

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DUAL ANTIPLATELET TEDAVİ BAŞLANAN AKUT
KORONER SENDROMLU OLGULARDA EŞ ZAMANLI
VERİLEN PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN
İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. YİĞİT OĞUZ ÜNAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. YÜCEL ÜSTÜNDAĞ

ZONGULDAK
2019

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DUAL ANTIPLATELET TEDAVİ BAŞLANAN AKUT
KORONER SENDROMLU OLGULARDA EŞ ZAMANLI
VERİLEN PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN
İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Yiğit Oğuz ÜNAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK
2019**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Dual Antiplatelet Tedavi Başlanan Akut Koroner Sendromlu Olgularda Eş Zamanlı Verilen Proton Pompa İnhibitörlerinin İnflamatuvar Belirteçler Üzerine Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Yiğit Oğuz ÜNAL

Tez Savunma Tarihi : 25/10/2018

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ

Prof.Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Ferit AKGÜL
Üye

Doç.Dr. Cemil BİLİR
Üye

UYGUNDUR



TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Tıp Fakültesi Dekanımız Prof. Dr. Murat CAN, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şehmus ERTOP olmak üzere tüm hocalarıma; bilgi ve tecrübeleriyle tez çalışmamın planlaması ve yürütülmesindeki yardım ve katkılarından dolayı tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ'a, tez çalışmamın her aşamasında ve her durumda bilgi ve tecrübeleriyle yardımını esirgemeyen ve tez yazımında desteği olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Belma Kalaycı'ya, tez araştırması, sonuçların değerlendirilmesi ve yazım aşamasında birlikte çalıştığım Uzm. Dr. Yonca Yılmaz Ürün'e teşekkür ederim.

Klinik bilgi ve becerilerini esirgemeyen kliniğimizin tüm uzman doktorlarına; beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma; kliniğimizde beraber emek harcadığımız tüm hemşire, sağlık personeli ve çalışanlarına; tezimin hazırlanması sırasında bana yardımcı olan Koroner Yoğun Bakım Ünitesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı servis ve poliklinik çalışanlarına, Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana her zaman değer ve destek veren, her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yiğit Oğuz ÜNAL
ZONGULDAK 2019

ÖZET

Yiğit Oğuz ÜNAL, Dual Antiplatelet Tedavi Başlanan Akut Koroner Sendromlu Olgularda Eş Zamanlı Verilen Proton Pompa İnhibitörlerinin İnflamatuvar Belirteçler Üzerine Etkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2019

Amaç: Bu çalışmada dual antiplatelet tedavi başlanan akut koroner sendromlu olgularda eş zamanlı verilen proton pompa inhibitörlerinin kısa dönemde inflamatuvar belirteçler ve ek kardiyovasküler olay gelişimi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine 1 Mart 2018-31 Mayıs 2018 tarihleri arasında başvuran akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastalar dahil edildi. Çalışmada örneklem büyüklüğü G Power 3.1 istatistik programı kullanılarak belirlendi ve dahil edilme kriterlerine uygun olan 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar aldıkları PPI preparatlarına göre Lansoprazol (n=30), Rabeprazol (n=31) ve Pantoprazol (n=29) grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların başvuru anında, 1. ve 6. ay sonundaki biyokimyasal parametreleri, ADMA ve kopeptin düzeyleri incelendi, SPSS 21. (IBM) paket programı ile uygun analiz edildi. Primer sonlanım noktası hastalarda ek kardiyovasküler olay gelişimi, inflamatuvar belirteçlerden ADMA ve kopeptin düzeylerinin hasta gruplarındaki kardiyovasküler olay gelişen ve gelişmeyenlerdeki değişimi; sekonder sonlanım noktası ise akut koroner sendrom gelişen hastaların biyokimyasal belirteçlerinin kullanılan PPI preparatına göre değişimi idi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 90 hastanın 70'i erkek (%77,8) 20'si kadındı (%22,2), yaş ortalaması 58,3, ortalama BKİ 28,1, çoğunluğu fazla kilolu ve obez kişilerden oluşmuştur (%80). En sık eşlik eden ilk 3 hastalık sırasıyla hipertansiyon (%50), diabetes mellitus (%24,4) ve hiperlipidemidir (%22,2). 57 hastada (%63,3) sigara içme öyküsü vardır. Total Kolesterol, LDL, Troponin ve Kütle CK-MB değerlerinin her üç preparat kullanımında da başlangıç değerine göre 6. ayın sonunda anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür. Bunlara ek olarak; başlangıç değerine göre 6. ayın sonunda rabeprazol kullananlarda glukoz değeri, lansoprazol kullananlarda glukoz ve NLR değerleri, pantoprazol kullananlarda NLR değeri anlamlı düzeyde azalmıştır. Kişilerin dual antiplatelet ile birlikte PPI başlanmadan önce, tedavinin 1. ayında ve tedavinin 6. ayının sonunda alınan kan değerleri karşılaştırıldığında; 1. ayın sonunda başlangıca göre kullanılan 3 farklı PPI preparatından sadece lansoprazolun serum ADMA seviyesini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı saptanmıştır (p=0,04). 6. ay sonunda ise her 3 grupta da başlangıç ve 1. aya göre serum ADMA seviyesini anlamlı

düzye de arttırdığı belirlenmiştir ($p<0,01$). Serum kopeptin seviyesine bakıldığında, 1. ayda başlangıca göre kullanılan 3 farklı PPI preparatından sadece pantoprazolun serum kopeptin seviyesini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşürdüğü görülmüştür ($p<0,01$). 6. ay sonunda lansoprazol ve pantoprazolun başlangıç ve 1. aya göre serum kopeptin seviyesini anlamlı düzeyde arttırdığı ($p<0,001$ ve $p=0,001$), rabeprazolun ise sadece 1. aya göre serum kopeptin seviyesini anlamlı düzeyde arttırdığı görülmüştür ($p=0,02$). Hastalar, ayrıca; dual antiplatelet ile birlikte PPI başladıktan 6 ay sonra gelişebilecek ek kardiyovasküler problemler açısından da değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye alınan 90 hastanın 8'inde ek kardiyovasküler problem meydana gelmiştir. Rabeprazol grubunda 3 hastada (1'inde AKS, 1'inde stent trombozu, 1'inde mortalite), Pantoprazol grubunda 4 hastada (1'inde mortalite, 3'ünde AKS) ve Lansoprazol grubunda 1 hastada (stent trombozu) ek kardiyovasküler problem gelişmiştir. Çalışmamızda ek kardiyovasküler problemlerin en çok görüldüğü hasta grubunun pantoprazol grubu olduğu tespit edilmiştir. Ancak hasta sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda PPI kullanımının inflamatuvar belirteçlerde, ADMA ve kopeptin düzeylerinde değişime neden olduğu saptanmıştır. Literatürde de farklı sonuçlar olmakla beraber PPI kullanımı ile kan değerlerinde meydana gelen çeşitli değişimler rapor edilmiştir. Bu çalışmanın bulguları ışığında preparata özgü olarak kan değerlerindeki değişim daha detaylı incelenmelidir. Daha kapsamlı çalışmaların yapılması AKS hastalarında dual antiplatelet ile PPI preparatlarının başlanması farklı inflamatuvar etkilerinin aydınlatılmasında faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler. ADMA, Kopeptin, Akut Koroner Sendrom, Proton Pompa İnhibitörü, İnflamatuvar Belirteçler

ABSTRACT

Yiğit Oğuz ÜNAL, The effect of simultaneous proton pump inhibitors on inflammatory markers in patients with acute coronary syndrome who using dual antiplatelet therapy, Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2019.

Aim. In this study, we aimed to evaluate the short term effect of simultaneous proton pump inhibitors on inflammatory markers in patients with acute coronary syndrome who using dual antiplatelet therapy.

Method. The patients who were diagnosed with acute coronary syndrome who were admitted to the outpatient clinic of Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Health Application and Research Center, Cardiology Department between March 1, 2018 and May 31, 2018 and who were treated with oral dual antiplatelet and proton pump inhibitor for the first time were included in the study. The sample size was determined using the G Power 3.1 statistical program and 90 patients were included in the study. The patients were divided into three groups according to their PPI preparations; as Lansoprazole (n=30), Rabeprazole (n=31) and Pantoprazole (n=29). Biochemical parameters, ADMA and copeptin levels were examined at the time of admission, at the end of 1st and 6th months, and analyzed with SPSS 21. (IBM). Primer endpoint was determined as development of additional cardiovascular events in patients, change of ADMA and copeptin levels in patients with and without developing cardiovascular events; secondary endpoint was determined as the change in biochemical markers of patients with acute coronary syndrome according to PPI preparation.

Results. Of the 90 patients included in the study, 70 patients were male (77.8%), 20 patients were female (22.2%). The mean age was 58.3 and the mean BMI was 28.1. The majority of the patients were overweight or obese (80%). The three most common diseases were hypertension (50%), diabetes mellitus (24.4%) and hyperlipidemia (22.2%) among the participants. 57 of the 90 patients (63.3%) had a smoking history. The biochemical values, ADMA and copeptin levels were evaluated at the time of admission, first month and sixth month of the combined PPI and dual antiplatelet therapy.

At the end of sixth month, total cholesterol, LDL, troponin and CK-MB levels significantly decreased according to the time of admission ($p<0.05$). In addition, glucose levels decreased in the rabeprazole group, glucose and NLR levels decreased in lansoprazole group and NLR levels decreased in pantoprazole group, significantly ($p<0.05$).

At the first month evaluation, only lansoprazole significantly increased the serum ADMA levels ($p=0.04$) and only pantoprazole significantly decreased the serum copeptin levels according to the time of admission ($p<0.01$).

At the end of the sixth month, the serum ADMA levels significantly increased according to the time of admission and first-month evaluation in all 3 groups ($p<0.01$).

At the end of the sixth month, lansoprazole and pantoprazole significantly increased the serum copeptin levels ($p<0.001$ and $p=0.001$, respectively) compared to the time of admission and first month evaluation. At the end of the sixth month, rabeprazole significantly increased the serum copeptin levels compared to the first month evaluation ($p=0.02$) but there was no statically significant change compared to the time of admission.

Patients were evaluated in terms of newly developed cardiovascular problems after 6 months of combined therapy with PPI and dual antiplatelet. 8 of 90 patients had additional cardiovascular problems. 3 patients in the rabeprazole group (1 for ACS, 1 for stent thrombosis, 1 for mortality), 4 patients in the pantoprazole group (1 for mortality, 3 for ACS) and 1 patient in the lansoprazole group (stent thrombosis) developed additional cardiovascular problems. According to our study, the most common additional cardiovascular problems were seen in the pantoprazole group. However, the number of patients was insufficient and no statistical analysis could be performed.

Conclusion. In our study, it was determined that the use of PPI causes changes in ADMA and copeptin levels in inflammatory markers. Although there are different results in the literature, various changes in blood values have been reported with the use of PPI. In the light of the findings of this study, changes in blood values should be examined in more detail as specific to prepare. Extensive studies will be useful in the effects of different inflammatory effects of initiation of PPI preparations with dual antiplatelet in patients with ACS.

Keywords. ADMA, Copeptin, Acute Coronary Syndrome, Proton Pump Inhibitor, Inflammatory Markers

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ATEROSKLEROZ.....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Aterosklerozun Histopatolojisi	4
2.1.2.1. Erken Dönem Aterogenez.....	4
2.1.2.2. İleri Dönem Aterotromboz.....	5
2.1.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	7
2.2. AKUT KORONER SENDROMLAR	7
2.2.1. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması	7
2.2.2. Israrlı ST Yüksekliği Olmayan Akut Koroner Sendromlar	8
2.2.3. Israrlı ST Yüksekliği Olan Miyokard İnfarktüsü (STEMI).....	9
2.2.4. Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi.....	9
2.2.5. Akut Koroner Sendromlara Yaklaşım	10
2.2.5.1. Klinik Başvuru ve Hikaye.....	10
2.2.5.2. Fizik Muayene	11
2.2.5.3. Elektrokardiyografi	12
2.2.5.4 Miyokardiyal Hasar Belirteçleri	13
2.2.5.5. Diğer Biyobelirteçler	13
2.2.5.6. Ekokardiyografi	14
2.2.5.7. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi	14
2.2.6. Akut Koroner Sendromlarda Risk Değerlendirmesi.....	14
2.2.7. AKS'nin Başlangıç Tedavisi	18

2.2.7.1. Erken Yönetim	18
2.2.7.2. Antitrombotik Ajanlar	19
2.2.7.2.1. Klopidoğrel.....	19
2.2.7.2.2. Prasugrel.....	19
2.2.7.2.3. Tikagrelor	20
2.2.7.2.4 Glikoprotein (Gp) IIB/IIIA inhibitörleri	20
2.2.7.3. Antikoagulanlar.....	20
2.2.7.4. Nitrogliserin	21
2.2.7.5. Beta blokerler.....	21
2.2.7.6. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistem İnhibitörleri.....	21
2.2.7.7. HmG-koenzim A Redüktaz İnhibitörleri	21
2.3. İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER	22
2.3.1. C Reaktif Protein	22
2.3.2. Nötrofil/lenfosit oranı	23
2.3.3. Platelet	23
2.3.4. Platelet/lenfosit oranı	24
2.3.5. Asimetrik dimetilarginin.....	24
2.3.6. Kopeptin	25
2.4. PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ.....	25
2.4.1. Lansoprazol.....	27
2.4.2. Pantoprazol	28
2.4.3. Rabeprazol	28
2.4.4. Proton Pompa İnhibitörleri ve inflamasyon ilişkisi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı	30
3.2. Araştırma Evreni ve Örnekleme	30
3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri	30
3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	31
3.5. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı.....	31
3.6. Verilerin Analizi.....	32
3.7. Araştırma insan gücü ve bütçesi.....	32
3.8. Araştırma Ön Denemesi	33

3.9. Etik Kurul ve Kurum İzinleri	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER	79
EK-1: Etik Kurul Onayı	79



TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: TIMI risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri.....	16
Tablo 2: GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan).....	17
Tablo 3: GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri	18
Tablo 4: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların özelliklerinin dağılımı	34
Tablo 5: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların anamnez, fizik muayene ve aldıkları PPI çeşitlerine göre dağılımı	36
Tablo 6: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların başlangıç ve bir ay sonraki bazı kan değerlerinin dağılımı.....	38
Tablo 7: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte başlanılan proton pompa inhibitörü çeşidine göre başlangıç ve bir ay sonraki bazı kan değerlerinin dağılımı.....	39
Tablo 8: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların bazı kan değerlerinin dağılımı	43
Tablo 9: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastalarda inflamatuvar belirteçlerde ve biyokimyasal parametrelerde takip süresince olan değişimlerin analizi	44
Tablo 10: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların, başlanan proton pompa inhibitör preparatına göre takip süresince inflamatuvar belirteçler ve biyokimyasal parametrelerin değerlerinin dağılımı	46
Tablo 11: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların sigara içme durumuna göre başlangıç, bir ve altı ay sonraki serum ADMA değerlerinin dağılımı	48

Tablo 12: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların, başlanan proton pompa inhibitör preparatına göre tedavinin ilk 6 ayında kardiyovasküler problem gelişme durumunun dağılımı	49
Tablo 13: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastalarda, tedavi sürecinde kardiyovasküler problem gelişme durumuna göre ADMA ve kopeptin değerlerinin dağılımı	50



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Gastrik paryetal hücrelerde H ⁺ iyonlarının üretilmesi	26
Şekil 2: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların BKİ gruplarının dağılımı	35
Şekil 3: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte başlanılan proton pompa inhibitörü çeşidine göre başlangıç ve bir ay sonraki ADMA değerlerinin dağılımı.....	41
Şekil 4: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte başlanılan proton pompa inhibitörü çeşidine göre başlangıç ve bir ay sonraki kopeptin değerlerinin dağılımı	42

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADMA	: Asimetrik dimetilarginin
AF	: Atrial fibrilasyon
AKS	: Akut koroner sendrom
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	: Asetilsalisilik asit
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
CABG	: Koroner arter bypass cerrahisi
CK	: Kreatinin kinaz
CRP	: C Reaktif Protein
EKG	: Elektrokardiyogram
ESC	: European Society of Cardiology
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
hsCRP	: Yüksek sensitif C-reaktif protein
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVS	: Kardiyovasküler sistem
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LXR	: Liver X Reseptörü
MI	: Miyokard infarktüsü
NLR	: Nötrofil/Lenfosit oranı
NO	: Nitrik oksit
NSTEMI	: ST yükselmeli olmayan miyokard infarktüsü
PLR	: Platelet/Lenfosit oranı
PLT	: Platelet
PPİ	: Proton pompa inhibitörü
STEMI	: ST yükselmeli miyokard infarktüsü
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ZBEÜ	: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut koroner sendrom (AKS) terimi koroner arter hastalığının ani olarak ortaya çıkan 3 farklı durumunu kapsar: ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI), ST yükselmeli olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve unstabil angina pectoris (USAP) (1). AKS özellikle gelişmekte olan, gelişmiş ülkelerde ve tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite sebebidir (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre halen tüm ölüm sebepleri arasında, iskemik kalp hastalıkları, her iki cinsiyette de ilk sırada bulunmaktadır (3,4).

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından bu yana yürütülen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de 2 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin yurttaşımızın koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. Türkiye'de tüm ölümlerin %32'si koroner arter hastalığından kaynaklanmaktadır (5). AKS, yol açtığı hospitalizasyon, işgücü kaybı, morbidite ve mortalite sebebiyle günümüz toplumunun en önemli sağlık problemlerinden biridir (6).

AKS patogenezi kompleks bir olaydır ve büyük oranda aterosklerotik zeminde oluşmaktadır (7). Aterosklerotik lezyonun erken evrelerinde, plağın fibröz kapsülünün yırtılması sonucu ortaya çıkar. Aterosklerotik ve trombotik olaylar birbirleri ile ilişkilidir, aterotrombozis olarak adlandırılırlar. Miyokard iskemisinin en önemli mekanizması, aterosklerotik plak yırtılması sonucu oluşan plak üstüne gelişen trombüs ve eşlik eden vazokonstriksiyon sebebi ile miyokardiyal oksijen sunumunda azalma olmasıdır (8,9).

AKS tedavisi semptomatik ve nedene yönelik tedavi, rehabilitasyon, yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin kontrolleri aşamasını içeren bir dizi uygulamalardan oluşmaktadır. Tedavide hedef semptomların giderilmesi ve kardiyovasküler olayların gelişiminin önlenmesidir (10,11). Semptoma yönelik tedavide hemodinamik stabilitenin sağlanması ve anjinal semptomların giderilmesi en önemli stratejidir. Bu amaçla hastalara erken dönemde morfin, nitrogliserin, antiplatelet tedavi, antikoagülan tedavinin yanı sıra; endike olan olgularda erken invaziv strateji ile koroner revaskülarizasyon uygulanır. Fibrinolitiklerin tercih edildiği durumlar da bulunmaktadır (12,13).

AKS’de, ventrikül işlev bozukluğu gelişimini ve istenmeyen kardiyovasküler olayların önlenmesi için, etyopatogeneizde en önemli kilit taşı olan trombüs oluşumunu engellemek temel tedavi stratejisidir. Bu amaçla antiplatelet tedavi uygulanmaktadır. 2017 European Society of Cardiology (ESC) Dual Antiplatelet Tedavi Kılavuzu, invaziv girişim planlansın veya planlanmasın, tüm AKS hastalarına asetilsalisilik asit (ASA) ’ya ilave olarak P2Y12 reseptör inhibitörlerinden birinin (Klopidogrel, Prasugrel ya da Tikagrelor) verilmesini önermektedir. Bu hastalara dual antiplatelet tedavi verilmesi endikedir (14).

Trombotik koroner olayın meydana gelmesindeki en önemli basamağın plakta görülen inflamatuvar süreç olduğu düşünülmektedir (15). Bu klinik olaylarla yakından ilişkili en önemli inflamatuvar belirteç yüksek sensitif C-reaktif proteindir (hsCRP) (16). Hastaneye kabulde saptanan hiperglisemi, diyabeti olmayan hastalarda bile mortalite ve kalp yetersizliğinin güçlü bir öngörücüsüdür. Hastanede yatış esnasında ölçülen açlık kan şekeri düzeylerinin, hastaneye yatışta saptanan ölçümlerle kıyaslandığında mortaliteyi daha iyi öngörebildiği saptanmıştır. Sürekli anormal açlık kan şekeri, özellikle kötü prognoz göstergesidir (17). Ayrıca AKS gelişimini ve prognozunu öngörmede yeni bir belirteç olarak nötrofil/lenfosit oranı (NLR) tanımlanmıştır. NLR’nin yüksek riskli koroner arter hastalığının (KAH) morbidite, mortalitelerini ve AKS riskini tahmin etmede sistemik bir inflamasyon belirteci olabileceği gösterilmiştir (18). Bundan başka; endotel disfonksiyonunda azalmasıyla başlıca rol oynayan nitrik oksit (NO) salınmasında görevli NO sentazın endojen inhibitörü olan asimetrik dimetilargininin (ADMA), endotelial fonksiyon bozukluğunda ve koroner kalp hastalığında yeni bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (19). Ek olarak, C-terminal provazopressin (kopeptin) son zamanlarda AKS tanısının konulması veya bu tanının dışlanması ve AKS sonrası prognoz tayinininde kullanılabilir yeni bir gösterge olduğu bulunmuştur. Ayrıca kopeptin, AKS sonrası 60 günlük dönemde ölüm ve kalp yetmezliği açısından bağımsız bir öngörücü olarak gündeme gelmiştir (20).

2017 ESC Dual Antiplatelet Tedavi Kılavuzu; klinik pratikte dual antiplatelet kullanan akut koroner sendromlu hastalarda gastrointestinal sistemin primer profilaksisi amacıyla proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanımını önermektedir (21–25). Fakat farklı proton pompa inhibitörlerinin kullanımının inflamatuvar belirteçler

üzerine etkisi net değildir. hsCRP, ürik asit, nötrofil-lenfosit oranı, platelet-lenfosit oranı, ADMA ve kopeptin daha önceden inflamasyon ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi gösterilmiş parametrelerdir. PPI kullanımının bu parametreler üzerine etkisi net değildir.

Proton pompa inhibitörleri, nitrik oksit sentaz inhibitörü olan maddelerin birikimine neden olarak koroner arter hastalığı progresyonu üzerine etkili olabilir. Ancak bu ilişkinin ayrıntılarıyla ilgili hala belirsizlikler mevcuttur. Bu çalışmadaki amacımız farklı PPI'lerin AKS ile gelen ve dual antiplatelet kullanan hastalarda inflamasyon üzerine etkisini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

2.1.1. Tanım

Ateroskleroz her aşamasında kronik inflamasyonun rol aldığı, çoğunlukla çocukluk yıllarında başlayan, risk faktörlerinin inflamasyonu hızlandırarak sürece katkıda bulunduğu, klinik sonuçları orta ve ileri yaşlarda görülen progresif bir hastalıktır (26). İlerleme hızı tahmin edilememekle birlikte insanların yaşam koşulları, risk faktörleri ve genetik faktörler mevcut olan ateroskleroz gelişimini etkilemektedir. Ateroskleroz, yıllar içerisinde damar lümeninde daralmaya yol açarak iskemik sendromlara ya da plağın yırtılması, pıhtı oluşumu ve lümende tam tıkanmaya sebep olarak akut koroner sendromlar gibi hayatı tehdit edici katastrofik sonuçlara yol açar. En sık, aorta, koroner, karotid ve alt ekstremitte arterlerini tutar (27).

2.1.2. Aterosklerozun Histopatolojisi

2.1.2.1. Erken Dönem Aterogenez

Normal endotel damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşturur, ayrıca otokrin ve parakrin salgılar yapar, kan akışkanlığını ve vazomotor tonusu düzenler. Antitrombotik ve inflamasyonu önleyici görevleri olan dinamik bir organdır. Hasar-yanıt hipotezine göre ateroskleroz patogenezinde ilk olay endotel hasarıdır. Endotelyal yapı ve fonksiyonların bozulması, endotel geçirgenliğinde ve lökosit adezyonunda artma, protrombotik/antitrombotik fonksiyonlar, büyüme faktörleri/inhibitörleri ve vazodilatör/vazokonstriktör maddelerin doğal dengesindeki bozulma gibi durumların sonucunda gelişir. Bunların tümüne birlikte endotel disfonksiyonu adı verilir, aterogenezin başlatılması, devam ettirilmesi ve komplikasyonların gelişmesi için zemin oluşturur. Endotel disfonksiyonun başlıca nedeni azalan nitrik oksit (NO) varlığıdır. NO, L-argininden NO sentaz yoluyla vasküler endotelden salınan potent bir biyolojik vazodilatatördür (28). Endotel disfonksiyonu ile aterosklerotik süreç başlamış olarak kabul edilir (27,29).

Aterosklerozun ilk lezyonları asimetrik intimal kalınlaşmadır, fokal olarak inflamasyonun tetiklenmesi ile oluşur. Disfonksiyone endotelden düşük dansiteli lipoprotein (LDL) transportu ateroskleroz patogeneğinde en önemli mekanizmalardan biridir. Aterosklerotik süreçte intimada LDL toplanması inflamatuvar reaksiyonları arttırması ve köpük hücrelerinin oluşması açısından oldukça önemlidir. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve degradasyonu içeren bir seri modifikasyona ve enzimatik olmayan glikasyona maruz kalır. Okside hale gelen LDL'yi alan makrofajlar, köpüksü hücre olarak adlandırılırlar (27,30). Böylece makroskopik olarak gözlenebilen intimal yağlı çizgilenmeler oluşur. Birçok çalışmada yağlı çizgilenmelerin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (31).

Aterosklerotik plak, ortama salınan inflamatuvar sitokinlerle ilerler. Düz kas hücreleri aterosklerozun erken dönemlerinde plak bölgesine göç eder ve çoğalmaya başlar, fibröz doku (ekstraselüler matriks) üretimini artırarak plağın fibröz başlığını oluşturur. Böylece plak stabilizasyonun progresyonunda görev alırlar. Rüptüre plaklarda aterom plağının iyileşmesi düz kas hücreleri tarafından sağlanmaktadır. Rüptür atakları sonrası düz kas hücreleri tarafından oluşturulan ekstraselüler matriks ile iyileşme plak stabilizasyonu sağlarken bir yandan da plağın hızlı büyümesine neden olur (26,30,31).

2.1.2.2. İleri Dönem Aterotromboz

Eksantrik vasküler remodeling, neovaskülarizasyon, lipid plağın büyümesi, apoptoz ve trombogenez ileri evre aterotrombozda gözlenen durumlardır. Aterom plağının olduğu bölgede plağın damar lümenini tıkamaksızın dışarı doğru genişlemesi ekspansif (pozitif) remodeling, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi ise konstriktif (negatif) remodeling olarak tanımlanır (32).

Ekspansif remodelinge uğrayan vasküler bölgelerde internal elastik laminada dışa doğru çekilme ve bütünlük kaybı izlenir. Histolojik çalışmalarda tunika medya ve adventisyada sekonder inflamatuvar değişiklikler ve özellikle mediyal düz kas tabakasında atrofî, fibrozis ve adventisyayla beraber inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Bu özellikleriyle pozitif remodelinge uğrayan plaklar, yırtılması ve akut koroner olay gelişmesi açısından daha yüksek riskli olarak kabul görmektedir. Bu

durum anjiyografik olarak darlık yapmayan, önemsiz olarak değerlendirilen plakların da koroner olay açısından yüksek riskli olabilmesini açıklamaktadır. Negatif remodelinge uğrayarak gelişen plaklar ise, lüminal daralmayla daha çok kararlı anjina pectoris ile ilişkilidir (26,32).

Aterosklerozun ilerlemesi esnasında makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde apoptotik ölümler izlenmektedir. Apoptoz plağın stabil yapısını bozar ve plak yırtılmasına zemin hazırlar. Düz kas hücrelerinin ölümü ekstraselüler matriks üretiminin azalmasına dolayısıyla fibröz başlığın zayıflamasına, endotel hücrelerinin ölümü ise plak erozyonuna yol açar. Böylece stabil plaklara göre yırtılma ve akut koroner sendroma neden olma ihtimali yüksek plaklar oluşur. Bu plaklara hassas plak denilmektedir (33,34).

Nedeni tam olarak bilinmeyen tetikleyici mekanizmalar sonrasında lipid çekirdeği saran fibröz kapsül rüptüre olur. Plak, en sık, en zayıf bölge olarak kabul edilen omuz bölgesinden yırtılır. Bu bölgede yüksek hemodinamik stresin yanı sıra incelmış fibröz kapsül, yüksek düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve az sayıda düz kas hücresi bulunmaktadır. Böylelikle yüksek trombojeniteye sahip plak içeriği, pıhtılaşma faktörleri ve plateletler ile temasa geçerek lüminal tıkaçıcı olan ya da olmayan trombus oluşumuna yol açar. Ancak plak rüptürlerinin sadece % 1-5'i akut koroner sendroma sebep olmaktadır (35). Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte intrinsik fibrinolitik/antikoagülan sistem ile sistemik ve lokal trombojenik faktörler arasındaki denge sorumlu tutulmaktadır. AKS'ye neden olan koroner trombusların %75'i plak rüptürüne bağlı gelişmektedir. Plak rüptürü izlenmeyen hallerde en önemli mekanizma plak erozyonudur. Plak erozyonu özellikle premenapozal kadınlarda sık olarak görülmektedir. Plak erozyonunda altta yatan bir plak rüptürü yoktur, plak ile trombus arasındaki endotel devamlılığı kaybolmuştur, buna rağmen plak yüzeyi intakttır. Plak erozyonları daha az darlık, daha az makrofaj ve inflamatuvar hücre ve neredeyse hiç kalsifikasyon içermeyen darlıklarla ilişkili bulunmuştur. Erozyona uğramış plak üzerinde tromboz oluşma mekanizması tam olarak bilinmese de sistemik trombojenik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (34,36).

2.1.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Bugüne dek yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda KAH'a yol açan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Risk faktörlerini değiştirmenin başta yüksek risk taşıyanlar olmak üzere kalp ve damar hastalıkları mortalitesini ve morbiditesini azalttığı gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığı multifaktöriyel olduğu için bireyin bütün risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi önem taşır (22,37).

Koroner kalp hastalığının kabul edilen önemli risk faktörleri şunlardır:

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
3. Sigara kullanımı
4. Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç alıyor olmak)
5. Dislipidemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL ≥ 130 mg/dl, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL <40 mg/dl)
6. Diabetes mellitus
7. Obezite
8. Sedanter yaşam
9. Yeni risk faktörleri: Homosistein yüksekliği, hsCRP yüksekliği, Lipoprotein (a) yüksekliği, fibrinojen/doku tipi plazminojen aktivatörü/plazminojen aktivatör inhibitörü-1 yüksekliği, protrombotik faktörler, sCD40L ligand yüksekliği, karotis intima media kalınlığı, epikardiyal yağ doku artışı.

2.2. AKUT KORONER SENDROMLAR

2.2.1. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması

İskemik kalp hastalıklarının klinik tablosu; sessiz iskemiden stabil angina pectoris, anstabil angina pectoris, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölüme kadar değişmektedir. Bir koroner arterin kan akımında arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm durumların genel adı "akut

koroner sendromlar (AKS)” başlığında altında toplanmaktadır (27,38). Hastaların klinik bulguları, elektrokardiyografi ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak sınıflandırılan kararsız angina pektoristen, ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve ST elevasyonlu MI’ya (STEMI) kadar değişen klinik durumlar genel olarak AKS olarak tanımlanmaktadır (39). AKS’li hastalar elektrokardiyogramda (EKG) ST elevasyonunun olup olmasına göre 2 farklı gruba ayrılabilir (39).

1) Tipik akut göğüs ağrısı olup ısrarlı (> 20 dakika) ST elevasyonu olan hastalar; Bu duruma ST elevasyonlu akut koroner sendrom (STE-AKS) denilir ve genellikle akut tam tıkalı koroneri yansıtır. ST elevasyonu lokalizasyonuna göre anteriyor, inferiyor, posteriyor, septal vb şekilde sınıflandırılır. Bu hasta grubunda temel tedavi yaklaşımı ilk tıbbi temas sonrası erken antitrombotik, antikoagülan tedavinin başlanarak primer anjiyoplasti ya da fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyondur.

2) Tipik akut göğüs ağrısı olup ST elevasyonu olmayan hastalar; Bu hastalarda persistan ya da geçici ST depresyonu veya T dalga inversiyonu, T dalga düzleşmesi, T dalga psödonormalizasyonu olabilmekteyken, bazı hastalarda EKG değişiklikleri olmayabilir. Bu gruptaki hastalarda ise genel yaklaşım iskeminin hafifletilmesi, seri EKG çekimi ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin bakılmasıdır. Ölçülen troponin düzeylerine göre hastalar NSTEMI ya da anstabil angina olarak sınıflandırılabilir.

2.2.2. İsrarlı ST Yüksekliği Olmayan Akut Koroner Sendromlar (NSTEMI, NSTEMI)

Göğüs ağrısı ve EKG anormalliği ile birlikte akut iskemik kalp hastalığı düşünülen hastalar bu grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda persistan ST segment elevasyonu olmazken, persistan veya geçici ST segment depresyonu veya T dalga inversiyonu, T dalgasında düzleşme, T dalgasının psödonormalizasyonu veya nonspesifik EKG değişiklikleri olabildiği gibi başvuru sırasında EKG normal de olabilir. Bu kategoriye semptomsuz ancak iskemik EKG değişiklikleri olan hastalar da (sessiz

iskemi) dahil edilebilir. ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlar klinikte iki gruba ayrılmaktadır: Kararsız angina pectoris ve ST-segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI). Kararsız angina ise minor miyokard hasarı ile birlikte olabilir veya olmayabilir. Klasik olarak stabil angina ile miyokard infarktüsü arasında, hastalık süreci koroner vazospazmdan trombus oluşumuna; koroner arter hastalığının yaygınlığı önemli olmayan stenozdan ciddi üç damar hastalığına kadar değişen geniş bir spektruma sahip heterojen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastanın başvurusunda ya da takibinde miyokardiyal nekroz belirteçlerinin yükselmesiyle hasta ST elevasyonsuz miyokard infarktüsüne dönüşür (38–40).

2.2.3. Israrlı ST Yüksekliği Olan Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ilgili miyokard segmentinde nekrozun tama yakın geliştiği transmural bir infarktüs türüdür. İskemik karakterde göğüs ağrısı ve EKG’de birbiriyle ilişkili en az 2 derivasyonda > 1 mm ST segment elevasyonu görülür. STEMI gelişen segmentte önemli kollateral gelişmesine izin verecek derece ve sürede oklüzyon öncesi darlık süreci bulunmaz (41).

Non ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde görülen klinik belirti ve bulgular STEMI’de de görülür. Nekroz epikarda kadar geliştiğinden NSTEMI tablolarına göre erken dönemde perikardit daha sıktır. Nekrozun daha fazla olması papiller adele rüptürü, VSD, serbest duvar rüptürü ve anevrizma gelişimi gibi komplikasyonlar STEMI’de daha sık görülürken, reinfarktüs ve postinfarktüs angina riski NSTEMI’de daha fazladır.

2.2.4. Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi

Endotelial hasarla başlayan, lipid birikimi, inflamasyonla tetiklenen ateroskleroz, dekatlar içinde dereceli olarak daralmaya yol açarak Stabil AP’den, dinamik ve potansiyel olarak geriye dönüşümü olabilen, ani ya da önceden bilinmeyen bir yolla hızlı , tam ya da kısmi daralmaya (trombozis, vazospazm) yol açan AKS tablosuna yol açabilmektedir. Genellikle, ateroskleroz kronik stabil anginadan sorumlu olan

lezyonlarda hakim iken, aterosklerotik plakların üzerine binen trombotik lezyonlar, AKS'lerden sorumlu olan lezyonların kritik bir komponentini meydana getirir (31,35).

Akut koroner sendromda rüptüre ya da erode aterosklerotik plağın indüklediği trombüsle sonuçlanan, vazokonstriksiyonla beraber olabilen, kan akımında ani ve kritik azalmayla sonuçlanan hayatı tehdit eden durum meydana gelir. Plak rüptürünün kompleks sürecinde inflamasyon anahtar patofizyolojik rol oynamaktadır. Nadir olgularda ise AKS etyolojisinde arteritis, travma, diseksiyon, tromboembolizm, konjenital anomaliler, kokain kullanımı ve kardiyak kateterizasyonun komplikasyonları rol oynayabilir (42).

Bir dizi ekstrakardiyak mekanizma miyokardiyal oksijen tüketiminde kritik artışa yol açıp koroner darlığı olsun veya olmasın AKS tablosuna neden olabilir. Miyokardiyal oksijen tüketiminde artışla ilişkili olan başlıca mekanizmalar; ateş, taşikardi, tirotoksikozis, hiperadrenerjik durum, ani emosyonel stres ve artmış sol ventriküler ard yüküdür (hipertansiyon, aort darlığı vb). Miyokardiyal oksijen dağılımında azalma ile ilişkili olan faktörler de (anemi, methemoglobinemi, hipoksemi vb) koroner olaya yol açar. Emosyonel bozukluk, yoğun fiziksel aktivite, uyku eksikliği ve aşırı yeme gibi tetikleyicilerin de AKS'yi başlatabildiği gösterilmiştir (42,43).

2.2.5. Akut Koroner Sendromlara Yaklaşım

Tanı ve risk değerlendirilmesi AKS'ye doğru yaklaşımda önemlidir. AKS tanısı doğrulanırken tedavinin yönlendirilmesi amacıyla hızlı risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

2.2.5.1. Klinik Başvuru ve Hikaye

AKS'de klinik başvuruda çeşitli semptomlar olabilir. Hastalar aşağıdaki anginal yakınma şekilleriyle hastaneye başvurabilirler (41,42)

- İstirahatte (> 20 dakika) uzun süreli angina olması
- Yeni başlangıçlı şiddetli angina olması

- Daha önceki stabil anginanın istirahatte de olacak şekilde alevlenmesi (kreşendo angina)

- Miyokard infarktüsü sonrası angina

Hastaların % 80'inde uzamış ağrı gözlenirken, vakaların sadece %20'sinde de novo ya da akselere ağrı gözlenir. AKS hastalarında tipik başvuru şikayeti sol kola, boyuna veya çeneye yayılabilen ve aralıklı veya sürekli olabilen retrosternal baskı hissiyle karakterize ağrıdır. Bu şikayete bazen bulantı, karın ağrısı, dispne ve senkop gibi semptomlar da eşlik edebilir. Semptomların egzersizle artması veya istirahat ve nitratla azalması iskemiye destekler. AKS'de atipik şikayetler nadir değildir. Epigastrik ağrı, dispepsi, batıcı ağrı ve dispne gibi atipik şikayetler gençlerde (25-40 yaş) ve yaşlılarda (> 75 yaş), diyabetiklerde, kadınlarda, kronik böbrek yetersizliği ve demansı olanlarda daha sık görülür. Ağrının olmaması yetersiz tanı ve tedaviye yol açar (42,43).

Hastaların öyküsünde aterosklerotik risk faktörlerinin varlığı, ayrıca KAH eşdeğeri kabul edilen diabetes mellitus, böbrek yetersizliği tespiti, geçirilmiş MI, PKG, koroner arter bypass greft cerrahisi (CABG) varlığı hastayı koroner olay gelişmesi açısından yüksek risk sınıfına dahil etmektedir.

2.2.5.2. Fizik Muayene

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Hemodinamik instabilite ve kalp yetersizliği semptomlarının olduğu durumlarda tanı ve tedavi seçenekleri hızlıca değerlendirilmelidir. Taşikardi, hipotansiyon ve kalp yetersizliği bulguları kötü prognoz göstergeleridir ve erken tanı ve tedavi gerektirir.

Fizik muayenede pulmoner emboli, aort disseksiyonu, perikardit ve kapak hastalıkları gibi göğüs ağrısının iskemik olmayan nedenlerini ve pnömotoraks, pnömoni ve plevral efüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan akut ağrıların nedenlerini dışlamak önemlidir. Alt ve üst ekstremitelerde basınç farkı, düzensiz nabız, sürtünme sesi, çarpıntı sırasında ağrı ve üfürümler AKS dışındaki tanıları akla getirir (41,42).

2.2.5.3. Elektrokardiyografi

AKS şüphesi olan hastalarda 12 derivasyonlu EKG ilk tanı aracıdır. İlk medikal temastan sonraki 10 dakika içinde EKG çekilip değerlendirilmelidir. Standart çekime ilave olarak V3R, V4R, V7-9 kayıtları alınmalıdır. Şikayetlerin tekrarlaması durumunda EKG tekrarlanmalıdır. Başvurudan sonraki 6. ve 24. saatlerde ve taburculuktan önce EKG çekilmelidir. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda ST segment elevasyonu miyokard infarktüsünün tanısını koymak için EKG temel değer taşır. EKG, atipik şikayetleri olan hastalarda tarama için yararlı bir yaklaşımdır. Ayrıca perikardit, pulmoner emboli ve kardiyomiyopati gibi alternatif tanılara ait bulgular ortaya koyabilir. İdeal olarak, hasta semptomatikken EKG kaydı elde edilmeli ve semptomlar geriledikten sonra çekilen EKG'yle karşılaştırılmalıdır. Daha önce çekilmiş bir EKG varlığı, sol ventrikül hipertrofisi veya eski bir miyokard infarktüsü varlığını göstermesi açısından değerlidir. ST segment veya T dalga değişiklikleri, kararsız koroner hastalık için en değerli EKG göstergeleridir (41,42,44).

Sol dal bloğu (LBBB) ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) yokluğunda ardışık 2 derivasyonda yeni horizontal veya down sloping tarzında 0,05 mV'den fazla ST depresyonu ve/veya 0,1 mV'den fazla T dalga inversiyonu NSTEMI'de kabul gören EKG anormallikleridir (1,42).

STEMI'de ise yeni gelişen LBBB, yeni ST segment elevasyonu, V2-V3'de 40 yaşın üstündeki erkeklerde $\geq 0,2$ mV, 40 yaşın altındakilerde $\geq 0,25$ mV, bayanlarda $\geq 0,15$ mV ve diğer derivasyonlarda $\geq 0,1$ mV olması anlamlı kabul edilir. Başvuru sırasında saptanan ST segment elevasyonu koroner tıkanmayla oluşan transmural iskemiye gösterir. Geçici ST segment elevasyonu ise AKS'de ve vazospastik anginada gözlenebilir (1,41).

Tüm bunların yanında tamamen normal bir EKG'nin AKS olasılığını kesin olarak dışlayamayacağı akılda tutulmalıdır. Bazı önemli çalışmalarda, normal EKG nedeniyle acil servisten taburcu edilen hastaların yaklaşık %5'inde akut miyokard infarktüsü (AMI) veya kararsız angina bulunmuştur (45).

2.2.5.4 Miyokardiyal Hasar Belirteçleri

Kardiyak troponin-T (cTnT) ve kardiyak troponin-I (cTnI), miyokardiyal hasarı göstermede geleneksel kardiyak enzimler olan kreatinin kinaz (CK) ve onun izoenziminden (CK-MB) daha spesifik ve sensitiftir. Yüksek kardiyak troponin seviyelerinin AKS hastalarında rüptüre plak bölgesindeki plateletten zengin trombüsten kaynaklanan distal embolizasyon sonucunda geriye dönüşümsüz miyokardiyal hücre hasarını yansıttığı düşünülmektedir. Miyokardiyal iskemi durumunda (göğüs ağrısı ve ST segment değişiklikleri) troponin için ilk 24 saatte normal referans popülasyon değerlerinin 99. persentilini aşan değerler MI olarak kabul edilir (1).

Semptomlar başladıktan sonra total CK piki 12-24 saatler arasında görülürken, CK-MB pik değerine 10-18 saatlerde ulaşır. Troponin I ve T, miyokard nekrozu sonrası 3-12 saatte yükselir ve kontraktıl aparatın yıkımı sebebiyle 10-14 gün pozitif değerlerde kalabilir. Troponinde minör artış ancak 48-72 saatte tespit edilebilir (27).

2.2.5.5. Diğer Biyobelirteçler

Yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP); istenmeyen klinik olaylarla yakından ilişkili en önemli inflamatuvar belirteçtir. Yüksek hsCRP düzeylerinin AKS hastalarında neden yükseldiği tam bilinmemektedir. Miyokardiyal hasar, bir inflamatuvar stimulus olduğundan, miyokardiyal hasar tarafından indüklenen kronik inflamatuvar süreçte yükseldiği düşünülmektedir. Yüksek hsCRP seviyeleri ile uzun dönem mortalite arasında ilişki saptanmasına rağmen, hsCRP'nin AKS tanısında yeri yoktur (16).

Bozulmuş böbrek fonksiyonları; AKS hastalarında uzun dönem mortalitenin güçlü göstergesi olan biyobelirteçlerdendir (46).

Hastaneye kabulde saptanan hiperglisemi, diyabeti olmayan hastalarda bile mortalite ve kalp yetersizliğinin güçlü bir öngörücüsüdür. Hastanede yatış sırasında elde edilen açlık kan şekeri düzeylerinin, hastaneye yatışta saptanan ölçümlere göre

mortaliteyi daha iyi öngörebildiği saptanmıştır. Sürekli anormal açlık kan şekeri olan hastalar, özellikle kötü bir prognoza sahiptir (17).

Birçok rutin hematolojik değişken de kötü prognozu öngörmektedir. Anemik hastaların sürekli daha yüksek bir risk altında olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde hastaneye kabul sırasında yüksek eritrosit sayıları veya düşük platelet sayıları da daha kötü bir prognozla ilişkilidir (17).

2.2.5.6. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, koroner arter hastalığında sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirerek önemli prognostik veriler sağlayabilmekte, iskemiye bağlı duvar hareket bozukluklarını tespit edilebilmekte, MI komplikasyonlarının tanı ve takibinde, özellikle aort darlığı, aort diseksiyonu, pulmoner emboli ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi durumların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Tecrübeli kişilerce iskemi sırasında duvarlarda lokalize hipokinezi ya da akinezi, iskemi düzelince ise normal duvar hareketleri saptanabilir (41,42).

2.2.5.7. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi

Koroner arter hastalığı tanısında invaziv koroner anjiyografi hala altın standarttır. Tanıda, lezyonların özelliklerini belirlemede (kompleks, uzun, kalsifiye, açılı, tortuyöz, trombotik vb) ve tedavi yöntemini belirlemede temel basamaktır. Revaskülarizasyon düşünüldüğünde hedef lezyonun yeri, karakteristik özelliklerinin ve diğer lezyonların değerlendirilmesi önem taşır.

2.2.6. Akut Koroner Sendromlarda Risk Değerlendirmesi

Akut Koroner Sendromlar'ın hepsinde ortak en yaygın patoloji plak rüptürü olmasına karşın anstabil angina, NSTEMI ve STEMI' nün her birinin klinik gidişleri, tedavi şekilleri, morbidite ve mortaliteleri farklılık göstermektedir. AKS tanısı konulan hastalarda tedavi seçenekleri ve farklı hastalara yaklaşıma yol gösterici olması sebebiyle risk değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Her hastada uygun tedavinin

seçimi için risk belirlenmesi yapılmalıdır. Bu skorların farklı parametreleri içeren birçok çeşidi olmasına rağmen, Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk skoru, Trombolysis In Myocardial Infarction risk skoru (TIMI) ve TIMI-STEMİ risk skoru daha pratik olmaları ve klinik pratikte kolay uygulanabilir olmaları sebebiyle tercih edilmektedirler. TIMİ risk skoru pratik olmasına rağmen, diğer risk skorlama yöntemlerine göre daha az güvenilirdir (Tablo 1) (41,42,47,48).



Tablo 1: TIMI risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (41,42,47,48)

NSTEMI için TIMI risk skoru (0-7 puan)		
Faktörler		Puan
Yaş \geq 65		1
KAH açısından \geq 3 risk faktörü varlığı		1
Son 7 günde ASA kullanımı		1
Bilinen KAH (\geq %50 darlık)		1
Son 24 saatte \geq 2 angina epizodu		1
ST segment sapması (\geq 0.5 mm depresyon ya da elevasyon)		1
Kardiyak enzimlerde artma		1
<i>0-2:Düşük risk 3-4:Orta risk 5-7:Yüksek risk</i>		
STEMI için TIMI risk skoru (0-14 puan)		
Faktörler		Puan
Yaş	65-74 yaş	2
	>75 yaş	3
DM, HT ya da angina hikayesi olması		1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg		3
Kalp hızı > 100 atım/dakika		2
Killip Sınıfı II-IV		2
Kilo < 67 kg		1
Anterior ST elevasyonu veya LBBB		1
Tedaviye kadar geçen süre > 4 saat		1

GRACE risk skoru, AKS'nin bütün spektrumlarını içeren ve uluslararası kayıtları temel alan hastane içinde ve taburculuk sonrası 6. ayda olan ölümler açısından bağımsız prediktif güce sahiptir. Yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin seviyesi, başvuru sırasındaki killip sınıfı, ST depresyonu varlığı, kardiyak belirteçler ve kardiyak arrest hesaplamaya dahil edilen parametrelerdir (Tablo 1) (41,42,47,48).

GRACE risk skoru, risk kategorilerine göre, hastaların hastane içi ve taburculuk sonrası 6. aydaki mortaliteleri hakkında da prediktif değere sahiptir (Tablo 2).

Tablo 2: GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan) (41,42,47,48)

KILLIP SINIFLAMASI		PUAN
Sınıf 1	Kalp yetmezliği bulgusu yok	0
Sınıf 2	Akciğerde ral, S3 veya artmış juguler venöz dolgunluk	20
Sınıf 3	Aşikar akciğer ödemi	39
Sınıf 4	Kardiyojenik şok veya hipotansiyon (SKB <90 mmHg) ve periferik vazokonstriksiyon bulgusu (oligüri, siyanoz, terleme)	59

Faktörler	Puan düzeyi
Yaş	
< 40	0
40 - 49	18
50 - 59	36
60 - 69	55
70 - 79	73
≥ 80	91
Sistolik kan basıncı (mmHg)	
< 80	63
80 - 89	58
100 - 119	47
120 - 139	37
140 - 159	26
160 - 199	22
> 200	0
Kreatinin(mg/dl)	
0 - 0.39	2
0.4 - 0.79	5
0.8 - 1.19	8
1.2 - 1.59	11
1.6 - 1.99	14
1 - 3.99	23
> 4	31
Kalp hızı	
< 70	0
70 - 89	7
90 - 109	13
110 - 149	23
150 - 199	36
> 200	46
Killip sınıfı	
Sınıf I	0
Sınıf II	21
Sınıf III	43
Sınıf IV	64
Başvuruda kardiyak arrest	43
Kardiyak enzim artışı	15
ST segment değişikliği	30

Tablo 3: GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri(41,42,47,48)

<i>Risk kategorisi</i>	<i>GRACE skoru</i>	<i>Hastane içi ölüm</i>
Düşük	≤ 108	< %1
Orta	109 - 140	%1-3
Yüksek	> 140	> %3
<i>Risk kategorisi</i>	<i>GRACE skoru</i>	<i>Taburculuk sonrası 6. ayda ölüm</i>
Düşük	≤ 88	< %3
Orta	89 - 118	> %3-8
Yüksek	> 118	> %8

2.2.7. AKS'nin Başlangıç Tedavisi

2.2.7.1. Erken Yönetim

Ölümcül olabilecek klinik sonuçların önüne geçmek ve devam eden iskemiği gidermek için şüpheli hastaları ivedilikle değerlendirmek gerekir. Hastanın demografik ve tıbbi öyküsü, fizik muayene, EKG ve kardiyak biyobelirteçleri ile hastanın erkenden risk sınıflaması yapılmalıdır. AKS olayından sonra tekrarlayan iskemi veya ölüm riskini ön görmek için geliştirilen risk skorlarından TIMI risk skoru sonraki iskemik olayların tahmininde kullanılan pratik bir risk skorudur. Buna ek olarak B tipi natriüretik peptidin belirlenmesi morbidite ve mortalite riskinin tahmin edilmesine yardımcı olur. Erken risk sınıflaması hastanın erken invaziv bir strateji ile mi yoksa koruyucu stratejiler ile mi tedavi edileceğini belirlemede ve farmakolojik tedavilerin belirlenmesinde önem arz eder (49).

Ağrı, anksiyete ve nefes darlığının giderilmesi AKS düşünülen hastalarda önemlidir. Ağrının vazokonstrüksiyon etkisi ve kalbin iş yükünü artıran sempatik aktivasyonu nedeniyle giderilmesi gerekir. Bu amaçla morfin 2-5 mg intravenöz verilir. Bu ilacın bulantı, kusma, hipotansiyon, bradikardi ve solunum depresyonu gibi yan etkileri olmasından dolayı atropin ve naloksan hazırda tutulmalıdır (50).

Oksijen tedavisi ise oksijen saturasyonu % 94 ile %99 arasında olacak şekilde verilmelidir.

2.2.7.2. Antitrombotik Ajanlar

Platelet salınımı ve agregasyona müdahale ederek tromboz riskini azaltan antiplatelet tedavi AKS tedavisinde temel taşı meydana getirir (51). Antitrombotik tedavi olarak asetilsalisilik asit (aspirin), adenozin difosfat reseptör (P2Y12) antagonistleri ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri kullanılır. Asetilsalisilik asit, siklooksijenaz-1 ve dolayısıyla tromboksan oluşumunu geri dönüşsüz şekilde inhibe ederek etki göstermektedir. Birçok çalışmada AKS’de bağımsız olarak mortaliteyi azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Kontrendike olmadığı sürece AKS yönetiminde aspirin 162-325 mg en kısa zamanda verilmelidir. Yüksek doz aspirinin ek bir katkı sağlamadığı görülmüştür (kanıt düzeyi A) (52).

2.2.7.2.1. Klopidoğrel

Adenozin difosfat reseptör (P2Y12) inhibitörleri olarak sınıflandırılan Tienopiridin türevlerinden klopidoğrel, aspirin toleransı olmayan veya aspirin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda ikinci basamak tedavi olarak güvenle kullanılabilir.

Aspirin + tienopiridin kombinasyonu içeren dual antiplatelet tedavi AKS hastalarında – akut faz geçtikten sonra da - ya da elektif perkutan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda standart olarak kullanılmaktadır. Dual antiplatelet tedavi ile tedavi edilen grubun kardiyovasküler ölüm, nonfatal MI veya inme riskinin az olduğu görülmüştür (kanıt düzeyi A) (52).

STEMI hastalarda PKG öncesi klopidoğrel verilmesi ile mortalitede azalma saptandığına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Önerilen doz 600 mg’dır (10,53,54).

2.2.7.2.2. Prasugrel

Girişim planlanan kararsız angina olgularında ve by-pass ihtiyacı olmayan hastalara 60 mg dozunda önerilir. Klopidoğrel ile kıyaslandığında klinik düzelme daha iyi olmasına karşılık kanama riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (55).

2.2.7.2.3. Tikagrelor

Tikagrelor PKG planlanan STEMI hastalarında 180 mg yükleme dozunda verilebilir. En son ESC kılavuzu, invaziv girişim planlanlansın veya planlanmasın, orta ve yüksek riskli tüm NSTEMI-AKS hastalarına ASA'ya ilave olarak (180 mg yükleme dozu) Tikagrelor verilmesini önermektedir. Klopidoğrel ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler ölüm ve MI'da daha iyi sonuçlarla karşılaşılmıştır (56).

NSTEMI-AKS sonrası ideal dual antiplatelet tedavi süresinin 12 ay olduğu belirtilmekte, hastanın kanama ve iskemik riskleri bireysel ölçüde değerlendirilerek bu sürenin 3-6 aya kadar indirilebileceği, seçilmiş olgularda gerekli görülmesi halinde ise 30 aya kadar uzatılabileceği belirtilmektedir (53,57).

2.2.7.2.4 Glikoprotein (Gp) IIB/IIIA inhibitörleri

Platelet aktivasyonunu engelleyici olarak platelet aktivasyonunun son ortak basamağı olan Gp IIB/IIIA reseptörü üzerinde inhibitör etkisi olan Eptifibatid, Tirofiban ve Absiksimab gibi ilaçlar AKS tedavisinde kullanılmaktadır. Yüksek kanama riski nedeniyle rutin tedavilerde kullanılması önerilmemekte olan bu ilaçlar seçilmiş hasta gruplarında belirli dozlarda tedavide kullanılmaktadır (53,57).

2.2.7.3. Antikoagülanlar

AKS'nin başlangıç yönetiminde antiplatelet ajanlarla kombinasyon halinde parenteral antikoagülanlar kullanılır (kanıt düzeyi A). Parenteral koagülan olarak unfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinux veya bivalirudin kullanılır (49).

Heparin intravenöz kullanıldığında trombin formasyonunu bloke eder. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) takibi yapılarak aspirin ve iv heparin birlikte kullanıldığında miyokardiyal enfarktüsüne bağlı mortaliteyi azaltır (58). Warfarin klinik olarak rutin kullanılsa da MI sonrası ölüm riskini, tekrarlayan MI'yı ve tromboembolik olayları azaltmak için onay almıştır (59). Dabigatran, rivaroksaban

ve apiksaban oral antikoagülan olarak ruhsat olabilmış olsa da akut koroner sendrom ile ilişkili trombotik olayların önlenmesinde ilaç onayı alınmamıştır (60).

2.2.7.4. Nitrogliserin

Periferik damarlarda direnci azaltıp kalbin ön yükünü azaltır. Dolayısıyla kalbin iş yükünü düşürerek oksijen ihtiyacını da azaltır. Koroner damarlarda vazodilatasyon yaparak kalbin beslenmesini artırır. Ayrıca platelet agregasyonunu azaltma özelliği de bulunmaktadır (50).

Sistolik kan basıncı < 90 mmHg olan ve kalp hızı < 50 /dakika olan hastalarda, son 24 saat içinde sildenafil ve son 48 saat içinde tadalafil gibi ilaç kullananlarda ve sağ ventrikül iskemisi düşünülen hastalarda kullanılmamalıdır (50).

2.2.7.5. Beta blokerler

Anti aritmik, anti iskemik ve anti hipertansif özelliği olan bu ilaçlar kalbin oksijen gereksinimini ve kalp hızını azaltırlar. Kalp yetmezliği bulguları olan, düşük debi bulguları olan, hipotansiyon, taşikardi ve bradikardi gibi durumların olmadığı tüm hastalara erken dönemde verilmesi önerilmektedir (kanıt düzeyi A) (61).

2.2.7.6. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistem İnhibitörleri

Nitratlara ve beta blokerlere rağmen hipertansif seyreden hastalara, sol ventrikül disfonksiyonu olan ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalara hemen, AKS ile başvuran hastalara ilk 24 saat içinde verilmelidir (kanıt düzeyi A) (62).

2.2.7.7. HmG-koenzim A Redüktaz İnhibitörleri

Akut koroner sendrom düşünülen tüm hastalara kontrendike olmadığı sürece statin tedavisine başlanmalıdır (kanıt düzeyi A). AHA kılavuzuna göre atorvastatin veya rosuvastatin gibi yüksek yoğunluklu statinler kullanılmalıdır. Eğer tolere edemiyorsa ve/veya 75 yaş üstü hastalara düşük yoğunluklu statin verilebilir (49).

2.3. İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER

İnflamasyon vasküler bağ dokusunun zararlı uyarılara karşı gösterdiği koruyucu bir reaksiyondur. İnflamatuvar yanıt; vazodilatasyon, vasküler geçirgenliğin artışı, inflamatuvar hücrelerin marginasyonu (akut inflamasyonda özellikle nötrofiller) ve bu hücrelerden vazoaktif aminler, prostanoidler, reaktif oksijen radikalleri ve sitokinler gibi inflamatuvar belirteçlerin salınması basamaklarından oluşan kompleks bir süreçtir (63). İnflamasyon bölgesine gelen hücreler olan makrofaj ve monositlerden salınan ve birincil akut faz reaktanı olarak bilinen sitokinler arasında tümör nekrozis faktör alfa, interlökin-1 ve interlökin-6 bulunmaktadır. Ayrıca C-reaktif protein (CRP) dahil çeşitli plazma proteininin hepatositlerden salınımı artmakta, inflamasyon oluşmaktadır (63).

2.3.1. C Reaktif Protein

CRP kişinin enfeksiyona karşı savunmasında kritik bir role sahiptir (64). Streptococcus pneumoniae'nin C-polisakariti ile reaksiyona girdiği için bu şekilde adlandırılmıştır. Kalsiyum varlığında birçok patojenik mikroorganizmanın hücre yüzeyinde bulunan fosfokolin gibi polisakaritten oluşan kısımlarına spesifik olarak bağlanırlar. CRP'nin bağlanması, klasik kompleman yolunu aktive eder ve fagositoz için ligandları harekete geçirir. CRP ağırlıklı olarak karaciğerde üretilmekte ve özellikle akut inflamasyonun ilk 6 saatinde kanda miktarı artmaktadır (65). Plazma miktarı 8 saatte bir iki katına çıkabilmekte ve yaklaşık 50 saat sonra pik yapmaktadır. Etkili tedavi ya da inflamasyonun sonlanması ile 5-7 saat olan yarı ömrü ile hızla plazma seviyesi azalmaktadır. Ciddi hepatosit hasarında plazma miktarı azalabilirken, ciddi renal disfonksiyon plazma miktarını arttırmaktadır. Sağlıklı kişilerde ortanca CRP konsantrasyonu 0,8 mg/L olup, kişilerin %90'ı 3 mg/L'den, %99'u 12 mg/L'den daha az bir değere sahiptir (63).

2.3.2. Nötrofil/lenfosit oranı

Günlük pratikte kullanımı giderek artan bir parametre olan nötrofil/lenfosit oranı (NLR) rutin kan testlerinde değerlendirilen nötrofil ve lenfosit sayıları kullanılarak hesaplanan bir göstergedir. Sıklıkla semptomsuz seyreden inflamatuvar olaylarda bir belirteç olarak kabul edilmektedir (66,67). Yapılan birçok araştırmada NLR seviyesinin bazı girişimsel işlemler sonrasında meydana gelebilecek mortalite ve morbiditenin öngörülebilmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir (68). Ayrıca bazı tümörlerde hastalığın seyrinin ve şiddetinin tahmin edilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir (69). NLR'nin normal değerlerinin farklı yaş gruplarında ve farklı cinsiyette nasıl bir seyir izlediği tam olarak netlik kazanmamıştır (70).

2.3.3. Platelet

Plateletler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda görevli 2-4 µm çapında çekirdeksiz, diskoid şekilli kan hücreleridir. Plateletlerin yarı ömrü 8-12 gündür, çoğu dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi ile yıkılır (71). Plateletler temel olarak tromboz ve hemostazda rol alırlar. Aynı zamanda enfeksiyon ve inflamasyonda da etkilidir (72). Aktive plateletlerden salınan kemokinlerin immün cevapta akut faz reaktanı gibi ilk cevapta yer aldığı, nötrofil, granülosit, monosit benzeri çalıştığı ve direkt olarak antimikrobiyal etkisi olduğu bilinmektedir (73). Endotel hasarı sonucunda kan subendoteldeki kollajen ile karşılaşır ve plateletlerdeki glikoprotein-1a, von willebrand faktör aracılığıyla hasarlı bölgeye adheze olur. Aktive plateletlerin şekli değişir ve hacmi artar. Platelet aktivasyonu ile granüler içerik (serotonin, tromboksan A2, platelet aktive edici faktör, platelet kaynaklı büyüme faktörü) ve membran proteinleri hücre yüzeyinden salınır. Granüler içerikten salınan bu enzimler, plateletlerin aktivitesinin daha da artmasını sağlar ve fibrinojen yardımıyla yüzey glikoproteinlerinin (glikoprotein IIB/IIIA) birbirine bağlanmasına neden olur. Bu olaya agregasyon denir (74).

2.3.4. Platelet/lenfosit oranı

Sistemik inflamatuvar yanıtın bir belirteci olarak son yıllarda kullanımı hızla artan platelet/lenfosit oranı (PLR) hem ucuz hem de kolaylıkla hesaplanabilmesi nedeniyle oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (75). İlk başlarda periampuller kanser, özofagus ve mide kanseri gibi durumların prognozunun öngörülebilmesinde kullanılan bu parametre sonrasında kardiyovasküler sistem hastalıklarında meydana gelen inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmalarda PLR arttıkça akut koroner sendrom yan etkilerinin paralel bir şekilde arttığı belirtilmektedir (76).

2.3.5. Asimetrik dimetilarginin

Asimetrik dimetilarginin (ADMA), plazmada doğal olarak bulunan bir aminoasit olup, 1922 yılında Vallance ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (77). ADMA, endojen nitrik oksit sentaz inhibitörüdür. Nitrik oksit sentazın görevi L-Arginin'den nitrik oksit (NO) sentezini sağlamaktır. Damar endotelinde gelişen bu reaksiyonda ADMA, nitrik oksit sentaz aktivitesini inhibe ederek L-Argininin hücre içine alınımını engeller; böylelikle ortamdaki NO seviyesi azalır. NO güçlü bir vazodilatatördür ve platelet agregasyonu, lökosit migrasyonu, hücresel adezyon ve vasküler kas proliferasyonunu inhibe eder. NO'nun fonksiyonu vasküler homeostazın sağlanmasıdır. Endoteldeki nitrik oksit seviyesindeki azalma endotelial disfonksiyona neden olur (78). ADMA, argininin posttranslasyonel metilasyonun ardından hidrolizi ile oluşur. Klirensi böbreklerden olur. Böbrek yetmezliğinde, ADMA atılımının azalması ile endotel vazodilatör disfonksiyonu başlamaktadır (79).

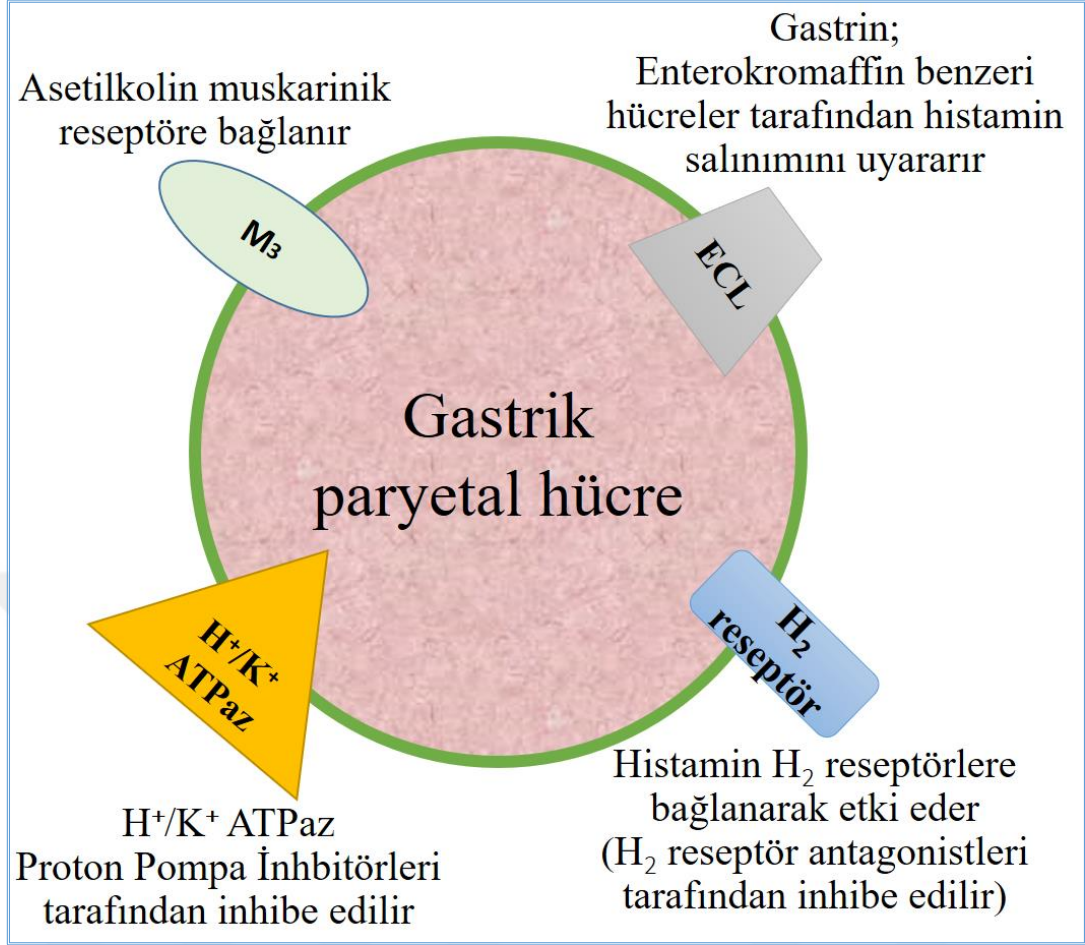
Dimetilarginin Dimetilaminohidrolaz, ADMA'nın klirensinde görevlidir; bu enzim ile ADMA, L-Sitrüllin ve dimetilamine metabolize olur (80). İnvitro hiperglisemide bu enzimin aktivitesinin azalması vasküler düz kas tonusu ve endoteli bozar ve ADMA düzeylerinin artışına neden olur (81). Antioksidanlar, ADMA yıkılımını hızlandırmaktadır. Medikal tedavide ADMA'yı azaltan ajanlar olarak L-arginin, folik asit, vitamin B6 ve B12 kullanılmaktadır (82,83).

2.3.6. Kopeptin

Antidiüretik hormon olarak da bilinen arginin-vazopressin (AVP), endokrin, hemodinamik ve osmoregülatör etkileri olan nanopeptid yapıda bir proteindir (84,85). Hipotalamusta üretilir ve nörofizin-2 tarafından posterior hipofize taşınır ve buradan hemodinamik ya da ozmotik uyarılar vasıtasıyla dolaşıma salınır. Periferik etkilerini V1a, V1b ve V2 reseptörleri üzerine bağlanarak gösterir (86,87). AVP'nin C-terminal ucunda bulunan kopeptin, çoğunluğu lösinden oluşan bir yapısı olan ve 39 amino asitten oluşan uzun bir glikozile peptittir (88). Dolaşımında AVP'ye göre daha stabildir, belirlenmesi daha kolaydır ve bu nedenle ölçümlerde kullanılmaktadır (89). Plazma kopeptin seviye ölçümlerinin birçok hastalık ile tanı ya da prognoz ilişkisi gösterdiğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan araştırmalarda kopeptinin akut MI (90–96), kalp yetmezliği (90,97,98), hiponatremi (99,100), sepsis ve septik şok (101), alt solunum yolu enfeksiyonları (102–104), akut dispne (105), vazodilatör şok (106), diabetes insipidus (107), böbrek hastalıkları (108), diabetes mellitus, metabolik sendrom (109,110), santral sinir sistemi hastalıkları (111) ile tanı ve prognoz ilişkisi olabileceği bildirilmekte, daha fazla sayıda çalışma yapılması önerilmektedir.

2.4. PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

Proton pompası (H^+/K^+ ATPaz) paryetal hücrelerde gastrik asit sekresyonunun son basamağıdır (112). Bu enzim parietal hücrelerin apikal membranında bulunur. Proton pompası lümeneye proton salarken gerekli enerji ATP'den sağlanır. ATPaz fosforile ve defosforile olurken gastrik lümeneye H^+ (ya da H_3O^+) salınır ve karşılığında K^+ hücreye alınır. Bu işlem sırasında Cl^- iyonları da H^+ 'e eşlik eder. Bu iyon hareketleri ile 160 milyon H^+ lümeneye salgılanır (113,114).



Şekil 1: Gastrik paryetal hücrelerde H⁺ iyonlarının üretilmesi (115)

Gastrik mukozada paryetal hücrelerde H⁺ iyonlarının üretimi başlıca 3 yolla olmaktadır. Asetilkolin M₃ reseptörlerini uyarır, Histamin H₂ reseptörlerine bağlanarak etki gösterir, gastrin, gastrik korpus ve fundusta yer alan enterokromaffin benzeri hücreler tarafından histamin salınımını uyararak doğrudan ya da dolaylı olarak rol alır. Gastrik enzim H⁺/K⁺ ATPaz asit sekresyonunun son aşamasını oluşturur. PPI'ler H⁺/K⁺ ATPaz'ı inhibe ederek etki gösterirler (Şekil 1) (115).

H⁺/K⁺ ATPaz iki subüniteden oluşur. Büyük olan alfa katalitik subünit 95 kDa ağırlığındadır ve ATP ile reaksiyona girer, küçük olan beta subüniti ise glikozillenmiştir, 55 kDa ağırlığındadır ve pompanın fonksiyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (114). Proton pompa inhibitörleri olarak bilinen benzimidazol türevleri alfa subünitesine kovalent olarak bağlanarak pompa fonksiyonunu inhibe ederler. Bunlar omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol'dür. PPI'ler zayıf bazlardır ve paryetal hücrelerin sekretuar

kanaliküllerinde ön ilaç olarak birikirler. Bu ilaçlar kanaliküllerin asit ortamında aktif hale gelirler. Bu aktif form proton pompasında alfa subünitenin sistein rezidülerindeki sülfidril grubuna kovalent olarak bağlanır. Burada en kritik rol 813. konumdaki sistein rezidüsüdür (114).

Enzimin bu şekilde kovalent inhibisyonu spesifik ve uzun süreli gastrik asit sekresyon bozulmasına yol açar. İn vitro çalışmalarda pantoprazolün 813'teki sisteine ek olarak daha derinde bulunan 822. konumdaki sisteine de bağlandığı gösterilmiştir. Diğer PPI'lere göre pantoprazol kullanımında asit sekresyonunun geri dönüşünün uzaması muhtemelen bu 822'deki sisteine bağlanması nedeniyle olmaktadır (116).

Proton pompa inhibitörleri en etkin asit inhibitörleridir. pH kontrolünü H₂ reseptör blokörlerinden daha iyi yapmaktadırlar. Bütün PPI'ler önemli oranda karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi ile metabolize edilirler. Bununla birlikte PPI metabolizmasında rol oynayan enzim olan CYP2C19'da önemli genetik polimorfizmler saptanmıştır. Beyazların yaklaşık %3'ünde ve Asyalıların %15'inde CYP2C19 eksikliği görülmektedir. Bu polimorfizm özellikle omeprazol, lansoprazol ve pantoprazolün metabolizmasının yetersiz olmasına ve plazma düzeylerinin yükselmesine neden olur. Bu da gastrik pH'da artışla sonuçlanır (117,118).

2.4.1. Lansoprazol

Omeprazolle benzer yapı, ilaç mekanizmasına sahiptir. İmidazol halkasının Benzol halkasına eklenmesi ile meydana gelmektedir. Eliminasyonu karaciğerde gerçekleşmektedir. Asidik ortama girdiğinde AG-2000 olarak bilinen aktif metabolitine dönüşür ve gastrik mukozada birikmeye başlar (119).

Lansoprazolün histamin H₂ reseptör antagonistik ya da antikolinergik bir etkisi bulunmamaktadır. Gastrik paryetal hücrelerde bulunan H⁺/K⁺ ATPaz enzimini inhibe ederek mide asit sekresyonunun son aşamasını engellemektedir. Doza bağımlı olarak meydana gelen bu etki asit sekresyonunu inhibe etmektedir. İlacın emilimi mide sonrasında hemen başlamaktadır. Ağız yoluyla alındıktan hemen sonra hızlı bir şekilde emilir ve biyoyararlanımı %80'in üzerindedir. Yan etkileri arasında kronik yorgunluk, kandidiyazis, diyare, ateş ve ödem gibi bulgular yer almaktadır (119).

2.4.2. Pantoprazol

Lansoprazol gibi ilaç etkileşmeleri göstermemektedir. Hemen tamamı sitokrom P450 (CYP) tarafından karaciğerde metabolize edilmektedir. Oral ya da intravenöz uygulanmasından bağımsız olarak metabolize edilmektedir. Asıl metabolizması, CYP2C19 ile demetilasyon ve bunu izleyen sülfat ile konjugasyondan oluşmaktadır. Ayrıca metabolizmasında CYP3A4 ile oksidasyon da yer almaktadır. Pantoprazol metabolitlerinin önemli bir etkisinin olduğunu gösteren herhangi kanıt bulunmamaktadır. Metabolitler başlıca böbrek ve feçes yolu ile atılmaktadır (119).

2.4.3. Rabeprazol

Rabeprazolun, antikolinergik ya da H₂ reseptörü antagonisti özelliği yoktur. Gastrik paryetal hücrelerin salgı yüzeyinde H⁺/K⁺ ATPaz enziminin inhibe ederek mide asit salgısını inhibe etmektedir. Rabeprazol, gastrik asit sekresyonunu son basamağında inhibe eder. Rabeprazol mide paryetal hücrelerde, birikerek aktif sülfonamide dönüşmektedir. Temelde karaciğerde sitokrom P450 3A aracılığıyla hemen tamamı metabolize olmaktadır. Metabolitleri arasında tiyoeter ve karboksilik asit bulunmaktadır. Bu metabolitlerin herhangi salgı azaltıcı etkisi gösterilmemiştir. İlacın %90'ı tiyoeter karboksilik asid olarak halinde idrarla atılır (119).

2.4.4. Proton Pompa İnhibitörleri ve inflamasyon ilişkisi

Proton pompa inhibitörleri mide asit salgısının güçlü bir inhibitörüdür. Peptik ülser, gastrit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Etiyolojisi netleştirilemeyen üst GİS semptomlu hastalarda sık olarak tercih edilmektedir. PPI'lerin salgı engelleme etkisinin yanı sıra antioksidan etkileri bulunmaktadır ve nötrofil, monosit, endotelial ve epitelyal hücreleri direk etkileyerek inflamasyonu engelleyebilmektedirler. PPI'lerin bu antiinflamatuvar etkisi GİS'te ya da GİS dışında peptik ve peptik olmayan çeşitli inflamatuvar sorunlara neden olabilmektedir. Literatürde PPI'lerin antiinflamatuvar etkilerinin incelendiği birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar genel olarak PPI'lerin direkt antioksidan etkisi, inflamatuvar hücreler üzerine olan

etkileri, endotelial hücreler üzerine etkisi, epitelyal hücreler üzerine ve barsak mikroflorası üzerine etkileri üzerine odaklanmıştır (120).

Direkt antioksidan etkisi konusunda yapılan çalışmalar arasında Lapenna ve arkadaşları PPI'lerin reaktif oksijen radikallerini doğrudan temizlediğini ve antioksidan etkisinin bu yolla meydana geldiğini bildirmiştir (121). Blandizzi ve arkadaşları, Simon ve arkadaşları, Biswas ve arkadaşları benzer şekilde PPI'lerin antiinflamatuvar etkisini reaktif oksijen radikallerini doğrudan temizlemesine bağlamıştır (122–124). Pastoris ve arkadaşları ile Blandizzi ve arkadaşları antioksidan etkinin mide mukozasındaki koruyucu sülfidril moleküllerinin yenilenmesi ile meydana geldiğini belirtmiştir (125,126). Becker ve arkadaşları hem oksijenaz-1'in indüksiyonu ile antioksidan etkinin meydana geldiğini saptamışlardır (127).

PPI'lerin inflamatuvar hücreler üzerindeki etkisini inceleyen birçok çalışmada PPI kullanımının nötrofillerdeki oksidatif patlamayı inhibe ettiği vurgulanmaktadır (128–131). Bazı çalışmalar inflamatuvar hücreler üzerindeki etkileri PPI'lerin nötrofillerin mikroorganizma fagositozunu bozmalarına bağlarken (132), birçok çalışmada da bu etki PPI'lerin adezyon moleküllerinin nötrofil ve monositler tarafından ekspresyonunu azaltması ile ilişkilendirmiştir (133–135). Oliveira ve arkadaşları ise bu etkinin bozulmuş nötrofil migrasyonuna bağlı olduğunu iddia etmektedir (136).

PPI'lerin diğer bir antiinflamatuvar etkisi olan endotelial hücreler üzerine olan etkisini Yoshida ve arkadaşları PPI'lerin adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltmasına bağlamaktadır (134). Bazı çalışmalarda ise proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin azaltılması antiinflamatuvar süreçten sorumlu tutulmuştur (133,137).

Birçok çalışma PPI kullanımının epitelyal hücreler üzerine etkili olduğunu ve bu etkiyi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin azaltılması yoluyla gerçekleştirdiğini ve dolayısıyla antiinflamatuvar etkinin kaynağının bu olduğunu belirtmektedir (133,138,139).

Diğer bazı çalışmalarda ise PPI'lerin barsak mikroflorası üzerine etki ederek bazı bakteri ve mantarların büyümesini engellediği ya da bu mikroorganizmaların ölümüne neden olduğunu bildirmektedir (140–142).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışma 1 Mart 2018- 31 Mayıs 2018 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi başlanmış olan 90 hastada gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları ilgili üniversite etik kurulu ve kurum izinleri doğrultusunda hastane veri tabanından retrospektif olarak taranmış, 6. ay kontrolleri için hastalar kliniğe çağırılmış ve çalışma kapsamında değerlendirilecek değişkenler saptanarak analiz için kaydedilmiştir.

3.2. Araştırma Evreni ve Örnekleme

Araştırma evrenini 1 Mart 2018-31 Mayıs 2018 tarihleri arasında ZBEÜ Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte PPI tedavisi başlanmış olan bütün hastalar oluşturmaktadır. Çalışmada örneklem seçilmemiş olup, hastaların tamamına ulaşılması hedeflenmiştir.

Araştırmaya dahil etme kriterlerini sağlayan toplam hasta sayısı 90 kişidir. Çalışmada araştırma kriterlerine uyan hastaların tamamı analizlere dahil edilmiş ve kümülatif olarak araştırma evreninin %100'üne ulaşılmıştır.

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışma tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir araştırma olmakla birlikte verilerin düzenli olarak kaydedilmesi ve araştırma kriterlerine uyan hastaların tamamına erişilmesi gibi yönleri bakımından ilgili tarihler açısından kesitsel özelliği de bulunmaktadır. Araştırma kapsamı dahilinde ilgili kliniklere ait 1 Mart 2018–31 Mayıs 2018 tarihleri arasındaki verileri, veri kaybı minimum olacak şekilde analize

dahil edilmiş ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili tarihler arasında başvuran hastalar için temsil edici nitelik taşımaktadır.

Çalışmada hastaların;

- ✓ Bazı sosyodemografik ve fiziksel özellikleri(yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı)
- ✓ Kan basıncı,
- ✓ Tanısı konulmuş hastalıkları,
- ✓ Sigara, alkol kullanım özellikleri,
- ✓ Başlanılan PPI preparatı(lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol) gibi bazı özelliklerinin:
 - Başvuru, 1. ay ve 6. ay kontrollerinde alınan bazı kan değerleri (Glukoz, Total Kolesterol, Trigliserid, LDL, HDL, NLR, Platelet, ADMA, Kopeptin, Troponin, Kütle CK-MB, CRP, Ürik asit, PLR) arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir.

3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

- ✓ 1 Mart 2018 - 31 Mayıs 2018 tarihinde kardiyoloji polikliniğine başvuran akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte PPI tedavisi başlanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş,
 - Akut veya kronik inflamatuvar hastalığı olan,
 - Hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezliği olan,
 - Kronik karaciğer hastalığı olan,
 - Hali hazırda PPI kullanan,
 - Akut koroner sendrom dışında stabil koroner arter hastalığı olan,
 - Tekli antiplatelet tedavi alan AKS tanılı,
 - Dosyaları yetersiz olan ve
 - Gebe hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.5. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Çalışmada veri aracı olarak tez sahibi araştırmacı ve ilgili öğretim üyesi danışmanlığında literatür doğrultusunda hazırlanan bir veri formu kullanılmıştır. Veri

formunu oluşturan değişkenler ilgili izinler doğrultusunda hasta dosyalarına erişilerek doldurulmuş ve gerekli durumlarda hasta ile iletişime geçilerek araştırmayla ilgili bilgi alınmıştır. Hastalar tedavi başladıktan 6 ay sonra tekrar kontrole çağrılarak gerekli laboratuvar sonuçları kaydedilmiştir. Oluşturulan veri formu sonrasında Microsoft Excel dosyasına girilmiş ve en son da ".sav"(SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.6. Verilerin Analizi

Çalışmada verilerin analizinde SPSS 21. (IBM) paket programı ve Microsoft Excel 2010 programları kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel olarak histogram ile ve normallik testlerinden Shapiro-Wilk ile test edilmiş ve normal dağılıma uyan bağımlı değişkenler arasındaki ilişkinin saptanmasında Paired Sample t Test, normal dağılıma uymayan bağımlı değişkenler arasındaki ilişkinin saptanmasında Wilcoxon Signed Rank test yönteminden yararlanılmıştır. Bağımlı sayısal değişkenlerin ardışık ölçümlerinin analizinde Freidman Testi kullanılmış olup, anlamlı değerlerde ikili karşılaştırmalar yapılarak, hangi gruplar arasında fark olduğu gösterilmiştir. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

3.7. Araştırma insan gücü ve bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilerine erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Çalışmada oluşan kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır.

3.8. Araştırma Ön Denemesi

Çalışma kayıtlara dayalı retrospektif bir araştırma olması açısından ön deneme yapılmamıştır ancak hastane kayıt sistemiyle ilgili teknik bilgiler ve hasta kayıtlarına erişim durumu araştırma kapsamı açısından tez sahibi araştırma görevlisi ve ilgili danışman öğretim üyesi tarafından araştırma öncesi değerlendirilmiştir.

3.9. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışma için ZBEÜ Tıp Fakóltesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve araştırma için etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca çalışma verilerine erişim ve kullanım izni ise ilgili kliniğin bağlı olduğu başhekimlikten yazılı olarak talep edilmiş ve alınmıştır.

Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

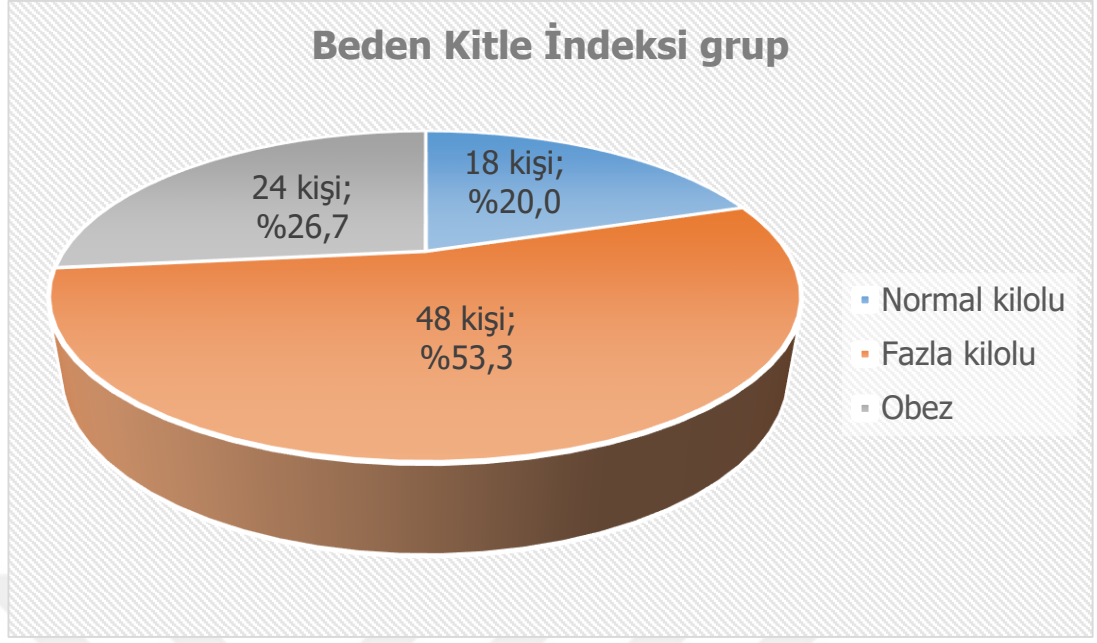
4. BULGULAR

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran AKS tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte PPI tedavisi başlanan hastaların incelendiği bu çalışmaya toplam 90 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 70'i (%77,8) erkek, 20'si (%22,2) kadın cinsiyettedir. Yaş ortalaması $58,3 \pm 12,7$, en genç hasta 22, en yaşlı hasta 88 yaşında olmuştur. Hastaların bazı özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların özelliklerinin dağılımı (Zonguldak, 2019)

Özellik (n=90)	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	70	77,8
Kadın	20	22,2
Yaş (yıl)	Ort±SS: $58,3 \pm 12,7$, Ortanca: 57,5 En küçük: 22,0, En büyük: 88,0	
BKİ (kg/m²)	Ort±SS: $28,1 \pm 3,9$, Ortanca: 27,8 En küçük: 18,6, En büyük: 38,6	
Zayıf (<18,5)	-	-
Normal kilolu ($\geq 18,5$ - < 24,9)	18	20,0
Fazla kilolu ($\geq 25,0$ - < 29,9)	48	53,3
Obez ($\geq 30,0$ - < 39,9)	24	26,7

BKİ, Beden Kitle İndeksi



Şekil 2: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların BKİ gruplarının dağılımı (Zonguldak, 2019)

Hastaların ortalama beden kitle indeksi (BKİ) $28,1 \pm 3,9$ olup; 18'i (%20,0) normal kilolu, 48'i (%53,3) fazla kilolu, 24'ü (%26,7) obez sınıfında yer almıştır. Hastaların BKİ dağılım grafiği Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların anamnez, fizik muayene ve aldıkları PPI çeşitlerine göre dağılımı (Zonguldak, 2019)

Özellik	Sayı (n=90)	Yüzde
Tanısı konmuş hastalık*		
Hipertansiyon	45	50,0
Diabetes Mellitus	22	24,4
Hiperlipidemi	20	22,2
Diğer**	15	16,6
Başlanılan PPI		
Rabeprazol	31	34,4
Lansoprazol	30	33,3
Pantoprazol	29	32,2
Alkol		
Kullanan	34	37,8
Kullanmayan	56	62,2
Sigara		
İçmiş	57	63,3
Hiç içmemiş	33	36,7
Paket/Yıl***	Ort±SS: 29,7±21,2, Ortanca: 28,0 En küçük: 1,0, En büyük: 100,0	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	Ort±SS: 121,6±17,9, Ortanca: 120,0 En küçük: 91,0, En büyük: 176,0	
Diastolik kan basıncı (mmHg)	Ort±SS: 74,5±11,6, Ortanca: 75,0 En küçük: 51,0, En büyük: 107,0	

*Bir kişinin birden fazla hastalığı olabilir

**3 BPH, 3 KOAH, 3 kalp yetmezliği, 2 AF, 1 epilepsi, 1 astım, 1 SVO, 1 nefrolitiazis, 1 vitiligo

***Hiç sigara kullanmayan hastalar hesaplamaya dahil edilmemiştir.

Hastaların alınan anamnezlerinde 90 hastanın 45'inin (%50) daha önce tanısı konmuş hipertansiyon, 22'sinin (%24,4) diabetes mellitus, 20'sinin (%22,2) hiperlipidemi hastalıkları olduğu, ayrıca 3 Benign Prostat Hiperplazisi, 3 KOAH, 3 kalp yetmezliği, 2 atrial fibrilasyon, 1 epilepsi, 1 astım, 1 serebrovasküler olay, 1 nefrolitiazis ve 1 vitiligo tanılı hasta olduğu görülmüştür. Kişilerin 34'ü (%37,8) alkol, 57'si (%63,3) sigara kullanmış, ortalama kan basınçları 121,6/74,5 olmuştur. Oral dual antiplatelet yanında proton pompa inhibitör (PPI) preparatı olarak 31'ine

(%34,4) Rabeprazol, 30'una (%33,3) Lansoprazol, 29'una (%32,2) Pantoprazol başlanmıştır. Bazı anamnez, fizik muayene ve tedavi özelliklerinin dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.



Tablo 6: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların başlangıç ve bir ay sonraki bazı kan değerlerinin dağılımı (Zonguldak, 2019)

Değişken	Laboratuvar sonuçları		p
	1. gün	1. ay	
Glukoz Ortanca (DA)	118,5 (232,0)	110,0 (357,0)	<0,01*
Total Kolesterol $\bar{X}\pm SS$	202,2 \pm 49,1	163,5 \pm 41,3	<0,01**
Trigliserid Ortanca (DA)	156,0 (694,0)	135,5 (332,0)	<0,01*
LDL $\bar{X}\pm SS$	124,1 \pm 35,4	92,4 \pm 33,3	<0,01**
HDL $\bar{X}\pm SS$	41,2 \pm 8,7	40,8 \pm 8,4	0,49**
NLR Ortanca (DA)	2,9 (8,1)	2,3 (8,7)	<0,01*
PLT (bin) $\bar{X}\pm SS$	225,8 \pm 59,6	248,2 \pm 71,8	<0,01**
ADMA Ortanca (DA)	42,5 (114,3)	74,4 (115,9)	<0,01*
Kopeptin $\bar{X}\pm SS$	48,8 \pm 13,7	40,8 \pm 15,0	<0,01**
Troponin Ortanca (DA)	0,2 (10,0)	0,03 (4,3)	<0,01*
Kütle CK-MB Ortanca (DA)	7,8 (299,5)	1,3 (5,7)	<0,01*
CRP Ortanca (DA)	8,2 (162,0)	3,0 (50,7)	<0,01*
Ürik Asit Ortanca (DA)	6,3 (8,8)	5,9 (8,3)	<0,01*
PLR Ortanca (DA)	124,0 (1153,7)	120,0 (773,2)	0,3*

*Wilcoxon signed rank test

**Paired Sample t Test

DA, Dağılım aralığı (En büyük değer- En küçük değer)

Kişilerin dual antiplatelet ile birlikte PPI başlanmadan önce alınan kan değerlerinden HDL hariç bütün kan değerleri (Glukoz, Total Kolesterol, Trigliserid, LDL, HDL, NLR, Platelet, ADMA, Kopeptin, Troponin, Kütle CK-MB) 1 ay sonraki kan değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p<0,01$). Platelet ve ADMA anlamlı düzeyde artarken, diğer değerler anlamlı düzeyde azalmıştır. Tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında alınan kan değerlerinin dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 7: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte başlanılan proton pompa inhibitörü çeşidine göre başlangıç ve bir ay sonraki bazı kan değerlerinin dağılımı (Zonguldak, 2019)

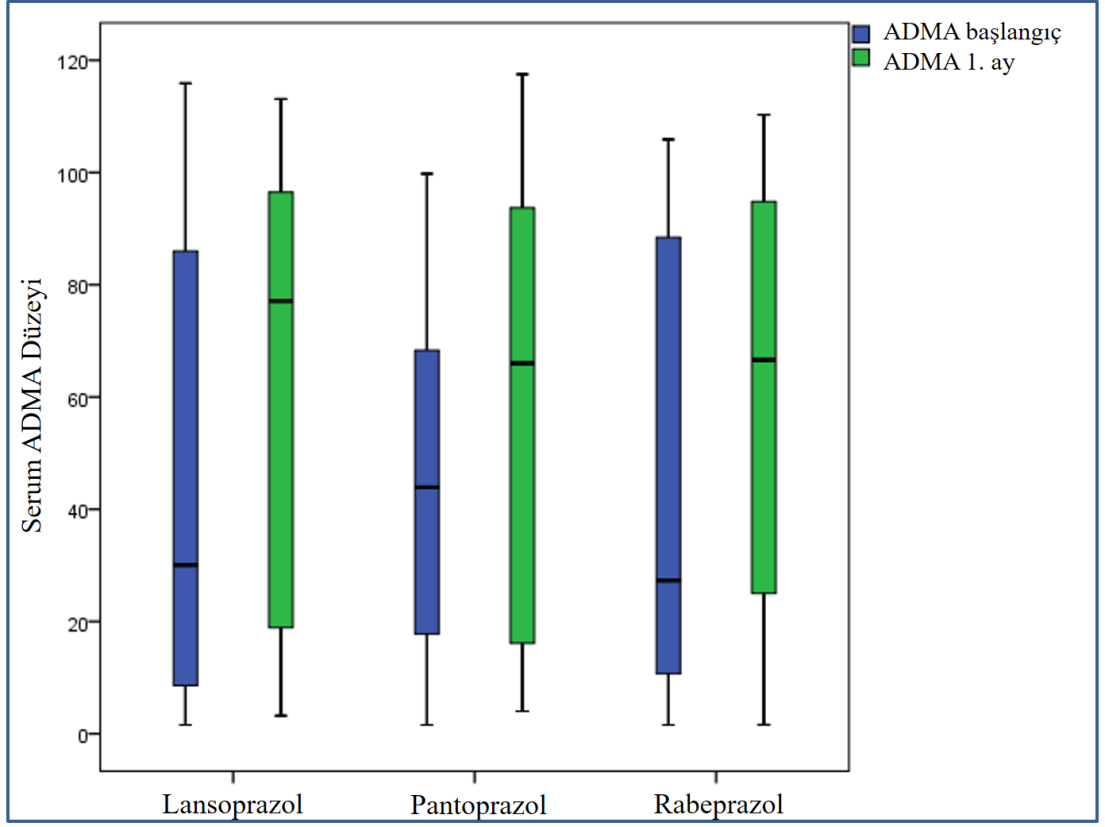
Değişkenler	Rabeprazol kullanan (n=31)			Lansoprazol kullanan (n=30)			Pantoprazol kullanan (n=29)		
	1. gün	1. ay \bar{x}	p	1. gün	1. ay	p	1. gün	1. ay	p
Glukoz Ortanca (DA)	121,0 (220)	109,0 (342)	0,02*	110,5 (189)	103,5 (230)	<0,01*	120 (218)	117 (194)	0,25*
Total Kolesterol $\bar{X}\pm SS$	205,77 \pm 45,5	169,5 \pm 38,0	<0,01**	196,8 \pm 57,5	155,0 \pm 45,9	<0,01**	204,0 \pm 44,4	165,8 \pm 39,6	<0,01**
Trigliserid Ortanca (DA)	160,0 (694)	135,0 (281)	0,4*	136,0 (479)	124,5 (332)	0,04*	167 (363)	154 (214)	0,08*
LDL $\bar{X}\pm SS$	127,6 \pm 33,9	98,0 \pm 35,9	<0,01**	121,4 \pm 40,8	86,9 \pm 32,5	<0,01**	123,0 \pm 31,9	92,2 \pm 31,1	<0,01**
HDL $\bar{X}\pm SS$	41,3 \pm 9,1	41,1 \pm 9,3	0,95**	40,6 \pm 9,6	39,1 \pm 8,4	0,11**	41,7 \pm 7,4	42,1 \pm 7,4	0,75**
NLR Ortanca (DA)	2,5 (7,7)	2,2 (6,1)	0,14*	3,2 (7,4)	2,2 (4,1)	<0,01*	3,0 (7,8)	2,3 (8,6)	0,04*
PLT (bin) $\bar{X}\pm SS$	221,1 \pm 62,3	251,6 \pm 73,8	<0,01**	229,2 \pm 60,1	256,5 \pm 79,7	0,05**	227,4 \pm 57,8	235,9 \pm 60,9	0,34**
ADMA Ortanca (DA)	27,3 (104)	66,6 (109)	0,06*	30,1 (114)	77,1 (109)	0,04*	43,9 (98)	66,0 (114)	0,09*
Kopeptin $\bar{X}\pm SS$	50,2 \pm 14,8	44,1 \pm 13,3	0,14**	47,9 \pm 12,4	40,4 \pm 7,5	0,07**	48,3 \pm 14,2	37,5 \pm 13,4	<0,01**
Troponin Ortanca (DA)	0,2 (10,0)	0,04 (4,3)	<0,01*	0,3 (8,0)	0,02 (0,2)	<0,01*	0,18 (10,0)	0,03 (1,2)	<0,01*
Kütle CK-MB Ortanca (DA)	14,2 (299,0)	1,3 (5,6)	<0,01*	5,7 (29,0)	1,4 (2,9)	<0,01*	5,1 (299,0)	1,2 (4,1)	<0,01*

*Wilcoxon signed rank test,

**Paired Sample t Test,

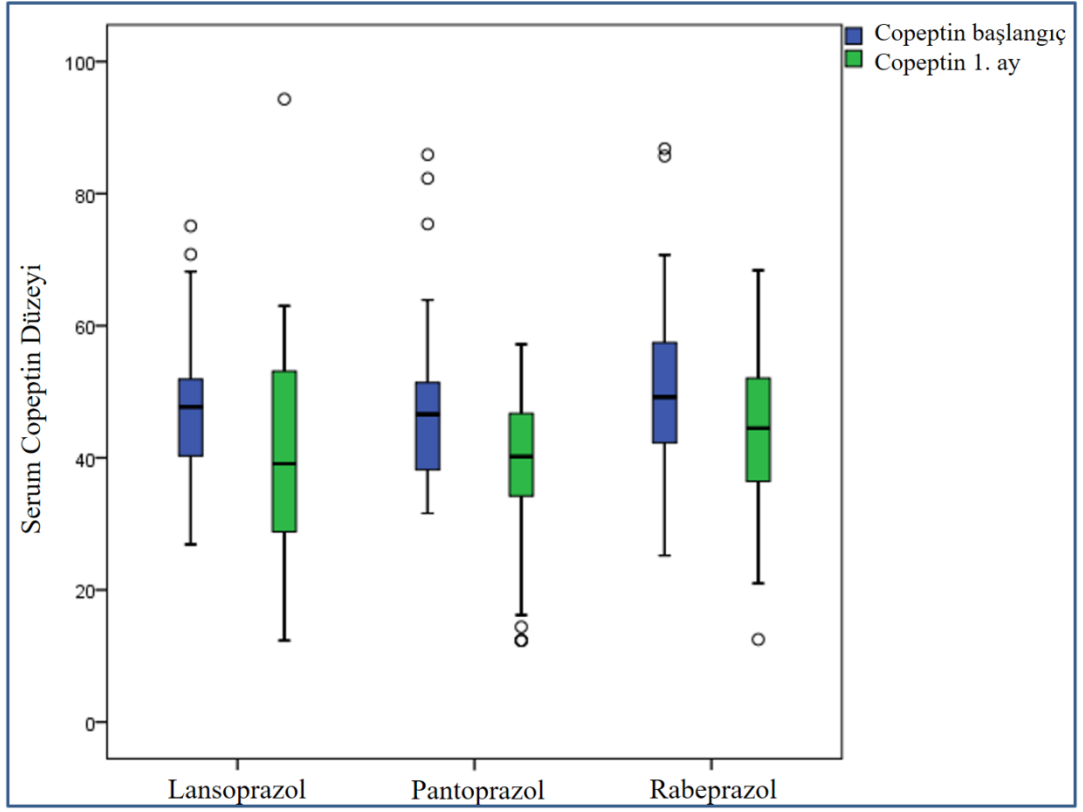
DA, Dağılım Aralığı (En büyük değer- En küçük değer)

Tedaviye eklenen PPI çeşidine göre kan değerlerinin tedavi başladıktan 1 ay sonraki değişimi incelendiğinde total kolesterol, LDL, troponin ve kütle CK-MB değerlerinin her üç preparat kullanımında da anlamlı düzeyde değiştiği görülmüştür. Diğerlerinden farklı olarak rabeprazol kullanan 31 hastanın platelet değerleri 1. ayın sonunda anlamlı olarak artmışken ($p<0,05$) diğer preparatları kullanan hastalarda herhangi anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı şekilde lansoprazol kullanan 30 hastanın trigliserid ve NLR değerleri anlamlı şekilde azalmış, ADMA değerleri ise anlamlı düzeyde artmış ($p<0,05$), diğer preparatların kullanımında sadece pantoprazol kullanımında NLR anlamlı olarak azalırken diğer ilişkiler saptanmamıştır. Ek olarak pantoprazol kullanan 29 hastanın başlangıç kopeptin düzeyi 1. ay sonu değerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken ($p<0,05$) diğer preparatlarda anlamlı fark yoktur. Glukoz seviyesindeki değişim sadece pantoprazol grubunda anlamlı olmamıştır. Lansoprazol ve Rabeprazol grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Tedaviye eklenen PPI çeşidine göre kan değerlerinin tedavinin başlangıç ve 1. ayındaki dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.



Şekil 3: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte başlanılan proton pompa inhibitörü çeşidine göre başlangıç ve bir ay sonraki ADMA değerlerinin dağılımı (Zonguldak, 2019)

Tedavi öncesi ve sonrası 1. ay serum ADMA ölçümleri yapılmış, kullanılan PPI preparatına göre sadece lansoprazolun serum ADMA seviyesini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı saptanmıştır ($p=0,04$). Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte başlanılan PPI çeşidine göre başlangıç ve bir ay sonraki ADMA değerlerinin dağılımı Şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 4: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte başlanılan proton pompa inhibitörü çeşidine göre başlangıç ve bir ay sonraki kopeptin değerlerinin dağılımı (Zonguldak, 2019)

Tedavi öncesi ve sonrası 1. ay serum kopeptin ölçümleri yapılmış, kullanılan PPI preparatına göre sadece pantoprazolun serum kopeptin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşürdüğü görülmüştür ($p < 0,01$). Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte başlanılan PPI çeşidine göre başlangıç ve bir ay sonraki kopeptin değerlerinin dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi, tedavi başladıktan sonraki birinci ay ve tedavi başladıktan sonraki altıncı ay kan değerlerinin en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma, ortanca gibi merkezi ve yaygınlık ölçütleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların bazı kan değerlerinin dağılımı (Zonguldak, 2019)

Özellik	Ortalama±SS	Ortanca	En küçük	En büyük
Başvuru (n=90)				
Glukoz	137,5±51,0	118,5	80,0	312,0
Total Kolesterol	202,2±49,1	202,0	103,0	360,0
Trigliserid	179,4±117,9	156,0	41,0	735,0
LDL	124,1±35,4	124,0	48,0	215,0
HDL	41,2±8,7	41,0	20,0	60,0
NLR	3,3±1,9	2,9	0,62	8,8
PLT (bin)	225,8±59,6	219,5	79	398
ADMA	45,5±36,2	42,5	<1,56	115,9
Kopeptin	48,8±13,7	47,9	25,2	86,8
Troponin	1,9±2,9	0,2	0,003	10,0
Kütle CK-MB	68,9±99,6	7,8	0,51	300,0
CRP	18,9±29,3	8,2	0,3	162,3
Ürik asit	6,4±1,7	6,2	2,8	11,6
PLR	181,0±196,4	124,0	26,3	1180,0
1. Ay (n=90)				
Glukoz	128,6±55,3	110,0	70,0	427,0
Total Kolesterol	163,5±41,3	161,0	70,0	427,0
Trigliserid	151,8±135,5	135,5	43,0	375,0
LDL	92,4±33,3	87,0	34,0	198,0
HDL	40,8±8,4	40,0	20,0	62,0
NLR	2,6±1,4	2,3	0,93	9,6
PLT (bin)	248,2±71,8	245,5	102,0	525,0
ADMA	61,8±37,6	74,3	1,6	117,5
Kopeptin	40,8±15,0	42,0	12,4	94,3
Troponin	0,19±0,6	0,03	0,0001	4,31
Kütle CK-MB	1,51±0,86	1,29	0,32	5,98
CRP	5,0±6,4	3,0	0,4	51,1
Ürik asit	5,9±1,6	5,9	1,4	9,7
PLR	141,1±106,8	118,1	26,8	800,0

Tablo 8: (devamı)

Özellik	Ortalama±SS	Ortanca	En küçük	En büyük
6. Ay(n=88)				
Glukoz	127,9±52,7	109,9	82,0	420,0
Total Kolesterol	159,3±41,4	153,0	82,0	274,0
Trigliserid	149,2±74,3	140,0	47,0	437,0
LDL	87,3±32,5	82,0	29,0	183,0
HDL	43,7±9,1	43,0	22,0	68,0
NLR	2,3±1,0	2,1	0,87	7,0
PLT (bin)	233,2±598,8	219,0	104,0	417,0
ADMA	132,0±28,5	138,5	0,0	166,0
Kopeptin	64,1±25,0	65,5	18,0	122,0
Troponin	0,03±0,2	0,005	0,001	1,9
Kütle CK-MB	2,1±1,8	1,3	0,5	12,6
CRP	3,4±4,8	2,3	0,7	37,2
Ürik asit	5,6±1,5	5,6	1,2	12,0
PLR	114,5±40,6	107,4	26,0	236,7

Tablo 9: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastalarda inflamatuvar belirteçlerde ve biyokimyasal parametrelerde takip süresince olan değişimlerin analizi (Zonguldak, 2019)

Değişken	Laboratuvar sonuçları			p*
	Başlangıç	1. ay	6. ay	
Glukoz Ortanca	118,5 ^a	110,0 ^b	109,0 ^b	<0,001
Total Kolesterol \bar{X} ±SS	202,2±49,1 ^a	163,5±41,3 ^b	159,3±41,4 ^b	<0,001
Trigliserid Ortanca	156,0 ^a	135,5 ^b	140,0 ^b	0,006
LDL \bar{X} ±SS	124,1±35,4 ^a	92,4±33,3 ^b	87,2±32,5 ^b	<0,001
HDL \bar{X} ±SS	41,2±8,7 ^a	40,8±8,4 ^a	43,7±9,1 ^b	<0,001
NLR Ortanca	2,9 ^a	2,3 ^b	2,1 ^c	<0,001
PLR Ortanca	124,0	120,0	107,4	0,3
PLT (bin) \bar{X} ±SS	225,8±59,6 ^a	248,2±71,8 ^b	233,2±59,8 ^a	<0,001
ADMA Ortanca	42,5 ^a	74,4 ^b	138,5 ^c	<0,001
CRP Ortanca	8,2 ^a	3,0 ^b	2,3 ^c	<0,001
Ürik Asit Ortanca	6,3 ^a	5,9 ^b	5,6 ^b	<0,001
Kopeptin \bar{X} ±SS	48,8±13,7 ^a	40,8±15,0 ^b	64,1±25,0 ^c	<0,001
Troponin Ortanca	0,2 ^a	0,03 ^b	0,005 ^c	<0,001
Kütle CK-MB Ortanca	7,8 ^a	1,3 ^b	1,3 ^b	<0,001

*Freidman test

^{a, b, c}: Farklı harfle gösterilen değerler arasındaki fark anlamlıdır. (Freidman testi, p<0,05). Anlamlı olan p değerleri **kahın** yazılmıştır. Anlamlı analizlerde Wilcoxon signed rank test ve Paired Sample t Testi ile ikili karşılaştırma yapılarak anlamlı olan kategoriler farklı harflerle gösterilmiştir.

Tüm gruplar beraber ele alındığında, hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 6. aylarında değerlendirilen serum değerlerinden PLR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. NLR, CRP ve troponin değerlerinin 1. ay ve 6. ayda bir önceki kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı. ADMA değerinin ise başlangıçtan itibaren 6. aya kadar olan takibi boyunca anlamlı düzeyde arttığı belirlendi ($p<0,01$). Kopeptin değerinin 1. ayda anlamlı olarak azaldığı, 6. ayda ise anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p<0,001$). HDL değerinin 1. ayda değişmediği, 6. ayda ise tedavi öncesi ve 1. ay değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlendi ($p<0,001$). Diğer serum parametrelerinde 1. ve 6. ayda görülen değişim tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iken, 6. ayda serum değerlerinin 1. aya göre anlamlı olarak değişmediği saptandı.

Tablo 10: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların, başlanan proton pompa inhibitör preparatına göre takip süresince inflamatuvar belirteçler ve biyokimyasal parametrelerin değerlerinin dağılımı (Zonguldak, 2019)

Değişken	Laboratuvar sonuçları			p*
	Başlangıç	1. ay	6. ay	
Glukoz Ortanca				
Lansoprazol (n=30)	110,5 ^a	103,5 ^b	108,5 ^b	0,001
Pantoprazol (n=28)	119,0	116,5	108,5	0,113
Rabeprazol (n=30)	121,0 ^a	110,5 ^b	109,5 ^b	0,012
Total Kolesterol $\bar{X} \pm SS$				
Lansoprazol (n=30)	196,8 \pm 57,5 ^a	155,0 \pm 45,9 ^b	160,5 \pm 50,5 ^b	0,001
Pantoprazol (n=28)	204,0 \pm 44,4 ^a	165,8 \pm 39,6 ^b	161,2 \pm 40,5 ^b	<0,001
Rabeprazol (n=30)	205,8 \pm 45,5 ^a	169,5 \pm 38,0 ^b	156,4 \pm 32,6 ^c	<0,001
Trigliserid Ortanca				
Lansoprazol (n=30)	136,0	124,5	140,0	0,08
Pantoprazol (n=28)	164,0	151,5	143,5	0,21
Rabeprazol (n=30)	163,0	135,5	128,0	0,13
LDL $\bar{X} \pm SS$				
Lansoprazol (n=30)	121,4 \pm 40,8 ^a	86,9 \pm 32,5 ^b	90,0 \pm 40,8 ^b	0,001
Pantoprazol (n=28)	124,8 \pm 30,9 ^a	92,5 \pm 31,6 ^b	87,4 \pm 30,4 ^b	<0,001
Rabeprazol (n=30)	126,9 \pm 34,3 ^a	97,7 \pm 36,5 ^b	84,7 \pm 29,4 ^c	<0,001
HDL $\bar{X} \pm SS$				
Lansoprazol (n=30)	40,6 \pm 9,6	39,1 \pm 8,4 ^a	43,1 \pm 10,0 ^b	0,008
Pantoprazol (n=28)	42,3 \pm 7,5	42,3 \pm 7,4	43,9 \pm 6,5	0,06
Rabeprazol (n=30)	41,4 \pm 9,3	41,2 \pm 9,5	44,1 \pm 10,3	0,053
Nötrofil/lenfosit Ortanca				
Lansoprazol (n=30)	3,2 ^a	2,2 ^b	2,0 ^b	0,012
Pantoprazol (n=28)	3,0 ^a	2,3 ^b	2,2 ^b	0,002
Rabeprazol (n=30)	2,4	2,2	2,1	0,31
Platelet/lenfosit Ortanca				
Lansoprazol (n=30)	121,8	118,8	105,2	0,9
Pantoprazol (n=28)	137,4	114,1	113,4	0,5
Rabeprazol (n=30)	122,9	125,8	105,9	0,3

Tablo 10: (devamı)

Değişken	Laboratuvar sonuçları			p*
	Başlangıç	1. ay	6.ay	
PLT (bin) $\bar{X}\pm SS$				
Lansoprazol (n=30)	229,2±60,1	256,5±79,7	236,5±62,5	0,83
Pantoprazol (n=28)	227,1±58,7	234,9±62,0	235,0±60,9	0,16
Rabeprazol (n=30)	220,6±63,3 ^a	250,8±74,9 ^b	228,3±57,8	0,02
ADMA Ortanca				
Lansoprazol (n=30)	30,1 ^a	77,1 ^b	138,5 ^c	<0,001
Pantoprazol (n=28)	43,6 ^a	64,9 ^a	138,0 ^b	<0,001
Rabeprazol (n=30)	27,3 ^a	61,4 ^a	138,5 ^b	<0,001
CRP Ortanca				
Lansoprazol (n=30)	8,2 ^a	2,7 ^b	2,3 ^b	<0,001
Pantoprazol (n=28)	7,8 ^a	2,9 ^b	2,4 ^b	<0,001
Rabeprazol (n=30)	8,7 ^a	3,9 ^b	2,0 ^b	<0,001
Ürik Asit Ortanca				
Lansoprazol (n=30)	6,6	6,3	5,7	0,2
Pantoprazol (n=28)	6,5 ^a	5,9 ^b	5,6 ^b	0,005
Rabeprazol (n=30)	6,1	5,6	5,5	0,15
Kopeptin $\bar{X}\pm SS$				
Lansoprazol (n=30)	47,9±12,4 ^a	40,4±17,5 ^a	66,1±27,1 ^b	<0,001
Pantoprazol (n=28)	48,5±14,5 ^a	37,6±13,6 ^b	64,1±22,4 ^c	0,001
Rabeprazol (n=30)	50,3±15,1	43,9±13,5 ^a	62,1±25,7 ^b	0,02
Troponin Ortanca				
Lansoprazol (n=30)	0,3 ^a	0,02 ^b	0,005 ^c	<0,001
Pantoprazol (n=28)	0,16 ^a	0,04 ^b	0,005 ^c	<0,001
Rabeprazol (n=30)	0,2 ^a	0,04 ^b	0,003 ^b	<0,001
Kütle CK-MB Ortanca				
Lansoprazol (n=30)	5,7 ^a	1,4 ^b	1,7 ^b	<0,001
Pantoprazol (n=28)	6,1 ^a	1,3 ^b	1,1 ^b	<0,001
Rabeprazol (n=30)	14,1 ^a	1,3 ^b	1,5 ^b	<0,001

*Freidman test

^a, ^b, ^c: Farklı harfle gösterilen değerler arasındaki fark anlamlıdır. (Freidman testi, p<0,05). Anlamlı olan p değerleri **kalin** yazılmıştır. Anlamlı analizlerde Wilcoxon signed rank test ve Paired Sample t Testi ile ikili karşılaştırma yapılarak anlamlı olan kategoriler farklı harflerle gösterilmiştir.

Tablo 11: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların sigara içme durumuna göre başlangıç, bir ve altı ay sonraki serum ADMA değerlerinin dağılımı (Zonguldak, 2019)

Preparat	ADMA Ortanca							
	Sigara kullanan				Sigara kullanmayan			
	1.gün	1.ay	6.ay	p*	1.gün	1.ay	6.ay	p*
Lansoprazol	17,35 ^a	77,1 ^b	141,0 ^c	<0,01	77,7 ^a	58,6 ^a	134,5 ^b	<0,01
Pantoprazol	51,6 ^a	43,3 ^a	140,0 ^b	<0,01	18,9 ^a	66,0 ^b	134,0 ^c	<0,01
Rabeprazol	18,0 ^a	66,6 ^b	141,0 ^c	<0,01	50,0 ^a	56,1 ^a	135,0 ^b	<0,01

*Freidman test

^{a, b, c}: Farklı harfle gösterilen değerler arasındaki fark anlamlıdır. (Freidman testi, $p < 0,05$). Anlamlı olan p değerleri **kalm** yazılmıştır. Anlamlı analizlerde Wilcoxon signed rank test ile ikili karşılaştırma yapılarak anlamlı olan kategoriler farklı harflerle gösterilmiştir.

Hastaların serum ADMA değerlerinin sigara içilmesinden bağımsız olarak PPI kullanımına bağlı değişim durumu incelenmiştir. Sigara içen ve içmeyen kişilerde ayrı ayrı yapılan analizlerde, her 3 preparat kullanımında da serum ADMA değerinin 6. ayın sonunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır ($p < 0,01$). Her üç grupta da sigara kullananlarda da kullanmayanlarda da ADMA düzeyi 6. ayın sonunda başlangıca göre ve 1. aydan 6. aya kadar olan 3. kontrolünde anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,01$). Pantoprazol grubunda sigara kullanmayanlarda ADMA düzeyi 6. ayın sonunda progresif olarak anlamlı düzeyde artmıştır. Lansoprazol ve Rabeprazol grubunda sigara kullanmayanlarda 1. ayın sonunda anlamlı değişim gözlenmezken 6. ayın sonunda başlangıca ve 1. aya göre anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür ($p < 0,01$). Lansoprazol ve Rabeprazol grubunda sigara içenlerde ADMA düzeyi 6. ayın sonuna kadar progresif olarak artmıştır ($p < 0,01$). Pantoprazol grubunda 1. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmezken 6. ayda başlangıca ve 1. aya göre anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,01$).

Tablo 12: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların, başlanan proton pompa inhibitör preparatına göre tedavinin ilk 6 ayında kardiyovasküler problem gelişme durumunun dağılımı (Zonguldak, 2019)

Ek Kardiyovasküler Olay	Kullanılan Preparat							
	Lansoprazol		Pantoprazol		Rabeprazol		Toplam	
	N	%	n	%	n	%	n	%
STEMİ-NSTEMİ	-	-	3	10,3	1	3,2	4	4,4
Stent trombozu	1	3,3	-	-	1	3,2	2	2,2
Kardiyovasküler mortalite	-	-	1	3,4	1	3,2	2	2,2
Gelişmeyen	29	96,7	25	86,2	28	90,3	82	91,1
Toplam	30	100,0	29	100,0	31	100,0	90	100,0

Hastalar dual antiplatelet ile birlikte PPI başladıktan 6 ay sonra gelişebilecek ek kardiyovasküler problemler açısından da değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye alınan 90 hastanın 8'inde (%8,9) 6 ay sonunda ek kardiyovasküler problem meydana gelmiştir. Bu süreçte 2 hastada kardiyovasküler mortalite (%2,2), 3 hastada STEMI (%3,3), 1 hastada NSTEMI (%1,1), 2 hastada stent trombozu (%2,2) gelişmiştir.

Kullanılan PPI preparatına göre kardiyovasküler problem görülme durumu incelendiğinde;

- ✓ Lansoprazol kullanan 30 hastanın 1'inde (%3,3) stent trombozu gelişmiş, 29 kişide (%96,7) herhangi problem gelişmemiştir.
- ✓ Pantoprazol kullanan 29 hastanın 3'ünde (%10,3) STEMI-NSTEMİ, 1'inde (%3,4) kardiyovasküler mortalite gelişmiş, 25 kişide (%86,2) herhangi problem meydana gelmemiştir.
- ✓ Rabeprazol kullanan 31 hastanın 1'inde (%3,2) STEMI-NONSTEMİ, 1'inde (%3,2)stent trombozu, 1'inde (%3,2) kardiyovasküler mortalite gelişmiş, 28 kişide (%90,3) herhangi problem gelişmemiştir (Tablo 12).

Tablo 13: Akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte proton pompa inhibitörü tedavisi başlanan hastalarda, tedavi sürecinde kardiyovasküler problem gelişme durumuna göre ADMA ve kopeptin değerlerinin dağılımı (Zonguldak, 2019)

Değişken	Laboratuvar sonuçları			p*
	Başlangıç	1. ay	6. ay	
KVS problem gelişen (n=6)				
ADMA ortanca	55,0 ^a	59,1 ^a	136,0 ^b	0,03
Kopeptin ortanca	45,8 ^a	41,5 ^b	64,0 ^c	0,04
KVS problem gelişmeyen (n=82)				
ADMA ortanca	34,8 ^a	70,5 ^b	139,5 ^c	<0,01
Kopeptin ortanca	47,9 ^a	42,0 ^b	66,0 ^c	<0,01

*Freidman test

^{a, b, c}: Farklı harfle gösterilen değerler arasındaki fark anlamlıdır. (Freidman testi, $p < 0,05$). Anlamlı olan p değerleri **kalın** yazılmıştır. Anlamlı analizlerde Wilcoxon signed rank test ve Paired Sample t Testi ile ikili karşılaştırma yapılarak anlamlı olan kategoriler farklı harflerle gösterilmiştir.

Kardiyovasküler problem gelişip gelişmemesinden bağımsız olarak çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinde başlangıç, 1. ay ve 6. ay ADMA değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış, kopeptin değeri 1. ayda azalmış, 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p < 0,05$, Tablo 13).

5. TARTIŞMA

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran AKS tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte PPI tedavisi başlanan hastaların incelendiği bu çalışmaya katılan 90 hastanın çoğunluğu erkek, yaşlı, fazla kilolu ve obezlerden oluşmuştur. Türkiye'de fazla kilolu ve obezlerin toplam sıklığı %54'tür (143). Çalışmamızda ise bu sıklık %80 olmuştur. Beklenildiği üzere erkek cinsiyet, yaşlılık, fazla kilolu ve obez olma durumları akut koroner sendrom tanılı hastaların dahil edildiği bu çalışmada diğer popülasyona göre oldukça fazla sıklıktadır (144).

Koroner kalp hastalıklarına ve AKS'ye en sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemidir. Aynı zamanda bu hastalıklar koroner hastalıklar açısından önde gelen risk faktörleri arasındadır (145). Çalışmamızda da akut koroner sendrom hastalarına en sık eşlik eden ilk 3 hastalık sırasıyla hipertansiyon (%50,0), diabetes mellitus (%24,4) ve hiperlipidemi (%22,2) olmuştur. AKS açısından diğer bir risk faktörü de kişilerin sigara içme durumudur (145). Çalışmamızda kişilerin sigara öyküsü sorgulanmış ve bu durumun beklenildiği üzere oldukça yüksek sıklıkta ve miktarda olduğu görülmüştür (%65, 29,7 paket/yıl).

Barkas ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada PPI alan ve almayan iki grubun LDL kolesterol seviyelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan analizlerde PPI'lerin, LDL kolesterol seviyesindeki azalma ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir. Statinle beraber PPI kullanan kişilerde sadece statin kullananlara göre %6,4 daha fazla LDL kolesterolün azaldığını saptamışlardır (146). Daha önceki çalışmalarda PPI'lerin kolesterol metabolizmasında rol oynadığı bildirilmiştir (147,148). Helicobakter pylori infeksiyonunu araştıran bir çalışmada omeprazolün HDL kolesterolü anlamlı düzeyde arttırdığı bildirilmiştir. Anlamlı olmamakla beraber LDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerinde düşme eğiliminin olduğu gözlenmiştir (149). Çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak kişilerin tedavi öncesi total kolesterol düzeyleri 202 mg/dl'den tedavinin 6. ayında 159 mg/dl'ye, trigliserid düzeyi 56 mg/dl'den 140 mg/dl'ye, LDL düzeyi 124 mg/dl'den 87 mg/dl'ye düşmüştür (p<0,01). PPI kullanımını lizozomal membran H⁺/K⁺ ATPaz'ı inhibe ederek intralizozomal asiditeyi

düşürmektedir (148). Bu yolla LDL kolesterolün lizozomal oksidasyonunu inhibe edebilmektedir. Çalışmamızda 6. ayın sonunda her 3 grupta da total kolesterol ve LDL düzeylerinde başlangıca göre anlamlı azalma görülürken, trigliserid düzeylerinde anlamlı değişim görülmemiştir (147). Lansoprazol konsantrasyon bağımlı bir şekilde endojen LXR'yi aktive edebilir. Ardından bazı proteinlerin artışına yol açan LXR ile ilgili genlerin transkripsiyonel artışı gözlenir. Bu proteinler, kolesterol metabolizmasında ve aterosklerozun çeşitli aşamalarında yer almaktadır (147). Hatta primatlar üzerinde yapılan yeni ilaç araştırmaları arasında sentetik LXR ligandının LDL kolesterol seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (150). Ayrıca, PPI'lerin statinle tedavi edilen bireyler üzerindeki olası kolesterol düşürücü etkisi, her iki ilacın karaciğer metabolizmasına dayandırılabilir (CYP450) (151,152). Benzer hepatik metabolizmaya sahip ilaçların etkinliklerinin değiştiği bilinmektedir. Çalışmamızda kişilerin kolesterol düşürücü ek bir ilaç kullanma durumları değerlendirilmemiştir. Olası ek ilaç etkileşiminin değerlendirilmemesi çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır. Bu sonuçların aksine Lazaro ve arkadaşları 2016 yılında koroner arter hastalarında PPI kullanımının kalp yetmezliği ve ölüm ile olan ilişkisini incelediği çalışmada PPI kullanan ve kullanmayan kişilerde LDL kolesterol kan seviyelerinin benzer olduğunu belirtmişlerdir (153). Aynı şekilde González-Ortiz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pantoprazol kullanan hastalarda 45 gün sonra serum lipid düzeylerindeki değişimin anlamlı olmadığını belirtmiştir (154). Literatürde farklı sonuçlar olmakla beraber, çalışmaların çoğunluğu bizim çalışmamızla da uyumlu olarak lipid profilindeki düşüşü destekler niteliktedir.

Daha önce yapılan araştırmalar arasında diyabet ile PPI kullanımının değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Mefford ve arkadaşları yaptıkları kesitsel çalışmada tip 2 diyabetli olup PPI alan hastalarda HbA1c seviyelerinde almayanlara göre anlamlı bir düşme olduğunu belirtmiştir (%7,0-%7,6) (155). Boj-Carceller ve arkadaşları ve Barchetta ve arkadaşlarının yaptığı benzer araştırmalarda da yine HbA1c seviyeleri anlamlı şekilde PPI kullanımı ile düşmüştür (%6,7-%7,3) (156,157). Hove ve arkadaşları PPI'ler arasında esomeprazol kullanan kişilerde anlamlı olmasa da Hb1Ac düşüşü sağlandığı, daha yüksek HbA1c seviyelerindeki düşüşün ise anlamlı olduğunu belirtmiştir (158). Çalışmalardan farklı olarak Han ve arkadaşlarının 2 aydan fazla PPI kullanımının HbA1c seviyesine etkisini

değerlendirdikleri bir çalışmada PPI kullanan kişilerde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (%6,86-%6,77) (159). Singh ve arkadaşları günde iki defa 40 mg pantoprazol kullanımının 12 hafta sonra plasebo grubuna göre HbA1c'yi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşürdüğünü bildirmiştir (160). Aynı şekilde González-Ortiz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pantoprazolun HbA1c seviyesinde anlamlı düşüş sağladığı saptanmıştır (154). Çalışmamızda uzun dönem glukoz yüksekliğinin bir belirteci olan HbA1c seviyeleri değerlendirilmemekle beraber PPI ve dual antiplatelet başlanmadan önce, 1 ve 6 ay sonraki kan glukoz seviyeleri değerlendirilmiştir. Preparatlar ayrı ayrı değerlendirilmeden tüm gruplar birlikte ele alındığında tedavinin birinci ve altıncı ayındaki kan glukoz seviyeleri tedavi başlangıcına göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (sırasıyla; 118-110-109 mg/dl). Preparata özel yapılan analizlerde ise lansoprazol ve rabeprazol kullanan kişilerde glukoz seviyelerinin anlamlı şekilde azaldığı saptanmış, pantoprazol kullanan kişilerde de glukoz seviyesinde düşüş olsa da istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

PPI'ler dual antiplatelet tedavisinde gastroduodenal komplikasyonları önlemek amacıyla yaygın olarak kullanılan preparatlardır. Yapılan çalışmalarda PPI'lerin ADMA seviyesini %20 civarında arttırdığı ve daha az nitrik oksit ile mediyatörler kaynaklı endotelial vasorelaksasyonu invitro olarak deprese ettiği saptanmıştır. Bu etkiler PPI'lerin tip 1 dimetil arjinin dimetil amino hidrolaz enziminin çoğunluğunu direkt inhibe etmesi ile ilgilidir (161). ADMA'nın koroner arter hastalıklarında istenmeyen komplikasyonları öngörmede kullanılabileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (162–164). PPI-ADMA etkileşimi, klopidogrel dahil antiplatelet ajanların kullanımından ve daha önce miyokard infarktüsü geçirilmesinden bağımsız olarak kardiyovasküler riskin değişimine katkıda bulunabilir (165–171). PPI kullanımı ile gösterilen miyokard infarktüsü sıklığının artması H₂ reseptör antagonistleri ile gösterilmemiştir. Bu nedenle bu durumun gastrik PH'ta artışa bağlı olarak ilaç emilimindeki değişim ya da platelet agregasyonunun değişimi ile doğrudan ilişkili bir durum olmadığı düşünülmektedir (171,172). Randomize kontrollü çalışmalar ve gözlemsel çalışmalar arasındaki kafa karıştırıcı sonuçlar PPI ile istenmeyen kardiyovasküler sonuç riski arasındaki ilişkiyi halen netleştirememiştir (21,170,173). Kruszelnicka ve arkadaşları 2016'da koroner

arter hastalarında PPI kullanımının ADMA seviyesine olan etkisini bir kesitsel çalışma ile değerlendirmişlerdir. Plazma ADMA seviyesi, PPI kullanan ve kullanmayan kişiler arasında, sigara içme ve koroner arter hastalığı geçirme durumundan bağımsız olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (174). Ghebremariam ve arkadaşları PPI kullanan kişilerin plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha fazla plazma ADMA seviyelerine sahip olduğunu bildirmiştir (161). Çalışmamızda ise tüm gruplar birlikte ele alındığında ADMA seviyeleri tedavinin başlangıcı, 1. ve 6. ayında anlamlı düzeyde artmaya devam etmiştir (sırasıyla; 42,5-74,4-138,5 ng/ml, $p<0,01$). Literatürdeki bu farklı sonuçların olası nedenlerinden birisi, hastaların ADMA seviyesini düşürdüğü daha önce bildirilmiş olan ACE inhibitörü, aspirin ve statin gibi ilaçları PPI ile beraber kullanım öyküsünün çalışmalarda sorgulanmaması olabilir (175–177). Bu durum PPI kullanımının olası etkisinin daha düşük çıkmasına neden oluyor olabilir. Çalışmamızda PPI preparatları ayrı olarak değerlendirildiğinde 1. ayda sadece lansoprazolun ADMA değerlerini anlamlı olarak arttırdığı 6. ayda ise her üç preparat kullanımında da anlamlı artış olduğu görülmüştür. Tedavinin 1. ayında rabeprazol ve pantoprazolde bu etki saptanmamıştır. Lansoprazolun tedavinin 1. ayında görülen bu farklı etkisinin preparata özel daha detaylı incelenmesi PPI-ADMA ilişkisinin kavranmasına yardımcı olacaktır.

Kopeptin ise Arginin-Vazopresin'in pro-hormon fazında C-terminal kısmıdır ve serumda kolaylıkla ölçülebilmektedir (178). Daha önce yapılan çalışmalarda kopeptin ile ilgili birçok hastalığın ilişkisi incelenmiştir. Gu ve arkadaşları ST elevasyonlu akut MI hastalarında CK-MB ve troponin seviyelerinden önce kopeptin seviyelerinin yükseldiğini bildirmiştir (90). Ray ve arkadaşları troponin ile birlikte kopeptinin akut MI'da prognoz ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (91). von Heahling ve arkadaşları semptomatik koroner arter hastalığında istenmeyen kardiyovasküler olaylar açısından kopeptinin ölçülmesinin bir belirteç olarak kullanılabileceğini saptamıştır (92). Reichlin ve arkadaşları akut MI'da kopeptin düzeylerinin uzun dönem sonuçlar ile ilişkili olduğunu ve erken dönemde ölçülmesinin sık takiplere olan ihtiyacı ortadan kaldırdığını belirtmiştir (93). Benzer şekilde kopeptin seviyelerinin akut MI tanı ve prognozunda önemli bir gösterge olduğunu bildiren çalışma sayısı oldukça fazladır (94–96). Literatürde kopeptin seviyesinin kalp

yetmezliği olan hastalarda mortalite ve morbidite ile ilgili bilgi veren önemli bir gösterge olduğu bildirilmektedir (97,98,179). Farklı çalışmalarda da alt solunum yolu enfeksiyonunda prognozun öngörülmesinde faydalı olduğu belirtilmiştir (102,180,181). Kopeptin seviyelerinin PPI kullanımı ile ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Salt ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada PPI kullanımı ile plazma kopeptin seviyelerinin ilişkisi değerlendirilmiştir. Kopeptin düzeyleri ile H₂ reseptör blokörlerinin ya da PPI kullanımının herhangi bir ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak PPI kullanımının plazma kopeptin düzeyini etkilemediği, bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (182). Çalışmamızda ise PPI başlamadan önce bakılan plazma kopeptin seviyeleri tedavinin 1. ayı plazma seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuş, 6. ayda ise bu değerişim tersine dönerek serum kopeptin seviyeleri anlamlı olarak artmıştır. Preparata özgü yapılan analizlerde ise kopeptin seviyesindeki 1. aydaki düşüşün sadece pantoprazol kullanan hastalarda anlamlı olarak meydana geldiği saptanmıştır (p<0,01). Kopeptin seviyelerinin pantoprazol özelinde olmak üzere genel olarak PPI ile etkileşiminin incelendiği daha geniş kapsamlı çalışmalar bu ilişkiyi daha iyi detaylandırabilecektir. 6. ay analizlerinde ise her üç preparat kullanımında da kopeptin seviyesinin anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır.

Plateletler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda görevli 2-4 µm çapında çekirdeksiz, diskoid şekilli kan hücreleridir. Plateletlerin yarı ömrü 8-12 gündür, çoğu dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi ile yıkılır (71). Plateletler temel olarak tromboz ve hemostazda rol alırlar. Aynı zamanda enfeksiyon ve inflamasyonda da etkilidir (72). Aktive plateletlerden salınan kemokinlerin immün cevapta akut faz reaktanı gibi ilk cevapta yer aldığı, nötrofil, granüosit, monosit benzeri çalıştığı ve direkt olarak antimikrobiyal etkisi olduğu bilinmektedir (73). PPI kullanımının platelet sayısı ile olan ilişkisini inceleyen araştırmalar oldukça sınırlıdır. Shikata ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada PPI kullanımının hemogram parametreleri üzerine etkisini incelemiştir. PPI kullanan kişilerde platelet ortalaması 189x10³/µL olmuştur. PPI kullanan kişilerin platelet değereri H₂ blokör kullanan ve ilaç kullanmayan gruplara göre daha düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Çalışmada değerlendirilen diğer bir parametre ise lökosit

sayısıdır. Aynı şekilde lökosit değeri diğer gruplara göre daha düşük seviye de çıksa da (5.91 K/mm³) bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır(183). Çalışmamızda platelet değerleri PPI kullanımını sonrası 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış, 6. ayda ise azalmıştır. PPI preparatları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise bütün preparatlarda platelet sayısında artış olmakla beraber sadece rabeprozol kullanan hastaların 1. ay platelet seviyelerindeki artışın anlamlı olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda NLR değerlendirilmiş olup 1. ve 6. ay verilerinde NLR’de anlamlı olarak azalma olduğu görülmüştür. Preparat özelinde bakıldığında ise lansoprazolde daha fazla olmak üzere lansoprazol ve pantoprazol kullanan hastalarda NLR’nin anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır. Rabeprozol kullananlarda NLR değerindeki düşüş anlamlı olmamıştır.

Önemli bir akut faz reaktanı olan CRP’nin PPI kullanımında serum seviyesini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar arasında Landray ve arkadaşları, Simpson ve arkadaşları, Alkhalaylah ve arkadaşları CRP’nin PPI kullanımını süresince artmaya devam ettiğini saptamıştır (184–186). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak PPI kullanan hastalarda serum CRP düzeyleri tedavi öncesine göre 1. ve 6. ayda her 3 preparat grubunda da anlamlı düzeyde artmıştır.

Çalışmamızda değerlendiren diğer bir parametre serum ürik asit seviyesidir. Ürik asit seviyesi PPI kullanımında 1. ve 6. ayda anlamlı düzeyde düşmüştür. Preparata özel yapılan analizlerde ise sadece pantoprazol kullanımında farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde ürik asit seviyesinin PPI kullanımında düştüğü belirlenmiştir. PPI’lerin bu etkisi böbreklerde bulunan H⁺-K⁺-ATPaz üzerindeki inhibe edici etkilerine ya da kan hacminin düşmesine bağlanmaktadır (187).

Hastalar, ayrıca; dual antiplatelet ile birlikte PPI başladıktan 6 ay sonra gelişebilecek ek kardiyovasküler problemler açısından da değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye alınan 90 hastanın 8’inde ek kardiyovasküler problem meydana gelmiştir. Rabeprozol grubunda 3 hastada (1’inde AKS, 1’inde stent trombozu, 1’inde mortalite), Pantoprazol grubunda 4 hastada (1’inde mortalite, 3’ünde AKS) ve Lansoprazol grubunda 1 hastada (stent trombozu) ek kardiyovasküler problem gelişmiştir.

Literatüre baktığımızda; koroner anjiyoplasti sonrası klopidogrel ile PPI preperatlarının kullanımının istenmeyen kardiyovasküler yan etkilerinin incelendiği bir meta-analizde 2012-2016 yılları arasında yayınlanan 11 çalışma değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede klopidogrel ile PPI kombinasyonu kullanan kişilerde hala istenmeyen kardiyovasküler durumlar olan; miyokard infarktüsü ve stent trombozu açısından riskin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (188). Farklı bir çalışmada 4 randomize kontrollü çalışma ve 35 gözlemsel çalışma incelenmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, PPI kullanımının, genel mortalite, kardiyovasküler nedeni mortalite, miyokard infarktüsü ya da inme riskini arttırmadığı, gastrointestinal sistem kanama riskini ise azalttığı belirtilmiştir. Gözlemsel çalışmaların değerlendirmesinde ise, PPI grubunda genel mortalite riskinin 1,25 kat, kardiyovasküler mortalite riskinin 1,25 kat, miyokard infarktüsü riskinin 1,30 kat ve inme riskinin 1,60 kat arttığı ve gastrointestinal sistem kanama riskinin azalmadığı sonucuna ulaşılmıştır (189). Diğer bir çalışmada da akut koroner sendromlu ve perkutan koroner girişim ile tedavi edilen hastalarda 6 ay sonunda omeprazolun, istenmeyen kardiyovasküler etkileri arttırmadan gastrointestinal yan etkileri %1,2-2,7 oranında azalttığı gösterilmiştir (190). Bizim çalışmamızda da ek kardiyovasküler problemler gelişen hastalar olmuştur ve bu durumun en çok görüldüğü hasta grubunun pantoprazol grubu olduğu tespit edilmiştir. Ancak ek kardiyovasküler olay gelişen hasta sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran akut koroner sendrom tanılı ve ilk defa oral dual antiplatelet ile birlikte PPI tedavisi başlanan hastaların incelendiği bu çalışmaya toplam 90 hasta dahil edilmiştir.

- ✓ Hastaların çoğunluğu erkek (%77,8), yaş ortalaması 58,3, ortalama BKİ 28,1, çoğunluğu fazla kilolu ve obez kişilerden oluşmuştur (%80).
- ✓ En sık eşlik eden ilk 3 hastalık sırasıyla hipertansiyon (%50), diabetes mellitus (%24,4) ve hiperlipidemi (%22,2) olmuştur. Kişilerin %63,3'ü sigara kullanmıştır. Akut koroner sendromun öncül hastalıkları arasında yer alan bu hastalıklara sahip insanların hastalıklarının kontrol altında tutulması, bazı sağlıklı yaşam davranışlarının düzenli hale getirilmesi ile; düzenli fiziksel aktivite, yeterli ve dengeli beslenme, sigara içilmesinin azaltılması ve farkındalığının artırılması gibi eğitim ve müdahaleler AKS görülme riskini azaltacak çabalar arasında yer almalıdır.
- ✓ PPI preparatı olarak 31 (%34,4) rabeprazol, 30 (%33,3) lansoprazol, 29 (%32,2) pantoprazol başlanmıştır.
- ✓ Kişilerin dual antiplatelet ile birlikte PPI başlanmadan önce alınan kan değerlerinden HDL ve PLR hariç bütün kan değerleri (Glukoz, Total Kolesterol, Trigliserid, LDL, HDL, NLR, Platelet, ADMA, Kopeptin, Troponin, Kütle CK-MB, CRP, Ürik Asit) 1 ay sonraki kan değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p<0,05$). Platelet ve ADMA anlamlı düzeyde artarken, diğer değerler anlamlı düzeyde azalmıştır. 6. ay kan değerleri değerlendirildiğinde ise NLR, CRP ve troponinin anlamlı düzeyde azalmaya, ADMA'nın anlamlı düzeyde artmaya devam ettiği, PLT seviyesinin 1. ay aksine anlamlı düzeyde azaldığı, kopeptinin de 1. ayın aksine anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. PPI'lerin kullanımında bu değişimler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu değişimlere göre pantoprazol; başlangıç ve 1 ay sonraki ADMA ve kopeptin düzeyleri karşılaştırıldığında, ADMA değerini anlamlı düzeyde arttırmaması ve kopeptin düzeyini anlamlı düzeyde azaltması nedeniyle dual antiplatelet tedavi başlanan akut sendromlu

olgularda akut dönemde ilk seçenek olarak kullanılabilir. Ayrıca bu olgularda başlangıç ve 1 ay sonraki troponin ve kütle CK-MB değerleri karşılaştırıldığında PPI kullanımının troponin ve kütle CK-MB değerlerinin anlamlı düzeyde azalmasına engel olmadığı, bu açıdan kardiyovasküler riski artırmadığı dikkate alınmalıdır. Pantoprazol kullanımı sonrasında 6. ayda ise 1. ayda görülen bu değişimler etkisini kaybetmiş, ADMA anlamlı olarak artmış, kopeptin de pantoprazol ile birlikte diğer iki preparat kullanımında da anlamlı düzeyde artmıştır.

- ✓ Tedaviye eklenen PPI çeşidine göre kan değerlerinin tedavi başladıktan 1 ay sonraki değişimi incelendiğinde Total Kolesterol, LDL, Troponin, CRP ve Kütle CK-MB değerlerinin her üç preparat kullanımında da anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür.
- ✓ Preparata spesifik anlamlı farklılıklar incelendiğinde 1. ayda rabeprazol kullananlarda glukoz değeri azalmış, platelet değeri artmış, lansoprazol kullananlarda glukoz, trigliserid ve NLR azalmış, ADMA değeri artmış, pantoprazol kullananlarda NLR ve kopeptin düzeyi anlamlı olarak azalmıştır. Diğer preparatlarda bu değerlerdeki değişimler anlamlı olmamıştır. 6. ay değerlendirmesinde ise pantoprazol kullanımında glukoz seviyesinde herhangi bir değişim olmamış, rabeprazol kullananlarda total kolesterol ve LDL anlamlı düzeyde düşmeye devam etmiş, lansoprazol kullananlarda HDL anlamlı düzeyde artmış, her 3 preparatta da ADMA ve kopeptin anlamlı düzeyde artmış, troponin değerindeki düşüş devam etmiştir.

Çalışmamızda PPI kullanımının birçok parametrede değişime neden olduğu saptanmış, literatürde farklı sonuçlar olmakla beraber PPI kullanımı ile kan değerlerinde meydana gelen çeşitli değişimler rapor edilmiştir. Bu çalışmanın bulguları ışığında preparata özgü olarak kan değerlerindeki değişim daha detaylı incelenmelidir. Daha kapsamlı çalışmaların yapılması AKS hastalarında dual antiplatelet ile PPI preparatlarının başlanması farklı inflamatuvar etkilerinin aydınlatılmasında faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2551–67.
2. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics 2003 Update*. Dallas, Tex: American Heart Association 2002.
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factor: global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on pract. *Circulation*. 2000 Sep;102(10):1193–209.
5. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. <http://tekharf.org/2009.html>.
6. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
7. Green GB, Hill PM. Cardiovascular disease: Approach to chest pain and possible myocardial ischemia. In; Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 7th ed. North Carolina: McGraw-Hill 2010; 341–51.
8. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture; Mechanisms Leading to Myocardial Infarction: Insights from Studies of Vascular Biology. *Circulation* 1994; 90; 2126-469.
9. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-20.
10. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach Set al. 2013 ESC Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2014, Suppl. 4: 73-134.

11. Amit Kumar and Christopher P. Cannon. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(10):917-938.
12. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation* 95 (2015) 264–277.
13. Werf FV, Bax J, Betriu A et al. Israrcı ST-Segment Yükselmesi Bulunan Hastalarda Akut Miyokard Enfarktüsü Tedavisi. *European Heart Journal* (2008) 29, 2909-2945 *Türk Kardiyol Dern Arşt Suppl* 1, 2009:1-36.
14. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European. *Eur Heart J.* 2018 Jan;39(3):213–60.
15. Buja LM, Willerson JT. Role of inflammation in coronary plaque disruption. *Circulation.* 1994;89(1):503-5.
16. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417–24.
17. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2007 Apr;115(13):e356-75.
18. Balta S, Demirkol S, Celik T, Kucuk U, Unlu M, Arslan Z et al. Association between coronary artery ectasia and neutrophil–lymphocyte ratio. *Angiology* 2013; 64 (8): 627-32.
19. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S, et al. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay: implications for clinical practice. *Heart.* 1997 Dec; 78(6):594–7.
20. Khan SQ, Dhillon OS, O’Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation.* 2007 Apr;115(16):2103–10.

21. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GYH, Verheugt FWA, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(23):1708–13, 1713a–1713b.
22. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010 Nov;363(20):1909–17.
23. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, Biscaglia S, Campo G, Esposito G, et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial. *Am Heart J*. 2016 Apr;174:95–102.
24. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation* 2012;125:375–380.
25. Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, Trower NK, Kottke TE. Proton pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;2:13–19.
26. Hansson G.K.: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 2005 352;1685–1695.
27. Libby P, Braunwald E. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, Pa.; Edinburgh: Saunders Elsevier 2008.
28. EM Kurowska. Nitric Oxide Therapies in Vascular Diseases. *Current Pharmaceutical Design*. 2002;8:155- 156.
29. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-75.
30. Libby P. Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 420 (2002); 868–874.
31. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333–366.

32. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Jan;105(3):297–303.
33. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001 Sep;16(5):285–92.
34. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol*. 2002 Dec;15(6):439–46.
35. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-366. 39. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*.1995;91(11):2844.
36. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In:Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*, 2004. 1123-1139.
37. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*. 1994 Mar;89(3):975–90.
38. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97;1195-1206.
39. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177–1189.
40. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(13):1598–660.

41. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation *European Heart Journal* (2012)33, 2569–2619.
42. Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2011, Suppl 3.
43. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002;144:1012–1017.
44. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998;31:3-11.
45. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5:365-73.
46. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974–980.
47. ESC Miyokardiyal Revaskularizasyon Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2010, Suppl 3.
48. Akut Koroner Sendrom. Ed. Ali Oto, Lale Tokgözoğlu, Erdoğan İlkay, Kudret Aytemir. *Erkem Tıbbi Yayıncılık*, 2009.
49. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise th. *Circulation*. 2007 Aug;116(7):e148-304.
50. Satar.S. *Acilde Kardiyoloji*. 2016;8.(Akut Koroner Sendrom):148.

51. 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Fo. *Circulation*. 2012 Aug;126(7):875–910.
52. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* (London, England). 2010 Oct;376(9748):1233–43.
53. Nikolaou NI, Arntz H-R, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:264–77.
54. Aksoy H, Aytemir K. Yaşlıda Akut Koroner Sendroma Yaklaşım. *Akad Geriatri* 2009; 1: 98-106.
55. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
56. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
57. Yalçın R. Akut koroner sendrom tedavisinde oral antitrombosit tedavi. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2013;41 Suppl 1:4-1.
58. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J*. 2006;27(5):519-26.
59. Squibb. B-M. Warfarin (Coumadin) package insert. Princeton NJ; 1954.

60. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2781–9.
61. Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it “ok” to discontinue? *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(1):77-84.
62. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan;127(4):e362-425.
63. Reeves G, C-reactive protein. *Aust Prescr* 2007;30:74–6.
64. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487-90.
65. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005;117:104-11.
66. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 857-863.
67. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5-14.
68. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 993-996.
69. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002; 20: 361-365.
70. Aydın İ, Ağılı M, Kurt YG, Çaycı T, Taş A, Honca T, et al. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg* 2015;57: 414-418.
71. Guyton AC. (1991). *Hemoastasis and blood coagulation* 2nd ed. Philadelphia: Textbook of medical physiology. 390-7.

72. Elzey BD, Tian J, Jensen RJ, Swanson AK, Lees JR, Lentz SR, Ratliff TL. (2003). Platelet-mediated modulation of adaptive immunity: a communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity*, 19(1), 9-19.
73. Flad H D, ve Brandt E. (2010). Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67(14), 2363-2386.
74. Davi G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation*. 1997;
75. Karakoyun S, Gürsoy MO, Akgün T, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio may predict in-hospital mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Herz*. 2015; 40:716-21.
76. Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7:40426.
77. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339(8793):572-5.
78. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(8):1983-92.
79. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. [Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis]. *Journal of cardiology*. 1999;33(2):105-6.
80. Gornik HL, Creager MA. Arginine and endothelial and vascular health. *The Journal of nutrition*. 2004;134(10 Suppl):2880S-7S; discussion 95S.
81. Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(7):1796-804.
82. Achan V, Ho HK, Heeschen C, Stuehlinger M, Jang JJ, Kimoto M, et al. ADMA regulates angiogenesis: genetic and metabolic evidence. *Vascular medicine*. 2005;10(1):7-14.

83. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Jama*. 2002;287(11):1420-6.
84. Schrier RW, Abraham WT: hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-85.
85. Dunser MW, Wenzel V, Mayr AJ et al. Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin. *Drugs* 63:237-56.
86. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:671-94.
87. Singh GR. The physiology and emerging roles of antidiuretic hormone. *Int J Clin Pract* 2002;56:777-82.
88. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I Isolation and characterization. *Eur J Biochem* 1972;28:334-9.
89. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 2004;43:191-203.
90. Gu YL, Voors AA, Zijlstra F, Hillege HL, Struck J, Masson S, et al. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2011 Dec;100(12):1069-76.
91. Ray P, Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C, Reichlin T, Twerenbold R, Claessens Y-E, et al. Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. *Am J Emerg Med*. 2012 Mar;30(3):440-8.
92. von Haehling S, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Hartmann O, Doehner W, Stellos K, et al. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2012 Dec;162(1):27-32.
93. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun;54(1):60-8.

94. Meune C, Zuily S, Wahbi K, Claessens Y-E, Weber S, Chenevier-Gobeaux C. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A pilot study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011 Jan;104(1):4–10.
95. Lotze U, Lemm, Heyer, Mueller. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital. *Vasc Health Risk Manag.* 2011 Aug;509.
96. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, et al. Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May;55(19):2096–106.
97. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Struck J, Adlbrecht C, Gouya G, et al. Prognostic Value of Emerging Neurohormones in Chronic Heart Failure during Optimization of Heart Failure-Specific Therapy. *Clin Chem.* 2010 Jan;56(1):121–6.
98. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul;52(4):266–72.
99. Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SGK, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:123–9.
100. Nigro N, Müller B, Morgenthaler NG, Fluri F, Schuetz P, Neidert S, et al. The use of copeptin, the stable peptide of the vasopressin precursor, in the differential diagnosis of sodium imbalance in patients with acute diseases. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13.
101. Jochberger S, Dörler J, Luckner G, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2009;37:476- 82.
102. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2008;12(1):R11.

103. Boeck L, Eggimann P, Smyrniotis N, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. The Sequential Organ Failure Assessment score and copeptin for predicting survival in ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2012;27:523.
104. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007;37:145–52.
105. Potocki M, Breidthardt T, Mueller A, Reichlin T, Socrates T, Arenja N, et al. Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea. *Crit Care* 2010;14:R213.
106. Torgersen C, Luckner G, Morgenthaler NG, Jochberger S, Schmittinger CA, Wenzel V, et al. Plasma copeptin levels before and during exogenous arginine vasopressin infusion in patients with advanced vasodilatory shock. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:905-12.
107. Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KCS, Rutishauser J, Brabant GE, Müller B, Christ-Crain M. Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2640–3.
108. Meijer E, Bakker SJL, van der Jagt EJ, Navis G, de Jong PE, Struck J, Gansevoort RT. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:361–8.
109. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley THJ, Kullo IJ. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): A novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2558–64.
110. Enhörning S, Bankir L, Bouby N, Struck J, Hedblad B, Persson M, et al. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmö Diet and Cancer Study cardiovascular cohort. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:59.
111. Zweifel C, Katan M, Schuetz P, Siegemund M, Morgenthaler NG, Merlo A, et al. Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol* 2010;10:34.

112. Schaffalitzsky de Muckadell OM, Havelund T, Harling H, et al. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:320-327.
113. Bjorkman D. Endoscopic diagnosis and treatment of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. In: Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW (eds). *Textbook of Gastroenterology*, 5th ed. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2009:3018-3031.
114. Rockey DC. Gastrointestinal bleeding. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:255-299.
115. Fock KM, Ang TL, Bee LC, Lee EJD. Proton pump inhibitors: Do Differences in Pharmacokinetics Translate into Differences in Clinical Outcomes?. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (1).
116. Shin JM, Sachs G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *Gastroenterology* 2002; 123:1588-1597.
117. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:935-951.
118. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998; 129:1027-1030.
119. DeVault, KR, Castell, DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190.
120. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential Anti-inflammatory Effects of Proton Pump Inhibitors: A Review and Discussion of the Clinical Implications. *Dig Dis Sci* (2009) 54:2312–2317.
121. Lapenna D, de Gioia S, Ciofani G, Festi D, Cucurullo F. Antioxidant properties of omeprazole. *FEBS Lett.* 1996;382: 189–192.
122. Blandizzi C, Fornai M, Colucci R, et al. Lansoprazole prevents experimental gastric injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs through a reduction of mucosal oxidative damage. *World J Gastroenterol.* 2005;11:4052–4060.

123. Simon WA, Sturm E, Hartmann HJ, Weser U. Hydroxyl radical scavenging reactivity of proton pump inhibitors. *Biochem Pharmacol*. 2006;71:1337–1341.
124. Biswas K, Bandyopadhyay U, Chattopadhyay I, Varadaraj A, Ali E, Banerjee RK. A novel antioxidant and antiapoptotic role of omeprazole to block gastric ulcer through scavenging of hydroxyl radical. *J Biol Chem*. 2003;278:10993–11001.
125. Pastoris O, Verri M, Boschi F, et al. Effects of esomeprazole on glutathione levels and mitochondrial oxidative phosphorylation in the gastric mucosa of rats treated with indomethacin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008;378:421–429.
126. Blandizzi C, Natale G, Gherardi G, et al. Acid-independent gastroprotective effects of lansoprazole in experimental mucosal injury. *Dig Dis Sci*. 1999;44:2039–2050.
127. Becker JC, Grosser N, Waltke C, et al. Beyond gastric acid reduction: proton pump inhibitors induce heme oxygenase-1 in gastric and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345:1014–1021.
128. Wandall JH. Effects of omeprazole on neutrophil chemotaxis, super oxide production, degranulation, and translocation of cytochrome b-245. *Gut*. 1992;33:617–621.
129. Suzuki M, Nakamura M, Mori M, Miura S, Tsuchiya M, Ishil H. Lansoprazole inhibits oxygen-derived free radical production from neutrophils activated by *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20(Suppl 2):S93–S96.
130. Suzuki M, Mori M, Miura S, et al. Omeprazole attenuates oxygen-derived free radical production from human neutrophils. *Free Radic Biol Med*. 1996;21:727–731.
131. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxböck F, Graninger W. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med*. 2002;30:1118–1122.
132. Agastya G, West BC, Callahan JM. Omeprazole inhibits phagocytosis and acidification of phagolysosomes of normal human neutrophils in vitro. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2000;22: 357–372.
133. Handa O, Yoshida N, Fujita N, et al. Molecular mechanisms involved in anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors. *Inflamm Res*. 2006;55:476–480.

134. Yoshida N, Yoshikawa T, Tanaka Y, et al. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors—inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(Suppl 1):74–81.
135. Ohara T, Arakawa T. Lansoprazole decreases peripheral blood monocytes and intercellular adhesion molecule-1-positive mononuclear cells. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1710–1715.
136. Martins de Oliveira R, Antunes E, Pedrazzoli J Jr, Gambero A. The inhibitory effects of H⁺ K⁺ ATPase inhibitors on human neutrophils in vitro: restoration by a K⁺ ionophore. *Inflamm Res.* 2007;56:105–111.
137. Smith WB, Gamble JR, Clark-Lewis I, Vadas MA. Interleukin-8 induces neutrophil transendothelial migration. *Immunology.* 1991;72:65–72.
138. Kuroda M, Yoshida N, Ichikawa H, et al. Lansoprazole, a proton pump inhibitor, reduces the severity of indomethacin-induced rat enteritis. *Int J Mol Med.* 2006;17:89–93.
139. Sasaki T, Yamaya M, Yasuda H, et al. The proton pump inhibitor lansoprazole inhibits rhinovirus infection in cultured human tra-cheal epithelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2005;509(2–3):201–210.
140. Vesper BJ, Jawdi A, Altman KW, Haines GKIII, Tao L, Radosevich JA. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota. *Curr Drug Metab.* 2009;10:84–89.
141. Monk BC, Mason AB, Abramochkin G, Haber JE, Seto-Young D, Perlin DS. The yeast plasma membrane proton pumping ATPase is a viable antifungal target. I. Effects of the cysteine-modifying reagent omeprazole. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1239:81–90.
142. Nakao M, Malfertheiner P. Growth inhibitory and bactericidal activities of lansoprazole compared with those of omeprazole and pantoprazole against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 1998;3: 21–27.
143. Türkiye Sağlık Araştırması, 2016. [Internet] <http://www.tuik.gov.tr/HbPrint.do?id=24573>. Erişim: 4.10.18.

144. TEKHARF 2017; Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. Prof. Dr. Altan Onat, Doç. Dr. Günay Can, Prof. Dr. Hüsniye Yüksel, Prof. Dr. Evin Ademoğlu, Doç. Ayşem Kaya, Yard. Doç. Dr. Servet ALTAY. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. 2017, İstanbul.
145. Gomar FS, Quilis CP, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary Syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4(13):256.
146. Barkas F, Elifas M, Rizos CV; Klouras E, Kostapranos MS, Liberoulos E. Proton pump inhibitors and statins: a possible interaction that favors low-density lipoprotein cholesterol reduction?. *Hippokratia* 2015; 19 (4): 332-337.
147. Cronican AA, Fitz NF, Pham T, Fogg A, Kifer B, Koldamova R, et al. Proton pump inhibitor lansoprazole is a nuclear liver X receptor agonist. *Biochem Pharmacol.* 2010; 79: 1310-1316.
148. Namazi MR, Sharifian M. The potential anti-xanthoma and antiatherosclerotic effects of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2008; 33: 579-580.
149. Kanbay M, Gür G, Yücel M, Yılmaz U, Boyacıoğlu S. Does eradication of *Helicobacter pylori* infection help normalize serum lipid and CRP levels? *Dig Dis Sci.* 2005; 50: 1228-1231.
150. Quinet EM, Basso MD, Halpern AR, Yates DW, Steffan RJ, Clerin V, et al. LXR ligand lowers LDL cholesterol in primates, is lipid neutral in hamster, and reduces atherosclerosis in mouse. *J Lipid Res.* 2009; 50: 2358-2370.
151. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80: 565-581.
152. Zvyaga T, Chang SY, Chen C, Yang Z, Vuppugalla R, Hurley J, et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos.* 2012; 40: 1698-1711.
153. Pello Lázaro AM, Cristóbal C, Franco-Peláez JA, Tarín N, Aceña Á, Carda R, et al. Use of Proton-Pump Inhibitors Predicts Heart Failure and Death in Patients with Coronary Artery Disease. Bugiardini R, editor. *PLoS One.* 2017 Jan;12(1):e0169826.

154. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Mercado-Sesma AR, Álvarez-Carrillo R. Effect of pantoprazole on insulin secretion in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 108: e11-e13.
155. Mefford IN, Wade EU. Proton pump inhibitors as a treatment method for type II diabetes. *Med Hypotheses* 2009; 73: 29-32.
156. Boj-Carceller D, Bocos-Terraz P, Moreno-Vernis M, Sanz-Paris A, Trincado-Aznar P, Albero-Gamboa R. Are proton pump inhibitors a new antidiabetic drug? A cross sectional study. *World J Diabetes* 2011; 2: 217-220.
157. Barchetta I, Guglielmi C, Bertocchini L, Calella D, Manfrini S, Secchi C, Pozzilli P, Cavallo MG. Therapy with proton pump inhibitors in patients is independently associated with improved glycometabolic control. *Acta Diabetol.* 2015 Oct;52(5):873-80.
158. Hove KD, Brøns C, Færch K, Lund SS, Petersen JS, Karlsen AE, et al. Effects of 12 weeks' treatment with a proton pump inhibitor on insulin secretion, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: A randomised double-blind prospective placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2013;56(1):22–30.
159. Han N, Oh M, Park SM, Kim YJ, Lee EJ, Kim TK, Kim TN, Kwon MJ, Kim MK, Lee SH, Rhee BD, Park JH. The effect of proton pump inhibitors on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2015; 39: 24-28.
160. Singh PK, Hota D, Dutta P, Sachdeva N, Chakrabarti A, Srinivasan A, Singh I, Bhansali A. Pantoprazole improves glycemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E2105-E2108.
161. Ghebremariam YT, Cooke JP, Khan F, Thakker RN, Chang P, Shah NH, et al. Proton pump inhibitors and vascular function: A prospective cross-over pilot study. *Vasc Med.* 2015 Aug;20(4):309–16.
162. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, et al. Asymmetric Dimethylarginine and the Risk of Cardiovascular Events and Death in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ Res.* 2005 Sep;97(5).

163. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, et al. Asymmetrical Dimethylarginine Independently Predicts Total and Cardiovascular Mortality in Individuals with Angiographic Coronary Artery Disease (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Clin Chem*. 2006 Dec;53(2):273–83.
164. Wang Z, Tang WHW, Cho L, Brennan DM, Hazen SL. Targeted Metabolomic Evaluation of Arginine Methylation and Cardiovascular Risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Sep;29(9):1383–91.
165. Ho PM. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA*. 2009 Mar;301(9):937.
166. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu J V., et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Can Med Assoc J*. 2009 Mar;180(7):713–8.
167. Charlot M. Proton-Pump Inhibitors Are Associated With Increased Cardiovascular Risk Independent of Clopidogrel Use. *Ann Intern Med*. 2010 Sep;153(6):378.
168. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ*. 2011 May;342(may11 1):d2690–d2690.
169. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes With Clopidogrel and Ticagrelor. *Circulation*. 2012 Feb;125(8):978–86.
170. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: Meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013 Aug;167(3):965–74.
171. Shih C-J, Chen Y-T, Ou S-M, Li S-Y, Chen T-J, Wang S-J. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014 Nov;177(1):292–7.
172. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer S V., Marcus J, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. Guo Y, editor. *PLoS One*. 2015 Jun;10(6):e0124653.

173. Melloni C, Washam JB, Jones WS, Halim SA, Hasselblad V, Mayer SB, et al. Conflicting Results Between Randomized Trials and Observational Studies on the Impact of Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events When Coadministered With Dual Antiplatelet Therapy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Jan;8(1):47–55.
174. Kruszelnicka O, Świerszcz J, Bednarek J, Chyrchel B, Surdacki A, Nessler J. Asymmetric Dimethylarginine versus Proton Pump Inhibitors Usage in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Cross-Sectional Study. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr;17(4):454.
175. DELLES C, SCHNEIDER M, JOHN S, GEKLE M, SCHMIEDER R. Angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II AT1-receptor blockade reduce the levels of asymmetrical NG, NG-dimethylarginine in human essential hypertension1. *Am J Hypertens*. 2002 Jul;15(7):590–3.
176. Hetzel S, DeMets D, Schneider R, Borzak S, Schneider W, Serebruany V, et al. Aspirin Increases Nitric Oxide Formation in Chronic Stable Coronary Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013 May;18(3):217–21.
177. Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Mikhailidis DP, Rizzo M, Lip GYH, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on plasma asymmetric dimethylarginine concentrations. *Sci Rep*. 2015 Sep;5(1):9902.
178. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, Monzani V, Tubaro M, Volpe M, et al. Considerations for early acute myocardial infarction rule-out for emergency department chest pain patients: the case of copeptin. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Jan;50(2).
179. Alehagen U. Association of Copeptin and N-Terminal proBNP Concentrations With Risk of Cardiovascular Death in Older Patients With Symptoms of Heart Failure. *JAMA*. 2011 May;305(20):2088.
180. Masia M, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Hernandez I, Shum C, Gutierrez F. Midregional Pro-A-Type Natriuretic Peptide and Carboxy-Terminal Provasopressin May Predict Prognosis in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Chem*. 2007 Oct;53(12):2193–201.

181. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-Reactive Protein, and Procalcitonin as Prognostic Biomarkers in Acute Exacerbation of COPD. *Chest*. 2007 Apr;131(4):1058–67.
182. Salt Ö, Durukan P, Ozkan S, Saraymen R, Sen A, Yurci MA. Plasma copeptin levels in the patients with gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med*. 2017 Oct;35(10):1440–3.
183. Shikata T, Sasaki N, Ueda M, Kimura T, Itohara K, Sugahara M, et al. Use of Proton Pump Inhibitors Is Associated With Anemia in Cardiovascular Outpatients. *Circ J*. 2014;79(1):193–200.
184. Alkhalaylak AA, Hayajneh MM, Hijazeen SI, Alqhwii TA, Haddad ER, Abeeleh JA et al. Study The Overprescription Of Proton Pump Inhibitors And Their Relation With Recurrent Community Aquired Infections. *ESJ* February 2016:12-6.
185. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, Voss D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology*, 2006: 11(5):381-5.
186. Landray MJ, Ringrose T, Ferner RE, Arnold IR. Pyrexia, anaemia and acute renal failure secondary to omeprazole. *Postgrad MedY*, 1998: 74:416-422.
187. Wang SL, Jiang K, Chen X, Jiao GH, Wang BM. Acute gouty arthritis induced by proton pump inhibitors: Clinical characteristics and possible mechanisms. 2017. DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.852.
188. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty. *BMC Cardiovascular Disorders* (2017) 17:3.
189. Khan SU, Lone AN, Asad ZUA, Rahman H, Khan MS, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of proton pump inhibitors with dual antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019 Feb 10. pii: S1553-8389(19)30107-1.
190. Vaduganathan M, Cannon CP, Cryer BL, Liu Y, Hsieh WH, et al. Efficacy and Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial. *Am J Med*. 2016 Sep;129(9):1002-5.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 28/02/2018
TOPLANTI NO : 2018/05

KARARLAR :

- 5- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-51-28/02 Protokol no'lu "Dual Antiplatelet Tedavi Başlanan Akut Koroner Senkromlu Olgularda Eş Zamanlı Verilen Proton Pompa İnhibitörlerinin İnflamatuvar Belirteçler Üzerine Etkisi " konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı