n(%) KA, n(%)	 4(4) 9 (9) 1 (1)	 10 (4.9) 13 (6.4) 1 (0.5)	 0.69

Anjioda SİR, n(%)	5 (5)	13 (6.4)	0.80
SVO İskemik SVO, n(%) Hemorajik SVO, n(%)	 4 (4) 1 (1)	 1 (0.5) 0 (0)	0.008
Kanama, Minor kanama, n(%) Major kanama, n(%)	 7 (7) 3 (3)	 3 (1.5) 3 (1.5)	0.03
Hastane Yatan Hasta Sayısı, n(%)	25 (25)	54 (26.6)	0.89
Hastane Yatış Sayısı	0.34 (0.62)	0.45 (0.89)	0.32
Uzun Dönemde Ölüm, n(%)	31 (31)	30 (14.8)	0.001
Taburculuk Sonrası sonrası ölüm süresi (gün)	913 [1613]	395 [615]	0.008
Takip Süresi, gün	1338 [1214]	994 [598]	<0.001

AKS: Akut koroner sendrom; EF: ejeksiyon fraksiyonu; ME: miyokard enfarktüsü; SİR; Stent içi restenoz; SVO Serebrovasküler olay; OAK Oral antikoagülan; İATT: İkili antitrombositer tedavi; STYME: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü; NSTME: ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü; KA: kararsız angına.

OAK grubunda 3 hasta antikoagülasyon endikasyonun ortadan kalkması üzerine İATT ile taburcu oldu. OAK almayan grupta ise 118 hasta aspirin ve klopidogrel ile 53 hasta aspirin ve tikagrelor ile 7 hasta aspirin ve prasugrel gibi kombinasyonlarla İAPT alacak şekilde taburcu edildi. 1 hasta sadece aspirin ile 1 hasta sadece klopidogrel ile taburcu edildi. 11 hasta ise yatışlarında çeşitli nedenlerden dolayı antikoagüle edilip taburculuklarında antikoagülan ilaç ile taburcu edildi. OAK kullanan hastaların büyük çoğunluğu üçlü tedavi ile taburcu edildiği ve kanama saptanan hastaların büyük bir kısmının varfarin + İATT ile taburcu edildiği gözlemlendi.

Taburculuk sonrası veriler incelendiğinde hastane dışı tüm nedenlere bağlı ölüm ortalama 3 yıllık takipte OAK kullanan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. (%31, %14,8, p=0,01). Hastane dışı kanama oranları OAK kullanan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,03). OAK kullanan grupta 7 hastada hemoptizi, hematüri, diş kanaması burun kanaması, melena şeklinde gelişen minör kanama, 2 hastada ise gastrointestinal (GİS) kanama ve 1 hastada odak saptanamayıp 2 ünite eritrosit replasmanı yapılan majör kanama saptandı. Major kanama saptanan 2 hasta coumadin, coraspirin ve klopidogrel, 1 hasta ise dabigatran, coraspirin ve klopidogrel kombinasyonu ile taburcu olmuş. Taburculuk sonrası OAK kullanan hasta grubunda 1

hastada ise hemorajik SVO saptandı. OAK kullanmayan grupta ise 3 hastada cilt ekimozu ve melena şeklinde ortaya çıkan hastane dışı minör kanama, 3 hastada GİS kanama şeklinde ortaya çıkan hastane dışı majör kanama saptandı. Major kanama görülen 3 hasta da taburculuklarında ASA ve klopidogrel ile taburcu edilmiş.

Uzun dönem mortalitenin bağımsız öngördürücülerini saptamak amacıyla yapılan Cox Regresyon analizi sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. Buna göre Tek değişkenli regresyon analizine göre yaş, DM, KBY, EF düşüşü ve total kolesterol uzun dönem mortalitenin ön gördürücüsü olarak izlendi. Univariate analizde p değeri <0,10 olan parametreler çoklu değişkenli regresyon analizine sokularak değerlendirildiğinde sadece yaş, EF düşüşü ve KBY'nin uzun dönem mortalite açısından bağımsız öngördürücü olduğu saptandı. Çalışmamızın odak araştırma konusu olan OAK kullanımının mortalite üzerinde bağımsız öngördürücü etkisi olmadığı saptandı.

Tablo 14: Uzun Dönemli Mortalitenin Muhtemel Prodüktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Regresyon Analizi

Değişkenler	**Düzeltilmemiş Risk Oranı (95% GA)**	**p değeri**	**Düzeltilmiş Risk Oranı (95% GA)**	**p değeri**
Yaş, 1-Standard sapma artış	1.06 (1.03-1.09)	<0.001	1.06 (1.023-1.1)	0.001
Kadın Cinsiyet	0.76 (0.46-1.26)	0.29	-	-
DM	2.07 (1.244-3.45)	0.005	0.89 (0.46-1.71)	0.72
HT	1.62 (0.92-2.82)	0.93	-	-
Sigara	0.55 (0.28-1.09)	0.09	1.19 (0.57-2.47)	0.65
KBY	2.46 (1.41-4.29)	0.002	2.16 (1.11-4.23)	0.023
İskemik SVO	0.95 (0.41-2.22)	0.91	-	-
KAH Öyküsü	1.34 (0.77-2.33)	0.29	-	-
OAK kullanımı	0.81 (0.47-1.37)	0.43	-	-
Varfarin Kullanımı	0.86 (0.47-1.56)	0.62		
Ön yüz ME	1.34 (0.79-2.21)	0.28		
Ejection Fraction, %10 artış	0.96 (0.94-0.98)	0.001	0.95 (0.93-0.98)	<0.001
Troponin Artış Katsayısı, 1-Standard sapma artış	1.00 (1.00-1.00)	0.73	-	-

Total Kolesterol, 1-Standard sapma artış	0.99 (0.98-1.00)	0.048	0.99 (0.99-1.004)	0.31
HDL, 1-Standard sapma artış	1.00 (0.99-1.01)	0.98	-	-
Çok Damar Hastalığı	1.23 (0.72-2.09)	0.45	-	-
TIMI 3 akım	1.00 (1.00-1.00)	0.73		
Stent Uzunluk, 1-Standard sapma artış	0.98 (0.94-1.01)	0.18	-	-
Stentleme	1.13 (0.63-2.03)	0.68	-	-

GA: Güven aralığı; SVO: serebrovasküler olay; ME: Miyokard enfarktüsü; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; HT: Hipertansiyon; DM: Diyabetes mellitus; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; OAK: Oral antikoagülan; KAH: Koroner arter hastalığı.

5. TARTIŞMA

Oral antikoagülanlar, atriyal faibrilasyon, mekanik kalp kapakçığı varlığı, derin ven trombozu gibi pek çok durumda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle yaşlanan nüfusa bağlı artan AF sıklığından kaynaklı olarak OAK kullanımı her geçen gün artmaktadır. Ancak OAK kullanımına bağlı kanama ve iskemik olaylar arasındaki denge, bu hastaların klinik yönetimini zorlaştırmaktadır. OAK kullanımı, majör kanama riskini artırırken, kardiyovasküler mortalite ve tromboembolik olayları azaltmaktadır (105) (106). Özellikle ilave antiagregan ve antiküagülan tedavi gerektiren, kanama ve iskemik komplikasyonlar açısından yüksek riskli bir klinik durum olan STYME geçiren hastalarda OAK tedavisi, bu hastaların yönetiminde önemli bir zorluk teşkil eder. Daha önce STYME hastalarındaki OAK kullanım sıklığını araştıran çalışmalar, bu oranı %3-4,4 olarak rapor etmiştir (107) (108). Bu nedenle bu hasta grubunda kısa ve uzun dönem klinik sonuçların (kanama, inme, miyokart enfaktüsü, ölüm) tespit edilmesi, klinik pratiğimize yön verecek değerli veriler sunacaktır.

Bu doğrultuda biz bu çalışmamızda, oral antikoagülan (OAK) kullanan 100 ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME) hastanın demografik özellikleri, girişimsel yaklaşımları ve klinik sonuçları inceleyerek ve OAK kullanmayan 203 STYME hastası grubu ile karşılaştırdık. Araştırmamızda OAK kullanımının STYME hastalarında uzun dönem klinik sonuçları ve özellikle uzun dönem mortaliteye etkisini araştırdık. Her iki grup arasındaki ortalama 3 yıllık takibi karşılaştıran Cox regresyon analizi sonucunda yaş, EF düşüşü ve KBY varlığı, uzun dönem mortalitenin bağımsız öngördürücüleri olarak tespit edilmiştir. Bazal analizlerde OAK kullanımı grubunda ölüm oranları anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olsa da, tekli ve çoklu değişkenli Cox regresyon analizi sonuçlarına göre OAK kullanımı uzun dönem mortalite açısından belirleyici olmamıştır.

Akut koroner sendromlu hastalarda kanama özellikle güçlü antiplatelet ve antikoagülan tedavileri alan hastalarda önemli bir endişe kaynağıdır. Oral antikoagülan tedavisi altındayken STYME geçiren hastalar, hem iskemik hem de kanama olaylarını önlemek için antitrombotik tedaviler arasında hassas bir denge gerektirdiğinden daha karmaşık bir klinik durum ile karşı karşıyadır. Primer perkütan

koroner girişim yapılan STYME hastalarında kanamanın mortaliteye etkisini araştıran bir çalışmada hastane içi kanamanın 30 günlük ve 1 yıllık mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (109). Yine başka bir primer PKG yapılan STYME hastalarını içeren bir çalışmada TIMI majör ve BARC tip 3b veya 3c kanamalar, 1 yıllık mortalite riskini yaklaşık 2 kat artırdığı saptanmıştır (110). Çalışmamızda hastane içi kanama OAK alan hasta grubunda daha fazla saptanmış olsa da, mortalite üzerinde bağımsız öngördürücü değildi. Bunun nedeni, hastalarımızdaki kanamaların çoğunluğunun minör kanama olması ve daha çok femoral arter bölgesinde olup gastrointestinal ve intrakranial gibi daha ciddi sonuçlara yol açabilecek bölgelerde olmaması olabilir. Ayrıca literatürde OAK (varfarin ve DOAK) kullanımının STYME ve NSTYME hastalarında hastane içi kanamayı arttırmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (111).

Oudot ve ark. tarafından Fransa'nın Côte-d'Or bölgesinde prospektif, gözlemsel, popülasyon bazlı bir kayıt çalışması, akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda OAK kullanımının yaygınlığı ve bunun hastaların yönetimi ve klinik sonuçlarına etkisini belirlemek amacıyla tasarlanmıştı. Bu çalışmaya dahil edilen 2112 STYME hastanın 93'ü (4,4,) OAK kullanmaktaydı. Bu hastalar OAK almayan hastalara göre daha yaşlıydı ve hipertansiyon, diyabet, ME geçirmiş olma olasılıkları daha yüksekti. OAK kulanan hasta grubunda daha az oranda reperfüzyon oranları ve daha yüksek oranda hastane içi olumsuz sonuçlar yaşanmıştır (108). Bu çalışmada, bizim çalışmamızdaki tamamı primer PCI yapılmış olan çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında, Primer PKG oranları %47 ile çok daha düşük orandaydı. Ayrıca bu çalışmada temel demografik risk faktörleri açısından eğilim eşleştirme yapılmamıştı bazal risk faktörlerinde anlamlı farklar mevcuttu.

Çalışmamızda OAK kullanan hastaların daha yüksek oranda serebrovasküler olay (SVO) ve koroner arter hastalığı (KAH) öyküsüne sahip olduğu saptandı. Bu bulgular, Oudot ve ark. tarafından yapılan çalışma ile benzer şekilde kronik oral antikoagülan kullanan STYME hastalarının komorbiditelerinin daha fazla olduğunu göstermektedir (108). Buna rağmen bulgularımıza göre her iki grubun CHA2DS2-VASC skorunun benzer olması her iki gruptaki hastaların benzer kardiyovasküler risk profilie sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca OAK kullanımı STYME ve NSTYME hastalarının tedavi stratejisini, kapı-balon sürelerini ve hastaneye yatış sürelerini

dolayısıyla optimal tedavi süreçlerini de etkilemektedir (108) (111). Oudot ver ark. tarafından yapılan çalışmada OAK kullanan STYME hastalarının reperfüzyon tedavisi veya antiplatelet tedavisi alma olasılığı OAK kullanmayan hastalara göre daha düşük olduğununu ve bu hastalarda hastane içi ölüm tekrarlayan miyokart enfarktüsü, kanama insidansının daha yüksek olduğunu göstermiştir (108). Bizim çalışmamızda OAK kullanımının hastane içi ölüm oranını arttırmadığını saptadık. İki grup arasında hastane içi mortalitede fark yoktu. Bunun nedenini daha önceki çalışmalara kıyasla tüm hastalara etkin girişimsel reperfüzyon tedavisinin uygulanmış olmasına bağladık.

Alonso ve arkadaşaları tarafından Global Registry of Acute Coronary Syndromes (GRACE) verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada STYME geçiren 19.094 hastanın 574'ü başvuru sırasında kronik OAK kullanmaktaydı. OAK kullananlar daha yaşlı, kadın olma olasılığı daha yüksekti. Perkütan koroner girişim oranı da daha düşüktü (OAK kullanan grupta %52 kullanmayan grupta %66). Perkütan koroner girişim yapılan hastalar arasında OAK kullananların daha azında işlem yatıştan sonraki 24 saat içinde gerçekleştirilmişti (OAK kullananların %56,5 OAK kullanmayanların %64,5). Her iki grupta da kateterizasyon uygulanan hastalarda mortalite kateterizasyon uygulanmayanlara göre daha düşüktü. Bu çalışmanın eğilim eşleştirmeli analizlerinde (n=606), hastane içi majör kanama ve hastane içi ve taburculuk sonrası 6 aylık mortalite oranları OAK kullananlar ve kullanmayanlar için benzerdi (sırasıyla %2,7 ve %3,7, p=0,64; %15 ve %13, p=0,56; %15 ve %12, p=0.47), 6 aylık inme oranları OAK kullanan grupta daha düşüktür (%0,6 ve %4,3, p=0,038) (107).

Haq ve arkadaşları tarafından yapılan akut miyokard enfarktüsü sonrası OAK kullanımının uzun dönem etkilerini incelemek amacıyla 24.542 hastanın dahil edildiği bir meta analizde; sadece warfarin veya aspirin ile birlikte varfarinden oluşan OAK içeren tedavi rejimlerini ve sadece aspirin vs. plasebodan oluşan OAK içermeyen rejimleri karşılaştıran 10 randomize kontrollü çalışmanın verileri analiz edilmiştir. Hastaların takip süresi 3 ile 63 ay arasında değişmiştir. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve rekürren ME açısından iki tedavi rejimi arasında fark olmadığı, inme riskinin OAK'lı rejimlerde daha az olduğu, kanama riskinin ise OAK'lı rejmlerde daha fazla olduğu saptanmıştır (112).

Çalışmamızda hastane içi mortalite açısından OAK kullanan grup ile kullanmayan grup arasında fark yoktu. Benzer şekilde Alonso ve ark. tarafından yapılan çalışmada da OAK kullananımının hastane içi mortaliteyi OAK kullanmayan gruba göre değiştirmediği saptanmıştır (107).

Alonso ve arkadaşalarının yaptığı çalışmada 6 aylık takip sürecinde, OAK grubunda mortalite oranı daha yüksek olasına rağmen, bu fark istatiksel olarak anlamlı olmamıştır (%15 vs %12, p=0,47). Benzer şekilde Haq ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde OAK kullanan ve kullanmayan gruplar arasında hastane dışı mortalite açısından fark bulunmadı (112). Çalışmamızda ise bazal istatiksel sonuçlara göre, ortalama 3 yıllık takip süresi sonunda, OAK kullanan hastaların uzun dönem mortalite oranı anlamlı şekide daha yüksek bulunmuştur (%31 vs. %14.8, p=0.001). Ancak çoklu değişkenli analizde OAK kullanımı uzun dönem mortalite için bağımsız bir öngördürücü olarak saptanmamıştır. Stepinska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise OAK kullanımının uzun dönem mortaliteyi artırdığı ve OAK kullanımının uzun dönem mortalite için bağımsız bir öngördürücü olarak bildirilmiştir (113). Bizim çalışmamızda OAK kullananlarda mortalite oranı daha yüksek olmasına ragmen, OAK kullanımının uzun donem mortalitenin öngörüdürücüsü olmaması birkaç şekilde açıklanabilir. Birincisi multivariate Cox modelindeki diğer değişkenler (yaş, DM, HT vb.) OAK'ın etkisini absorbe ediyor olabilir. OAK grubunda ölüm oranı yüksek olsa da, yaş ve DM gibi değişkenler esas belirleyici faktör olabilir. Univariate analizde dahi OAK'ın anlamlı çıkmaması, mortalitenin OAK'dan bağımsız olarak bu faktörlerle ilişkili olduğunu düşündürebilir. İlave olarak, OAK kullanımının belirleyici olmama sebebi, OAK kullananlarda başka ölçülemeyen risk faktörlerinin mevcut olabileceğini düşündürebilir. Bu grup mortalite riski yüksek olan bir popülasyonu temsil ediyor olabilir. Ayrıca, OAK grubunda hasta sayısının veya olay sayısının yetersiz olmasından kaynaklanan istatiksel güç eksikliği de bu sonucun görülmesine neden olmuş olabilir. Daha yüksek sayıda hasta grubuyla yapıldığında fark tekrar değerlendirilebilir.

Kanama komplikasyonları açısından bakıldığında, Oudot ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (108), OAK grubunda hastane içi majör kanama oranı %8, OAK kullanmayanlarda %3 olarak bildirilmiştir (p=0.011). Bizde çalışmamızda hastane içi kanamayı daha fazla saptadık. Ancak Alonso ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada ve Feldman ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, STYME hastalarında OAK kullanımının hastane içi majör kanamayı artırmadığı saptanmıştır (107) (111). Çalışmamızda kanamaların çoğunluğunun giriş yeri hematomu şeklinde minör kanama olmasından yola çıkarak, PKG oranı daha düşük benzer çalışmalara kıyasla bizim çalışmamızda tüm hastalara PKG yapılmış olmasının yüksek kanama oranlarının altında yatan ana sebeb olduğu düşünülebilir. Giriş yeri komplikasyonunun OAK kullanan grupta yüksek olamasının nedeni INR yüksekliği olarak düşünülebilir, ancak varfarin ve DOAK kullanan hastalarda bu komplikasyon eşit sayılardaydı. Hatta INR bazı hastalarda efektif aralıktan daha düşük değerdeydi.

Başka bir çalışmada OAK kullanan hastalarda hastane içi advers olay oranı, OAK kullanmayanlara göre daha saptanmıştır (114). Bu durum, OAK kullanımının kanama riskini artırmasının yanı sıra, hastaların hastaneye yatış süresini de etkileyebilir. Bizim çalışmamızda da OAK kullanan hastaların yatış süresinin, OAK kullanmayan hastalara göre daha uzun olduğu gözlemlenmiştir. OAK alan hastalarda ortalama yatış süresi 5.63 gün iken, OAK almayan hastalarda bu süre 4.78 gündü. Bu bulgu, advers olayların daha sık görülmesinin, hastaların tedavi sürecinde daha uzun süre kalmalarına yol açtığını desteklemektedir.

Taburculuk sonrası komplikasyonlar açısından, ST yükselmeli miyokard enfarktüsü sonrası İAPT ile birlikte oral antikoagülan tedavisi kullanımı, kanama riski yüksek olan hastalarda dikkatli bir şekilde yönetilmelidir. Üçlü tedavi süresi olabildiğince kısa tutulmalı ve yalnızca gerekli durumlarda kullanılmalıdır. Bu doğrultuda ilk 1 hafta boyunca aspirin + P2Y12 inhibitörü (tikagrelor veya klopidogrel) + oral antikoagülan kullanılabilir (17). Yapılan bir meta analizde, varfarin içeren üçlü tedavi kombinasyonun, DOAK'lı üçlü tedavi kombinasyonlarına ve İATT kombinasyonlarına göre hastane dışı kanama riskini daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (115). Çalışmamızda OAK kullanan hastaların büyük çoğunluğu üçlü tedavi ile taburcu edildildiği ve kanama saptanan hastaların büyük bir kısmının varfarin + İATT ile taburcu edildiği gözlemlenmiştir. Bu durum varfarin kullanan hastalarda INR kontrolünün yetersiz olmasının kanama riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Stepinska ve arkadaşalarının yaptığı çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde OAK ile taburcu olan STYME VE NSTYME hastalarında 2 yıllık takipte hastane dışı kanama oranları daha fazla saptandı (113).

Miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda taburculuk sonrası inme, uzun vadeli klinik sonuçları etkileyen önemli bir komplikasyondur. İnme, özellikle AF gibi kardiyoembolik risk faktörlerine sahip hastalarda daha yüksek oranda görülmektedir (116). Bu hastalarda iskemik inme ve tromboemboli riskini azaltmak için oral antikoagülan kullanımı önerilmektedir (79). Alonso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, OAK kullanan hastalarda taburculuk sonrası 6 aylık inme oranı OAK kullanan grupta daha düşük bulunmuştur (%0.6 vs %4.3, p=0.038, Eğilim eşleştirmeli analiz)) (107). Bu sonuç, OAK kullanımının iskemik inme açısından koruyucu olabileceğini göstermektedir. Akut miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda oral antikoagülan ilaçların uzun dönemde etkilerini araştıran Haq ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde, OAK'ların inme riskini anlamlı şekilde azalttığı saptanmıştır (112). Stepinska ve arkadaşlarının çalışmasında da 2 yıllık takipte inme oranı OAK kullanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (113). Ancak bu yükseklik beklenen bir durumdur çünkü OAK kullanan hastalar daha fazla komorbiteye sahipti. Bizim çalışmamızda ise OAK kullanan grupta inme oranları daha fazla saptandı. Ancak bu fark istatiksel olarak anlamsızdı. Sonuç olarak OAK kullanımının taburculuk sonrası inme riskini azaltabileceği, ancak bu avantajın bireysel hasta profiline göre değişebileceği yorumu yapılabilir.

ST yükselmeli miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda taburculuk sonrası rekürren ME, uzun dönem morbidite ve mortaliteyi etkileyen klinik sonuçtur. Ancak, OAK kullanımının rekürren ME üzerindeki etkisi literatürde tartışmalı olup, farklı çalışmalar farklı sonuçlar bildirmektedir. Alonso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, STYME geçiren 19.094 hastanın taburculuk sonrası 6 aylık rekürren ME oranlarında OAK kullanan ve kullanmayan gruplar arasında fark bulunmamıştır (107). Stepinska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise OAK kullanan STYME hastalarında 2 yıllık takiplerde rekürren ME oranı, OAK kullanmayan gruptan daha fazla bildirilmiştir (113). Ancak bu çalışmada OAK kullanan grupta hastaların daha fazla komorbiditeye sahip olması, bu sonucun OAK kullanımına bağlı olup olmamasınnı tartışılır hale getirmektedir. Bizim çalışmamızda ise iki grup arasında rekürren ME açısından fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda OAK alt grupları değerlendirildiğinde, OAK kullanan hastaların %55'inin varfarin (bu hastaların %45 inde INR efektif değerde değildi.), %45'inin ise

DOAK (apiksaban, rivaroksaban, dabigatran, edoksaban) kullandığı belirlenmiştir. Literatürde varfarin ve NOAK'ların STYME hastalarındaki etkileri arasındaki farklılıklar giderek daha fazla çalışılmaktadır. Atriyal fibrilasyonu veya flutteri olan 6471 STYME ve 19.954 NSTME hastasının evde antikoagülan kullanımına göre OAK kullanmayan, varfarin kullanan, DOAK kullanan şeklinde sınıflandırarak hasta özelliklerini, hastane içi majör kanamayı ve bu hastaların tedavi stratejisini inceleyen Feldman ve arkadaşları tarafından yapılan geniş ölçekli gözlemsel bir çalışmada (111); Varfarin ve DOAK kullanımı STYME ve NSTME hastalarında hastane içi majör kanama açısından antikoagülan kullanmayan hastalara göre fark saptanmamıştır, ancak hastane içi mortalite varfarin ve DOAK alanlarda anlamlı olarak düşük saptamıştır. Çok değişkenli analizden sonra NSTME hastalarında varfarine kıyasla DOAK'lar lehine daha düşük mortalite saptanmıştır, STYME hastalarında DOAK ve varfarin arasında anlamlı fark bulunmamuştur. Evde varfarin veya DOAK kullanan STYME hastaları klinik olarak önemli bir gecikme olmaksızın primer PKG'ye girmektedir. Evde varfarin veya DOAK kullanan NSTME hastalarının ise evde antikoagülan kullanmayan hastalara kıyasla, başvurudan sonraki 24 ve 48 saat içinde acil anjiyografi veya PKG geçirme olasılığı daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bir diğer bulgu ise OAK kullanan hastaların total kolesterol ve HDL seviyelerinin, OAK kullanmayanlara göre daha düşük olduğu şeklindeydi. Aloi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada varfarinin lipit metabolizmasını etkilediğini saptamalarına bağlı olduğu yorumlanabilir (117). Ancak NOAK'ların lipit metabolizması üzerindeki etkilerini doğrudan değerlendiren bir çalışma yoktur

Çalışmamızdaki sınırlayıcı unsurlar; retrospektif tek merkezli bir çalışma olmasıdır. İkinci kısıtlılığı OAK kullanmayan STYME hasta sayısının nispeten az olmasıdır. Aynı zamanda OAK kullanan hasta grubunda doğrudan etkili antikoagülan ajanların dağılımı orantısız ve az olduğu için alt grup analizinin yapılamamasıdır. Üçüncü kısıtlılığı hastaların antiakoagülan ve antiagregan tedavi modellerinin değişmiş olması muhtemeldir ve bunun takiplerinin sistematik yapılamamış olmasıdr. Dördüncü kısıtlılık primer perkütan koroner girişim sırasında uygulanan heparın

dozlarının hastane elektronik bilgi işlem sistemlerine girilmemiş olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise bazı hastaların Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı e-Nabız ve Medula sistemlerine çeşitli nedenlerle erişimin sağlanamaması bu nedenle hastane dışı advers olay takibinin sınırlı duruma gelmesidir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada, ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME) tanısı alan ve oral antikoagülan (OAK) kullanan hastaların uzun dönem klinik sonuçlarını inceledik ve OAK kullanmayan hastalarla karşılaştırdık. Bulgularımız, OAK kullanan hastalarda bazal analizlerde ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu gösterse de, çok değişkenli analizlerde OAK kullanımının uzun dönem mortalite üzerinde bağımsız bir belirleyici olmadığını ortaya koymuştur. Buna karşın, yaş, ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşüşü ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) varlığı, uzun dönem mortalitenin bağımsız öngördürücüleri olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, STYME hastalarında OAK kullanımının uzun dönem mortalite üzerindeki etkisini değerlendirirken, hasta özellikleri ve eşlik eden komorbiditelerin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır. Gelecekte yapılacak daha geniş ölçekli ve randomize çalışmalar, bu konuda daha kesin sonuçlara ulaşılmasına katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKÇA

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs) fact sheet. Geneva: WHO; 2023.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2023;147(8):e93-e621.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018;72(18):2231-2264.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2018;39(2):119-177.
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):e78-e140.
6. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-1367.
7. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165.
8. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, et al. The HAS-BLED bleeding risk score and the risk of major bleeding in atrial fibrillation patients using oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2023;44(3):287-299.
9. Lopes RD, Hong H, Hylek EM, et al. Safety and efficacy of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA Cardiol. 2020;5(5):599-607.
10. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a joint consensus document of the EHRA and EAPCI. Eur Heart J. 2020;41(2):2058-2072.
11. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med. 2016;375(25):2423-2434.
12. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients undergoing non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. Eur Heart J. 2022;43(1):1-76.
13. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, et al. Stent thrombosis in patients with atrial fibrillation undergoing PCI with dual vs triple antithrombotic therapy: insights from the AUGUSTUS trial. JAMA Cardiol. 2021;6(3):257-266.
14. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017;377(16):1513-1524.

15. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after ACS: lessons from the TRACER trial. Eur Heart J.2017;38:804-810.

16. Lopes RD, Vora AN, Massaro T, et al. Triple versus dual antithrombotic therapy in patients with AF and PCI: a pooled analysis of the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, and ENTRUST-AF PCI trials. Circulation. 2020;141(8):538-545.

17. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023.

18. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. Circulation. 1994;90:775-778.

19. Giugliano RP, Zipes DP, Libby P, et al. Non–ST elevation acute coronary syndromes. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:1181-1208.

20. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2012;126:2020-2035.

21. **21.** Zitek T, et al. The association of chest pain duration and other historical features with major adverse cardiac events. Am J Emerg Med. 2020;38(7):1377-1383.

22. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the ACC/AHA Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;144(22).

23. Ko DT, Dattani ND, Austin PC, et al. Emergency department volume and outcomes for patients after chest pain assessment. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018;11(11):e004683.

24. Global STEMI Statistics. ST-elevation myocardial infarction (STEMI): prevalence, epidemiology, and trends. J Glob Cardiol. 2021.

25. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs) fact sheet. Geneva: WHO; 2020.

26. Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, et al. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. Heart. 2015;101:1413-1421.

27. Bucholz EM, Butala NM, Rathore SS, et al. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review. Circulation. 2014;130:757-767.

28. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420:868-874.

29. Framingham Heart Study, National Heart, Lung, and Blood Institute. Update: December 2002.

30. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective registry analysis. BMJ. 2006;333(7578):1091.

31. Tang EW, Wong CK, Herbison P. GRACE hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. Am Heart J. 2007;153(1):29-35.

32. British Cardiac Society, Royal College of Physicians. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. Clin Med. 2001;1(5):423-428.

33. American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected acute myocardial infarction or unstable angina. Ann Emerg Med. 2000;35(5):521-525.

34. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non–ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000;284:835-842.

35. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention. 2005;1(2):219-227.

36. Safarian H, Alidoosti M, Shafiee A, et al. The SYNTAX score can predict major adverse cardiac events following percutaneous coronary intervention. Heart Views. 2014;15(3):99-105.

37. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the ACC/AHA Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79(2):e21-e129.

38. Zeymer U, Hohlfeld T, Vom Dahl J, et al. Time-dependent antiplatelet effects of intravenous and oral acetylsalicylic acid in ACS (ACUTE): a randomized trial. Thromb Haemost. 2017;117(3):625-635.

39. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-2015.

40. 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.

41. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med. 2012;367(14):1297-1309.

42. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. Eur Heart J. 2011;32(23):2945-2953.

43. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing PCI for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet. 2010;376(9748):1233-1243.

44. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. N Engl J Med. 2009;361(24):2330-2341.

45. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. N Engl J Med. 2009;361(24):2318-2329.

46. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. N Engl J Med. 2013;368(14):1303-1313.

47. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis. Lancet. 2013;382(9909):1981-1992.

48. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;358(21):2205-2217.

49. ten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in STEMI patients on clinical outcomes. J Am Coll Cardiol. 2010;55(22):2446-2455.

50. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;358(21):2218-2230.

51. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of intracoronary versus intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during PCI for ACS. Am J Cardiol. 2011;108(9):1244-1251.

52. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366(9497):1607-1621.

53. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with STEMI: the OASIS-6 randomized trial. JAMA. 2006;295(13):1519-1530.

54. Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing PCI: a consensus document from ARC-HBR. Eur Heart J. 2019;40:2632-2653.

55. Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, et al. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in ACS. Am Heart J. 2017;186:91-99.

56. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after PCI. JAMA. 2016;315:1735-1749.

57. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the PRECISE-DAPT score: a pooled analysis of clinical trials. Lancet. 2017;389:1025-1034.

58. Nappi F, Spadaccio C, Mihos CG, et al. Papillary muscle rupture in acute myocardial infarction: a comprehensive review. J Thorac Dis. 2018;10(6):3209-3219.

59. Figueras J, Alcalde O, Barrabés JA, et al. Changes in mortality in 425 patients with STEMI and cardiac rupture over 30 years. Circulation. 2008;118(25):2783-2789.

60. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of STEMI. Eur Heart J. 2012;33(20):2569-2619.

61. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrioventricular block and its management. Heart. 2019;105(12):994-1001.

62. Bueno H, Martinez-Selles M, Pérez-David E, Lopez-Palop R. Ventricular fibrillation early in acute coronary syndromes and prognosis. Heart. 2009;95(8):586-590.

63. McCarthy CP, Vaduganathan M, McCarthy KJ, Januzzi JL Jr, Bhatt DL. Left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: screening, prevention, and treatment. JAMA Cardiol. 2018;3(7):642-649.

64. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet. 2012;379(9828):1835-1846.

65. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management, and outcomes: a report from the SHOCK trial registry. J Am Coll Cardiol. 2000;36(3 Suppl A):1063-1070.

66. Sanz G, Castaner A, Betriu A, et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. N Engl J Med. 1982;306(18):1065-1070.

67. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J. 2015;36(42):2921-2964.

68. Imazio M, Brucato A, Rovere ME, et al. Contemporary features, risk factors, and prognosis of the post-pericardiotomy syndrome. Am J Cardiol. 2011;108(8):1183-1187.

69. Lane D, Carroll D, Ring C, et al. Effects of depression and anxiety on mortality and quality of life 4 months after myocardial infarction. J Psychosom Res. 2000;49(4):229-238.

70. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing PCI: the PCI-CURE study. Lancet. 2001;358(9281):527-533.

71. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):160S-198S.

72. Rombouts EK, Rosendaal FR, Van Der Meer FJ. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability during long-term oral anticoagulation. Blood. 2007;109(6):2419-2423.

73. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e152S-e184S.

74. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. AHA/ACCF guide to warfarin therapy. Circulation. 2003;107(12):1692-1711.

75. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. N Engl J Med. 2008;358(10):999-1008.

76. Holford NH, Ma SC, Ploeger BA. Clinical dosing of anticoagulants. Clin Pharmacokinet. 2012;51(5):319-331.

77. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. Clin Pharmacokinet. 2009;48(1):1-22.

78. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: ACCP Guidelines (9th Edition). Chest. 2012;141(2 Suppl):e120S-e151S.

79. European Society of Cardiology (ESC). 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2024.

80. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-2510.

81. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012;366(14):1287-1297.

82. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992.

83. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013;369(13):1206-1214.

84. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-2104.

85. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383(9921):955-962.

86. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39(16):1330-1393.

87. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med. 2016;375(12):1131-1141.

88. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med. 2005;353(10):1028-1040.

89. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med. 2015;373(3):252-261.

90. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

91. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;364(9):806-817.

92. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost. 2009;15(Suppl 1):9S-16S.

93. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med. 2015;373(6):511-520.

94. Lewis BE, Matthai WH Jr, Cohen M, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation. 2001;103(14):1838-1843.

95. McIntosh BA. Developing an algorithm for treating heparin-induced thrombocytopenia. Clin Adv Hematol Oncol. 2004;2(4):216-222.

96. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. Circulation. 2013;127(5):634-640.

97. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in MI patients treated with aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists: a nationwide registry. Lancet. 2009;374(9706):1967-1974.

98. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2010;170(16):1433-1441.

99. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on DAPT: a randomized, phase II trial. Eur Heart J. 2011;32(22):2781-2789.

100. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-2962.

101. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S1-S322.

102. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2023 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2023;44(30):2531-2634.

103. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150.

104. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2005;96(9):1200-1206.

105. Jeong J, Heo K, Lee S, et al. Exploring bleeding in oral anticoagulant users: assessing incidence by indications and risk factors in the entire nationwide cohort. Front Pharmacol. 2024;15:1338279.

106. Hamer O, Mansoor M, Tailor K, Hill J. The effect of anticoagulants on clinical outcomes of mortality, stroke, myocardial infarction, pulmonary embolism, and major bleeding for patients with heart failure in sinus rhythm. Br J Card Nurs. 2022;17(6):1-10.

107. Alonso A, Gore J, Awad H, et al. Management and outcomes of patients presenting with STEMI by use of chronic oral anticoagulation: results from the GRACE registry. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2013;2(3):280-291.

108. Oudot A, Steg PG, Danchin N, et al. Impact of chronic oral anticoagulation on management and outcomes of patients with acute myocardial infarction: data from the RICO survey. Heart. 2006;92(8):1077-1083.

109. Cornara S, Somaschini A, De Servi S, et al. Prognostic impact of in-hospital bleeding in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2017;120(10):1734-1741.

110. Kikkert WJ, van Geloven N, Vis MM, et al. Prognostic value of BARC-defined bleeding complications in STEMI. J Am Coll Cardiol. 2014;63(19):1866-1875.

111. Feldman DN, Wang TY, Chen AY, et al. In-hospital bleeding outcomes of MI in the era of warfarin and direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in the United States. J Am Heart Assoc. 2019;8(3):e011488.

112. Haq SA, Heitner JF, Sacchi TJ, Brener SJ. Long-term effect of chronic oral anticoagulation with warfarin after acute myocardial infarction. Am J Med. 2010;123(7):638-645.

113. Stepinska J, Wojtkowska I, Annemans L, et al. Long-term outcome of acute coronary syndromes in patients on chronic oral anticoagulants: data from the EPICOR study. Curr Vasc Pharmacol. 2020;18(1):92-99.

114. Brieger D, Fox KA, Fitzgerald G, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. Heart. 2009;95(11):888-894.

115. Errigo D, Saglietto A, Angelini F, et al. Triple vs. double antithrombotic therapy in patients needing oral anticoagulation undergoing PCI: a meta-analysis. Eur Heart J. 2019;40(Suppl 1):P2552.

116. Noseworthy P, Yao X, Gersh B, et al. Long-term stroke and bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants in contemporary practice. Int J Cardiol. 2017;245:174-177.

117. Aloi E, Rizzuti B, Guzzi R, Bartucci R. Binding of warfarin differently affects the thermal behavior and chain packing of anionic, zwitterionic and cationic lipid membranes. Arch Biochem Biophys. 2020;689:108599.