



**T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM YAPILAN  
AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA  
KANAMA RİSKİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. AYKAN ÇELİK**

**TEZ DANIŞMANI  
UZM. DR. FATMA KAYAALTI ESİN  
DOÇ. DR. SADIK VOLKAN EMREN**

**İZMİR  
ŞUBAT – 2020**





**T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM YAPILAN  
AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA  
KANAMA RİSKİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. AYKAN ÇELİK**

**TEZ DANIŞMANI  
UZM. DR. FATMA KAYAALTI ESİN  
DOÇ. DR. SADIK VOLKAN EMREN**

**İZMİR  
ŞUBAT – 2020**

*Zamansız kaybettiğim babamın anısına...*

Öncelikle bu çalışmanın olgunlaşması ve sizlere ulaşmasında büyük emek ve yardımları olan, ayrıca bana bilimsel çalışmalarında öncülük ve yol göstericim olan, desteklerini hiç esirgemeyen Doç. Dr. Tuncay KIRIŞ'a özellikle teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık süresince de yardımlarını hiç eksik etmeyen tez danışmanlarım Doç. Dr. Sadık Volkan EMREN ve Uzm. Dr. Fatma KAYAALTI ESİN'e desteklerinden dolayı minnettarım.

Engin bilgileri ile bu günlere gelmemde büyük emekleri olan başta Kardiyoloji A.D. Başkanımız Prof. Dr. Mehmet TOKAÇ olmak üzere Prof. Dr. Cem NAZLI, Prof. Dr. Mustafa KARACA, Doç. Dr. Nihan KAHYA EREN, Doç. Dr. Sadık Volkan EMREN ve Dr. Öğr. Üy. Emre ÖZDEMİR'e

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği mensubu olan ve asistanlık sürecimde desteklerini esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım Doç. Dr. Serdar BAYATA, Doç. Dr. Uğur KOCABAŞ, Doç. Dr. M. Ozan GÜRSOY, Doç. Dr. Selcen YAKAR TÜLÜCE, Uzm. Dr. Emel ÖZKAN, Uzm. Dr. Filiz AKYILDIZ AKÇAY, Uzm. Dr. Kadir DOLU'ya

Bir dönem birlikte çalışma fırsatı bulmaktan büyük mutluluk duyduğum, Uzm. Dr. Nursen POSTACI, Uzm. Dr. Erdinç ARIKAN ve Uzm. Dr. Sefa SARAÇ'a

Bu zorlu süreçte birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin hemşireleri ve yardımcı sağlık personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere ulaşmamda büyük emeği olan maddi manevi desteklerini esirgemeyen annem Türkan ÇELİK ve yakın vakitte zamansız kaybettiğim babam Nursal ÇELİK'e,

Zorlu asistanlık sürecimde yanımda bir an olsun desteğini esirgemeyen ve ikinci ailem olan annem Hacer YILDIRIM ve babam Hasan YILDIRIM'a,

Ve tüm bu zorlu süreçleri el ele omuz omuza yürüdüğümüz, iyi günde kötü günde birlikte olmaya ant içtiğimiz çok sevdiğim canım eşim Hande ÇELİK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Aykan ÇELİK**

**İzmir, Şubat 2020**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz ve Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	iii
Kısaltmalar.....	v
Şekiller listesi.....	vii
Tablolar listesi.....	viii
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Ateroskleroz.....	2
2.1.1. Ateroskleroz Alt Tipleri.....	3
2.1.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	5
2.1.2.1. Majör Risk Faktörleri.....	5
2.1.2.2. Yeni Tanımlanan Risk Faktörleri.....	6
2.2. Aterosklerotik Kalp Hastalığı.....	7
2.2.1. Kronik Koroner Sendromlar.....	8
2.2.2. Akut Koroner Sendromlar.....	9
2.2.2.1. ST Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü.....	11
2.2.2.2. ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokart Enfarktüsü ve Kararsız Anjina Pectoris.....	12
2.3. Antiplatelet Tedavi.....	13
2.3.1. Oral Antiplatelet Ajanların Farmakolojisi.....	14
2.3.1.1. Aspirin.....	18
2.3.1.2. P2Y <sub>12</sub> İnhibitörleri (Klopidogrel, Prasugrel, Tikagrelor).....	18
2.3.2. İkili Antiplatelet Tedavi.....	22
2.4. İkili Antiplatelet Tedavi Güvenliği ve Risk Sınıflandırmaları.....	24
3. Gereç ve Yöntem.....	28
3.1. Çalışma Dizaynı ve Çalışma Popülasyonu.....	28
3.2. Tanımlar.....	29
3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemi.....	32
4. Bulgular.....	33
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	33

4.2.	Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	38
4.3.	Hastaların Uzun Dönem Kanama, Mortalite ve Majör Kardiyak Olay Oranları.....	42
4.4.	Çalışmamız ile CardioCHUVI, PARIS, PRECISE – DAPT, Bern PCI, PLATO Kayıt Çalışmalarının Verilerinin Karşılaştırılması.....	46
5.	Tartışma ve Sonuç.....	48
6.	Kısıtlılıklar.....	52
	Türkçe Özet.....	53
	İngilizce Özet - Summary.....	54
	Kaynaklar.....	55



## KISALTMALAR

**ACUITY** : The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy

**ADP** : Adenozin – di – fosfat

**AKS** : Akut koroner sendrom

**ASA** : Asetilsalisilik asit

**BARC** : Bleeding Academic Research Consortium

**BERN PCI** : Patients undergoing PCI at Bern University Hospital

**CABG** : Koroner arter by – pass greftleme

**CardioCHUVI**: Registry of Patients Admitted by Acute Coronary Syndrome to University Hospital of Vigo

**COX** : Siklooksijenaz

**CRP** : C – reaktif protein

**CRUSADE** : Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines

**DAPT** : İkili antiplatelet tedavi – Dual Antiplatelet Therapy

**DES** : İlaç salınımlı stent

**EACTS** : European Association for Cardio – Thoracic Surgery – Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Birliği

**EF** : Ejeksiyon fraksiyonu

**EKG** : Elektrokardiyografi

**ESC** : European Society of Cardiology – Avrupa Kardiyoloji Derneği

**EVENT** : Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events

**GP** : Glikoprotein

**HDL** : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

**HORIZONS – AMI** : Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction

**hs-Tn** : Yüksek hassasiyetli troponin

**IL** : İnterlökin

**KAH** : Koroner arter hastalığı

**KKS** : Kronik koroner sendrom

**KKY** : Konjestif kalp yetmezliği

**KY** : Kalp yetersizliği

**LBBB** : Sol dal bloğu

**LDL** : Düşük yoğunluklu lipoprotein

**LV** : Sol ventrikül

**LVEF** : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

**M.Ö.** : Milattan önce

**M.S.** : Milattan sonra

**MACCE** : Majör advers kardiyak ve serebrovasküler olaylar

**ME** : Miyokart enfarktüsü

**NSTEMI** : ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü

**P.O.** : Peroral

**PAR** : Proteazla aktive edilen reseptör

**PARIS** : Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients

**PKG** : Perkütan koroner girişim

**PLATO** : Platelet inhibition and patient Outcomes

**PPİ** : Proton pompa inhibitörü

**PRECISE – DAPT** : Predicting bleeding complications in patients undergoing stent



implantation and subsequent dual anti platelet therapy

**PROTECT** : The Patient-Related Outcomes With Endeavor vs Cypher Stenting

**S.C.** : Subkutan

**STEMI** : ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü

**TNF- $\alpha$**  : Tümör nekrozis faktör alfa

**USAP** : Kararsız anjina pektoris

**VF** : Ventriküler fibrilasyon



## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Resim 1** – Sagittal (A) ve sagittal oblik (B) 3 boyutlu hacimsel işlenmiş bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

**Resim 2** – Kronik koroner sendromun doğal seyri.

**Resim 3** – Miyokart enfarktüsü tip 1.

**Resim 4** – Miyokart enfarktüsü tip 2.

**Resim 5** – Aterosklerotik plak rüptür bölgesinde oklüziv arteriyel trombus.

**Resim 6** – Araşidonik asitten prostoglandin üretimi ve fizyolojik etkileri.

**Resim 7** – Trombosit aktivasyon yolları ve çeşitli ilaçların bu yollar üzerine etkileri.

**Resim 8** – Trombosit aktivasyonunda agonistler, reseptörler ve efektör sistemler.

**Resim 9** – Antiplatelet tedavi tarihçesi.

**Resim 10** - P2Y<sub>12</sub> inhibitörlerinin etki mekanizmaları.

**Resim 11** – Koroner arter hastalığı olanlar için ikili antiplatelet kullanım önerileri.

**Resim 12** – Hasta başı uygulama için PRECISE – DAPT cetveli.

**Resim 13** – PRECISE – DAPT internet hesaplama aracı.

**Grafik 1** – PRECISE DAPT skoru için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi.

**Grafik 2** – PRECISE DAPT skoru  $\geq 25$  olan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı.

**Grafik 3** – PRECISE DAPT skoru  $\geq 25$  olan hastaların, tüm hastalar ve cinsiyetlere göre dağılımları.

**Grafik 4** – Hg değerinin tüm hastalarda ve cinsiyetlere göre dağılımı.

**Grafik 5** – PRECISE DAPT skorunun tüm hastalarda ve cinsiyetlere göre dağılımı.

**Grafik 6** – PRECISE DAPT skoruna göre Hg değerlerinin dağılımı.

**Grafik 7** – PRECISE DAPT skoruna göre GFR değerlerinin dağılımı.

**Grafik 8** – Hastalarda görülen kanamaların dağılımları.

## TABLULAR LİSTESİ

- Tablo 1** – Farklı aterosklerotik lezyon türlerini tanımlamak için kullanılan terimler.
- Tablo 2** – Türkiye’de 2018 yılı için yaş gruplarına göre ölüm nedenlerinin dağılımı.
- Tablo 3** – Killip Sınıflaması, 30 günlük mortalite.
- Tablo 4** – P2Y<sub>12</sub> grup ilaçların özellikleri.
- Tablo 5** – İkili antiplatelet tedavi süresi için kullanılan skor sistemlerinin karşılaştırması.
- Tablo 6** – Hastaların demografik özellikleri.
- Tablo 7** – Cinsiyete göre hastaların demografik özellikleri.
- Tablo 8** – PRECISE DAPT skoruna göre hastaların demografik verileri.
- Tablo 9** – Hastaların laboratuvar verileri.
- Tablo 10** – Cinsiyete göre hastaların laboratuvar verileri.
- Tablo 11** – PRECISE DAPT skoruna göre hastaların laboratuvar verileri.
- Tablo 12** – Hastaların uzun dönem kanama, mortalite ve majör kardiyak olay oranları.
- Tablo 13** – Cinsiyete göre hastaların uzun dönem kanama, mortalite ve majör kardiyak olay oranları.
- Tablo 14** – PRECISE DAPT skoruna göre hastaların uzun dönem kanama, mortalite ve majör kardiyak olay oranları.
- Tablo 15** – Çalışmamız ile CardioCHUVI, PARIS kayıtları ve PRECISE – DAPT Skorunun klinik karakteristiklerinin karşılaştırılması.
- Tablo 16** – Çalışmamız ile BERN PCI ve PLATO kayıt çalışmalarının klinik karakteristiklerinin karşılaştırılması.

## 1. GİRİŞ

İkili antiplatelet tedavi halen perkütan koroner girişim (PKG) yapılmış hastalar için standart tedavidir. Hastanın kabul tanısı, ikili antiplatelet kullanım süresi için ana etkindir. Akut koroner sendrom ile başvuru, standart öneri olarak hastanın bir yıl süre ile ikili antiplatelet kullanımını gerektirse de yüksek kanama riskli hastalarda bu standart yaklaşımın geçerli olup olmadığı tartışma konusudur(1, 2).

2017 yılında ESC (European Society of Cardiology – Avrupa Kardiyoloji Derneği) ve EACTS (European Association for Cardio – Thoracic Surgery – Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Birliği) iş birliği ile oluşturulan ikili antiplatelet kullanımı üzerine odaklanılmış güncellemede, ikili antiplatelet tedavi süresini belirlemek amacıyla risk skorlamalarının kullanımının düşünülebileceğini belirtilmiştir(3). 2017 yılında ortaya çıkan çalışma ve skorlama sistemi olan PRECISE – DAPT (Predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy) skorlaması yine bu güncellemede ön planda önerilen skorlama sistemi olup hastaların taburculuk sonrası hastane dışı kanama riskini ön görmeyi ve bu amaçla ikili antiplatelet kullanım süresine karar vermeyi hedeflemiştir(4).

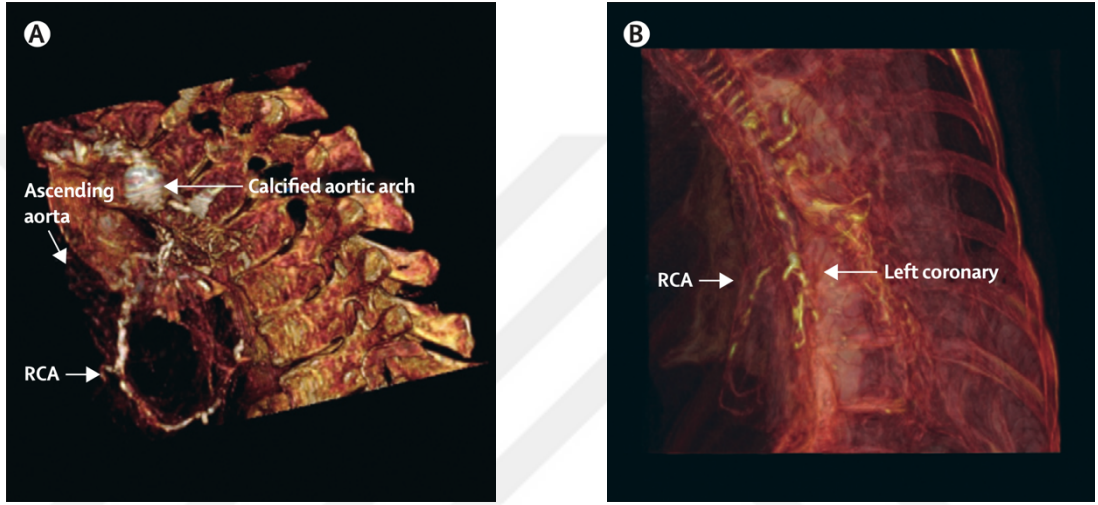
Hastaların ikili antiplatelet kullanım süresinin artması ile kanama riski artış gösterirken sürenin kısılması ile iskemik risk artış göstermektedir. Bundan dolayı hastanın ikili antiplatelet kullanım süresi prognoza direkt olarak etki etmektedir(5).

Çalışmamızda kliniğimize akut koroner sendrom ile başvuran ve ikili antiplatelet tedavi alan hastaların uzun dönem kanama riskinin belirlenmesi hedeflenmektedir. Elde edilen sonuçlar ile böylelikle akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda ikili antiplatelet tedavinin en uygun süre ve tipini belirlemek ve uzun dönem takip tedavide buna yönelik değişikliklerin yapılması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ateroskleroz

Antibiyoterapinin başlangıcı ve etkin aşılama ile birlikte bulaşıcı hastalıklara bağlı mortalitenin hızla azalması ve ortalama yaşam süresinin artmasıyla birlikte ateroskleroz epidemik bir hastalık halini almıştır(6). 4000 yıl önce antik Mısır ve antik Peru'da yaşamış olan insanların mumyalarında dahi izlerinin gözlemlendiği önemli bir geçmişe sahip hastalıktır (Resim 1)(7).



**Resim 1** – Sagittal (A) ve sagittal oblik (B) 3 boyutlu hacimsel işlenmiş bilgisayarlı tomografi görüntüleri. (A) M.S. 19. yüzyılın sonlarına doğru yaşayan ve Aleut Adaları'nın Kagamil Adası'nda bulunan 47 – 51 yaş arası Unangan bir kadının mumyasındaki koroner kalsifikasyonlar. (B) M.Ö. 1580 – 1550 yılları arasında yaşayan ve günümüz Luksor yakınında bulunan 40 – 45 yaşlarında Mısırlı bir prens olan Ahmose-Meritamun'un mumyasındaki koroner kalsifikasyonlar (7).

RCA : Sağ koroner arter. M.S. : Milattan sonra. M.Ö. : Milattan önce

Artık arteriyel yapı düz bir borudan ziyade canlı bir organ olarak görülmektedir. Günümüzde ateroskleroz, lipid ve immün hücrelerinin rol oynadığı, lipid kaynaklı inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir(8). İlk aşama olarak düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) gibi lipid bileşiklerinin subendotelyal tutulmasına sebep olan endotelyal hücrelerin aktivasyonu, disfonksiyonu ve yapısal değişiklikler meydana gelerek aterosklerozun ilk aşamasını oluştururlar(9). Subendotelyal tutulan LDL partikülleri, oksijen radikalleri ve enzimler (miyeloperoksidaz ve lipooksijenazlar) tarafından modifikasyona tabi tutularak sonuç olarak modifiye

edilmiş LDL ve inflamatuvar süreci başlatan diğer lipid ürünleri ortaya çıkar(10). Hasarlanmaya yanıt olarak endotel aktive olur ve immün hücreler bu bölgede toplanırlar. İmmün hücrelerin subendotelyal aralığa sızması ardından lipid hücreleri alınarak, farklı immün alt hücre tiplerine farklılaşma meydana gelir ve aterosklerotik plaklar ortaya çıkar. Yağlı çizgilenme ve intimal ksantomlar olarak adlandırılan erken plaklar, kolesterol depolamış olan makrofajların ve az sayıda T-lenfosit hücrelerinin varlığı ile karakterize edilir(11). Bu plaklar klinik olarak sessiz olup zamanla kaybolabildiği gibi olgun lezyonlara da dönüşebilirler. Lipid birikiminin ve devamında immün hücre infiltrasyonunun artması ile plaklar büyür ve intimal kalınlaşma başlar. İmmün, endotelyal, düz kas hücreleri ve trombositler arasındaki immünolojik etkileşimler sonucu hücre dışı matriks proteinlerinin üretimi ve yeniden şekillenme ve degradasyonun da katkısıyla daha ileri bir plak formasyonu olan fibroz kapsüllü aterosklerotik plak gelişir(12). Bu plaklar nekrotik bir çekirdeğin etrafında gelişirler. İmmün hücre etkileşimleri tipik olarak bu plakların omuz bölgesinden gelişir ve bunun sonucunda hücre içi matriksi zayıflar ve plak içi hemorojilere sebep olabilir(13). Fibroz kapsül kalınlığı  $< 65 \mu\text{m}$  olan plakların rüptür olma ihtimalleri daha yüksektir(14).

Aterosklerotik lezyonun ilerlemesi genellikle tromboze olmasıyla karakterizedir. Histopatolojik olarak trombüs içeren plaklar trombüs oluşum sebeplerine göre sınıflandırılırlar; rüptüre, erozyone ve daha nadir olarak kalsifiye nodül(13). Plak trombozu; aterosklerotik plağın büyümesine ve/veya arterin tıkanması üzerine ortaya çıkan miyokart enfarktüsü, periferik arter hastalığı, intestinal iskemi ve inme gibi ciddi klinik sonuçlara yol açabilir.

### **2.1.1. Ateroskleroz alt tipleri**

Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi, aterosklerotik lezyonun histolojik olarak ilerlemesini temel alan bir sınıflama ortaya koymuştur (Tablo 1)(15).

*Tip 1* lezyon, ilk görülen lezyon olup minör lipid birikimi ile birlikte az miktarda makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Doğum sonrası bebeklerin %45'inde Tip 1 lezyon görülür. Erken çocukluk döneminde azalmakla birlikte 10 yaş sonrasında tekrar artmaya başlar.

*Tip 2* lezyon, daha fazla sayıda makrofaj köpük hücresi ihtiva eder. Yağlı çizgilenmeler şeklindedir. Yine az miktarda T-lenfosit, mast hücreleri ve lipit içeren düz kas hücreleri mevcuttur.

*Tip 3* lezyon, patolojik olarak aterosklerotik plak ya da aterom olarak adlandırılan ilk safhadır. Tip 2 lezyondan en önemli farkı ekstrasellüler lipit birikimleri mevcuttur. Klinik olarak hastalık göstergesi olduğu düşünülür.

*Tip 4* lezyon, artmış ekstrasellüler lipid miktarı ile hücre içermeyen kolesterol havuzundan oluşmuştur. Genellikle kresentrik şekildedir. Lümen açıklığının sağlanması için arterde yeniden yapılanma meydana gelir. Arterin dış kontürünün şeklini değiştirdiğinden anjiyografik olarak görüntülenemezler. Normal bir koroner anjiyogram sonrası gelişen arteriyel tıkanıklık geliştiğinde rüptüre tip 4 lezyonda oluşmuş trombus en muhtemel açıklamadır.

*Tip 5* lezyon, lipid çekirdek etrafını kaplayan fibröz doku artışı ile karakterizedir. Plak hacminin çoğunu oluşturan kollajen ana sorumlu olarak görülmektedir. Genellikle büyük olan tip 5 lezyonlar, arteriyel yeniden şekillenme ile geri döndürülemediğinden lüminal daralma meydana gelir. Genellikle anjiyografik olarak saptanabilir. Bu tip lezyonların daha fazla fibröz doku içermesine karşın, tip 4 lezyonlara göre rüptür olma olasılığı daha fazladır. Sebep olarak ise plakla intima arasındaki sınır bölgesinde ince bir fibröz doku tabakasının bulunması ve lüminal daralma ile doğrusal akıma daha fazla maruz kalması gösterilmektedir.

*Tip 6* lezyon, trombotik atıklar ile birlikte hemorojik vasıfta olan plaklardır. Temel sebep plak rüptürüdür. Subendotelyal erozyon ve ülserasyonlar da sık gözlenir. Akut miyokart enfarktüsü ve kararsız angina pectoris gibi klinik olaylardan sorumludur.

*Tip 7* ve *tip 8* lezyonlar, genellikle lipid içermeyen, kalsiyum birikimi (*Tip 7*) ile oluşmuş veya kollajen (*Tip 8*) birikimi ağırlıklı lezyonlardır. Lezyonların daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine daha hassas olduğu düşünülmektedir.

**Tablo 1** – Farklı aterosklerotik lezyon türlerini tanımlamak için kullanılan terimler.

	Histolojik sınıflama	Makroskopik sınıflama
<b>Tip 1 lezyon</b>	Başlangıç lezyonu	Erken lezyon
<b>Tip 2a lezyon</b>	İlerlemeye eğilimli tip 2 lezyon	Yağlı noktalanma / çizgilenme
<b>Tip 2b lezyon</b>	İlerlemeye dirençli tip 2 lezyon	
<b>Tip 3 lezyon</b>	Ara lezyon (preaterom)	
<b>Tip 4 lezyon</b>	Aterom	Ateromatöz plak
<b>Tip 5a lezyon</b>	Fibroaterom ( <i>Tip 5 lezyon</i> )	Fibrolipid plak, fibröz plak, plak
<b>Tip 5b lezyon</b>	Kalsifik lezyon ( <i>Tip 7 lezyon</i> )	Kalsifik plak, ileri lezyon
<b>Tip 5c lezyon</b>	Fibrotik lezyon ( <i>Tip 8 lezyon</i> )	Fibröz plak
<b>Tip 6 lezyon</b>	Yüzey hasarlı ve/veya hemorojik ve/veya trombotik birikimli lezyon	Komplike lezyon, komplike plak

### 2.1.2. Ateroskleroz risk faktörleri

Aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları tüm dünyada ölümün ilk sebepleri arasındadır(16). Ateroskleroza yatkınlık yaratan kimi etkenler modifiye edilebilir olsa da genetik gibi bazı etkenler değiştirilebilir ve/veya tedavi edilebilir değildir ayrıca klasik bilinen risk faktörlerinin yanında yeni bir takım risk faktörlerinin de ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir(17-19).

#### 2.1.2.1. Majör Risk Faktörleri

*Dislipidemi*; hiperkolesterolemi ateroskleroz patogenezindeki en önemli risk faktörlerinden birisidir. Özellikle yüksek LDL ve düşük HDL düzeyleri aterosklerotik kalp hastalığı riski açısından önemli yer tutar(20, 21).

*Hipertansiyon*; hipertansiyon da tıpkı dislipidemi gibi ateroskleroz ve iskemik kalp hastalıkları açısından çok önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyonun tam anlamıyla ateroskleroza nasıl yol açtığı bilinmese de bu konuda üç farklı teori ileri sürülmüştür(22). Lipid infiltrasyonu teorisi, trombojenik teori ve vasküler dinamik teori.



*Sigara*, hem damar duvarına direkt etkisi ile damar sertliğine ve hipertansiyona yol açmasıyla hem de doku oksijenasyonunun bozulması gibi birçok direkt ve indirekt etkisiyle yüksek risk yaratmaktadır. En önemli özelliği değiştirilebilir risk faktörlerinin başında gelmesidir(23).

*İnsülin direnci ve diyabetes mellitus*, oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış ateroskleroz, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli rol oynar(23). Diyabeti olan kişiler olmayan kişilere göre artmış kardiyovasküler hastalık riskine sahiptirler(24).

*Obezite*, tüm nedenlere bağlı ölümün bağımsız bir risk faktörü olmasının yanında oluşturduğu komorbiditelerle de artmış kardiyovasküler hastalık risk faktörüdür(25, 26).

*Azalmış fiziksel aktivite*, kan kolesterol düzeyleri üzerine etkisinin yanı sıra, hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi faktörler üzerinden de etki eder(27).

*İleri yaş*, erkeklerde 45 yaş sonrası, kadınlarda ise 55 yaş sonrası risk artar(23).

*Genetik ve aile öyküsü*, ailede erken yaşta ortaya çıkmış olan aterosklerotik hastalık, kişi için artmış risk faktörüdür(28).

#### **2.1.2.2. Yeni tanımlanan risk faktörleri**

*Artmış CRP ve inflamatuvar markerlar(TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-18)*, vücutta oluşan inflamasyon ile düzeylerinde artış olan bu markerlar artmış ateroskleroz ile ilişkili olabilir. Özellikle artmış CRP düzeyleri aterosklerotik plaklarda lipoprotein birikimini ve kompleman sistem aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Aterosklerozun ilk adımlarında aterosklerotik hasarın gelişmesine ve ilerlemesine yol açabilecek kompleman sisteminin aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir(29).

*Uyku apnesi*, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan çok sayıda proinflamatuvar ve protrombotik faktörlerin salınımında önemli rol oynar. Uyku apneli kişilerin endotel fonksiyonlarının bozulduğu ve asetilkolin uyarısında vazodilatör yanıtın azaldığı gösterilmiştir(30).

*Hiperhomosisteinemi*, plazmada metabolize olarak reaktif oksijen ürünleri oluşturarak endotel hasarına yol açar. İntima tabakasının kalınlaşması, burada bulunan

düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve lipid birikiminin artmasına neden olur. Ayrıca koagülasyon sistemine de etki ederek trombin oluşumunu hızlandırır(31).

## 2.2. Aterosklerotik Kalp Hastalığı

Göğüs ağrısı, acil servis başvurularının yaklaşık %10'undan fazlasını oluşturmakla birlikte, bu hastaların yaklaşık %10 – 15'i akut koroner sendrom hastasıdır(32, 33). 35 yaş üzerindeki yetişkinlerin yaklaşık 3'ünde 1'inde ölüm sebebi koroner arter hastalığı (KAH) ve yarattığı komorbiditelerdir(32, 34, 35). Ülkemiz için de tüm nedenli ölümlerin %38'i dolaşım sistemi hastalıklarına aittir (Tablo 2).

**Tablo 2** – Türkiye'de 2018 yılı için yaş gruplarına göre ölüm nedenlerinin dağılımı(36).

Ölüm nedeni	Yaş dağılımı				Toplam
	0 – 34	35 – 54	55 – 74	75 +	
Dolaşım sistemi hastalıkları	1,674	10,603	51,730	97,910	161,917 (%38)
Neoplazmlar	2,403	12,026	43,334	25,400	83,163 (%20)
Solunum sistemi hastalıkları	1,289	1,994	15,977	33,308	52,568 (%12)
Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları	1,785	854	3,249	14,878	20,766 (%5)
Endokrin, beslenme ve metabolizma ile ilgili hastalıklar	567	1,197	7,441	10,869	20,074 (%5)
Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler	6,455	4,483	3,854	3,616	18,408 (%4)
Diğer	16,812	4,764	16,327	26,265	64,168 (%15)
<b>Toplam</b>	<b>30,985</b>	<b>35,921</b>	<b>141,912</b>	<b>212,246</b>	<b>421,064 (%100)</b>

Koroner arter hastalığı, dinamik doğası gereği akut koroner sendromlar (AKS) veya kronik koroner sendromlar (KKS) olarak adlandırılan çeşitli klinik olaylarla sonuçlanır.



- v. Anjina ve şüpheli vazospastik veya mikrovasküler hastalığı olan hastalar,
- vi. Tarama esnasında KAH saptanan asemptomatik hastalar,

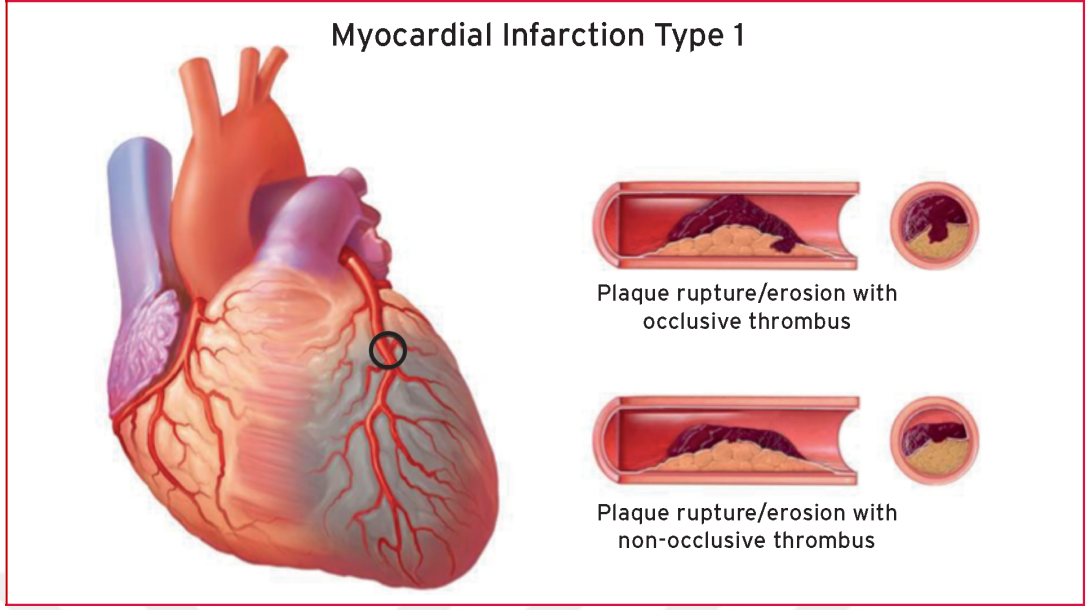
Tüm bunlar KKS olarak adlandırılıp zaman içerisinde hastalığın seyri ve sunum şekli değişebilir.

### 2.2.2. Akut Koroner Sendromlar

Akut koroner sendrom (AKS) terimi, akut miyokart iskemisi veya enfarktüsü tanısı konulan ya da şüphelenilen klinik durumu tanımlar. ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü (NSTEMI), kararsız anjina ve ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) olarak üç grupta incelenebilir.

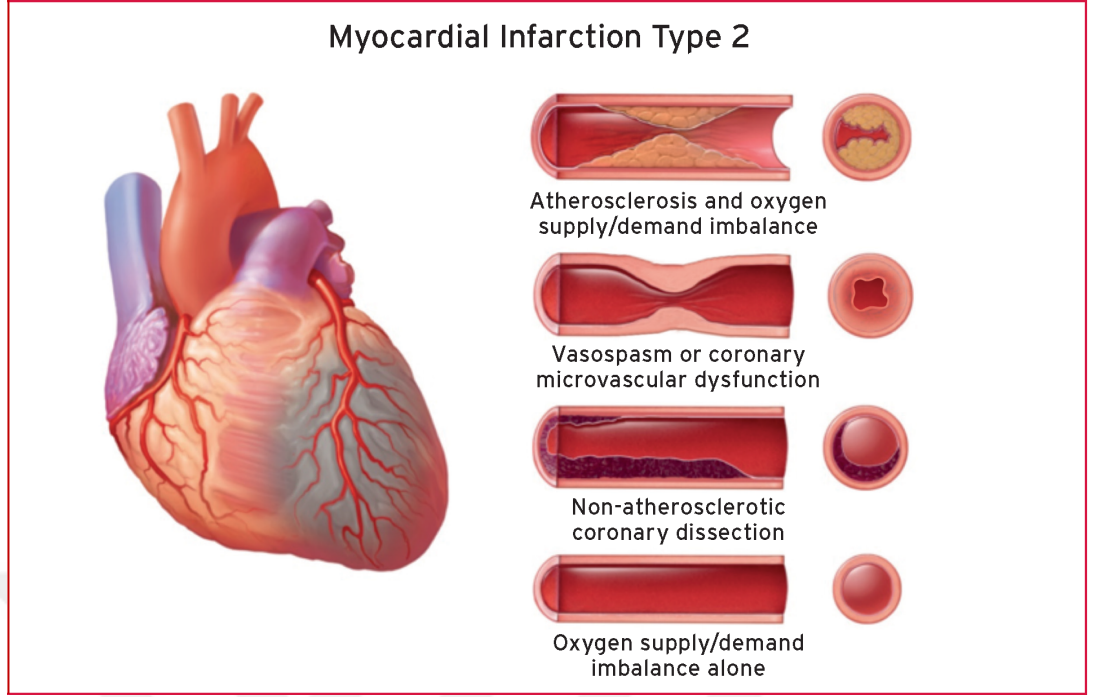
Miyokart enfarktüsü (ME) tanımı, akut miyokart iskemisine ilişkin kanıtların varlığında anormal kardiyak belirteçler ile saptanan akut miyokart hasarının varlığını ifade eder(38). ME, farklı tedavi stratejilerinin uygulanabildiği patolojik, klinik ve prognostik farklılıklara göre 5 ana gruba ayrılmıştır(38).

- i. *Miyokart enfarktüsü tip 1*; koroner arter hastalığından kaynaklanan ve aterosklerotik plak rüptürü veya erozyonu sonucu oluşan klinik tablodur (Resim 3).
- ii. *Miyokart enfarktüsü tip 2*; oksijen arz talep dengesizliğine bağlı oluşan miyokart iskemisine sekonder durumdur. Bu tablo, azalmış miyokart perfüzyonuna bağlı gelişebileceği gibi miyokardın artmış oksijen talebine bağlı da gelişebilir. Ayrıca vazospastik veya mikrovasküler koroner disfonksiyon ve aterosklerotik olmayan spontan koroner diseksiyon da bu başlık altında değerlendirilir (Resim 4).
- iii. *Miyokart enfarktüsü tip 3*; yeni iskemik elektrokardiyogram (EKG) değişikliği veya ventriküler fibrilasyonun (VF) eşlik ettiği fakat kardiyak biyobelirteç için kan örnekleri alınmadan gerçekleşmiş miyokart iskemisine bağlı gelişen kardiyak ölüm tablosudur.



**Resim 3** – Miyokart enfarktüsü tip 1(38).

- iv. *Miyokart enfarktüsü tip 4a*; ister koroner arter bypass greft (CABG) ister perkutan koroner girişim (PKG) olsun revaskülarizasyon işlemi esnasında geçici de olsa miyokart hasarı gerçekleşebilir. PKG sonrası işlem ilişkili ME gelişmiş ise *tip 4a* miyokart enfarktüsünden söz edilir. Tanı için kardiyak belirteç ve EKG değişimi değerlendirilir.
- v. *Miyokart enfarktüsü tip 4b*; tip 1 ME için geçerli kriterler kullanılarak anjiyografi ya da otopsiyle belgelenen stent/scaffold trombozu tablosudur.
- vi. *Miyokart enfarktüsü tip 4c*; stent içi restenoz ya da enfarkt alanında balon anjioplasti sonrasında restenozun meydana getirdiği klinik tablodur.
- vii. *Miyokart enfarktüsü tip 5*; CABG işlemi sonrası ilk 48 saat içerisinde görülen ME tablosudur.



**Resim 4** – Miyokart enfarktüsü tip 2(38).

### 2.2.2.1. ST Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü

Daha önce de bahsedildiği gibi akut miyokart enfarktüsü terimi, miyokart iskemisiyle uyumlu klinik bir durumda miyokart hasarının (kardiyak troponin değerlerinin en az birinde 99. persantil üst referans limitinin üstünde olması) gösterilmesi olarak değerlendirilir(38). Reperfüzyon tedavisi gibi acil tedavi gereken durumları belirlemek üzere hastanın göğüs ağrısı gibi semptomlarının yanında EKG’de ST segment elevasyonu gibi iskemi belirteçleri dikkate alınır. ST segment elevasyonu gözlenen bu hastaların birçoğu tip 1 miyokart enfarktüsü sınıfına girse de daha az sayıda diğer tiplerde de ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü gözlenebilmektedir(39).

Avrupa’da yapılmış en kapsamlı kayıt çalışmasına göre 2015 yılı için STEMI insidansı 100,000 hastada 58 olarak bulunmuştur(40). Diğer Avrupa ülkelerinde de benzer oranlar gözlenmektedir. Kardiyak acil durum olan STEMI erken tanı ve tedavi ile hastanın sonlanımı üzerine dramatik yanıtın alındığı önemli bir klinik durumdur.

Akut koroner sendromlar ve STEMI’nin klasik semptomu miyokardiyal iskemiyeye bağlı gelişen göğüs ağrısı veya göğüste rahatsızlık hissidir. Genellikle ağrı 15 – 20 dk’dan uzun olup istirahat ya da sublingual nitrat ile gerilemez. Tipik olarak

ağrı retrosternal yayılım gösterir, ayrıca boğaza, çeneye, kollara, skapula arasında veya epigastriyuma yayılabilir.

Tipik fizik muayene bulguları olmayıp hasta genel durumu itibariyle endişeli ve gergin görünümündedir. STEMI'nin türüne göre taşikardik ya da bradikardik, hipertansif ya da hipotansif olabilir. Oskültasyonda özellikle kalp yetersizliği ya da şok durumda olanlarda S3 ve S4 duyulabileceği gibi STEMI komplikasyonlarına bağlı üfürümler duyulabilir. Hastanın başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları özellikle 30 günlük mortaliteyi göstermesi açısından önemlidir. Bu amaçla geliştirilen Killip sınıflaması 30 günlük mortalite için %90'ın üzerinde bir prognostik bilgi verir(41).

**Tablo 3** – Killip Sınıflaması, 30 günlük mortalite(41).

Killip Sınıf	Özellik	Hasta (%)	Mortalite (%)
I	Kalp yetersizliği bulgusu yok, ral yok	85	5.1
II	Raller akciğer alanının > %50'sine kadar duyulabilir. S3 mevcut. Juguler venöz dolgunluk görülebilir.	13	13.6
III	Pulmoner ödem	1	32.2
IV	Kardiyojenik şok	1	57.8

Tanı için en önemli test EKG'dir. EKG'de iki veya daha fazla ilişkili derivasyonlarda 1 mm veya daha fazla ST segment yüksekliği görülmesi gereklidir. Ekokardiyografi özellikle klinik olarak arada kalınan hastaların değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. EKG'de sol dal bloğu (LBBB) olan hastalarda duvar hareket kusurunun araştırılması hekime tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca STEMI'ye bağlı gelişmiş mekanik komplikasyonların belirlenmesi için ekokardiyografi gereklidir. Hastaya yapılacak koroner anjiyografi ile de kesin tanı konularak gerekli invaziv tedavi seçenekleri uygulanabilir.

#### **2.2.2.2. ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokart Enfarktüsü ve Kararsız Anjina Pektoris**

Çeşitli özellikler akut koroner sendromları, kronik koroner sendromlardan ayırmaya yardımcı olur. Bunlar;

- i.* Semptomların istirahat ya da minimal eforla ani başlangıçlı olması ve tedavi edilmediği takdirde 10 dk'dan fazla sürmesi,
- ii.* Göğüste olan ciddi baskı, ağrı ve rahatsızlık hissi,
- iii.* Sıklaşan ve artan şiddette olan uykudan uyandıran ağrı.

12 derivasyonlu EKG ve kardiyak biyobelirteçler bu hastaların hangi tip akut koroner sendrom grubuna girdiğini belirlememize yardımcı olur. Tipik semptomları olan bu hastaların persistan ST segment elevasyonunun (>20 dk) olmaması ile birlikte artmış kardiyak biyobelirteç saptanması ile birlikte ST segment elevasyonu olmayan miyokart enfarktüsü (NSTEMI) tanısı konur. Seri biyobelirteç takibi ile negatif sonuçlar alınan hastalar ise kararsız anjina pectoris (USAP) olarak değerlendirilir ve daha iyi prognoz gösterirler(42).

Akut koroner sendromlar içerisinde STEMI oranı azalırken NSTEMI oranı artmaktadır. Bunun sebepleri arasında;

- i.* Aspirin, statin kullanımı, sigara bırakma gibi önleyici tedbirlerin artması,
- ii.* Daha fazla diyabet ve kronik böbrek hastalığı prevalansı ile birlikte düşük sigara içme oranıyla yaşlanan nüfus,
- iii.* Teşhisi USAP'tan NSTEMI'ye değiştiren ve miyokart nekrozu için daha yüksek hassasiyetle tanı imkânı veren troponin tahlilinin daha geniş kullanımı,

olduğu düşünülmektedir(43).

Hastaların değerlendirilmesinde tıpkı STEMI hastalarında olduğu gibi ağrının karakteristiği, hastanın hemodinamik durumu ve EKG değerlendirmesi önem arz etmektedir.

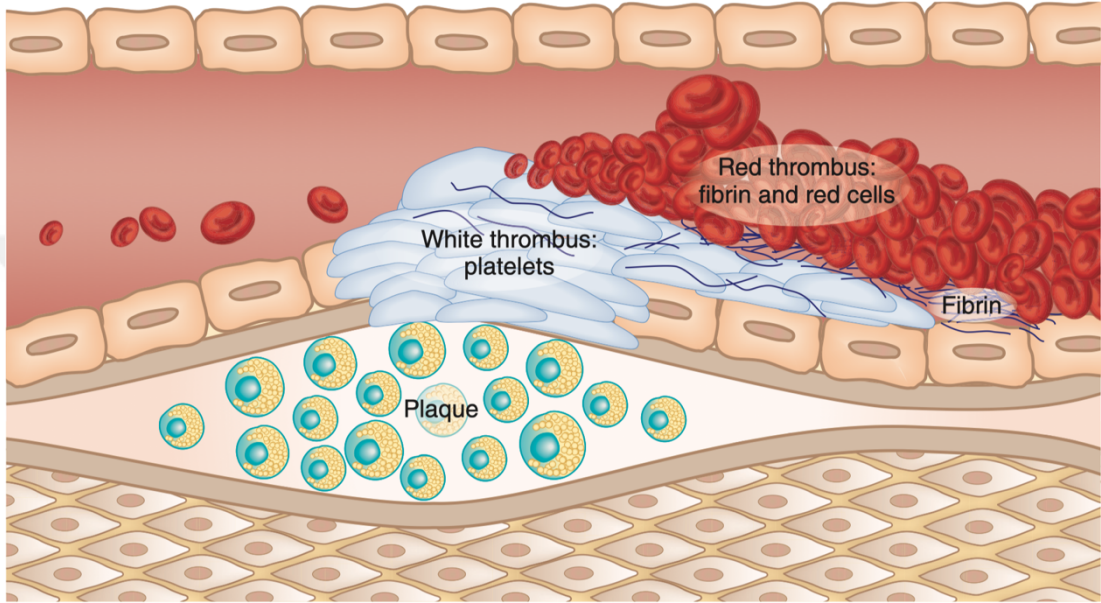
### **2.3. Antiplatelet Tedavi**

Aterosklerotik kalp hastalığı bulunan hastaların tedavisinin köşe taşı antiplatelet ajanlar oluşturmaktadır. Tedavi süresi ve biçimi hastalığın türü ve klinik sunumu ile değişebilse de antiplatelet ajanlar tedavinin değişmez elemanlarıdır.

Trombositler, koroner arter plak bozulması ardı erken evrede oluşan trombüs yanıtında önemli rol oynar. Fibrinoliz trombositleri aktive edebilir. Trombositten zengin trombüsler, fibrin ve eritrositten zengin trombüslere göre fibrinolize daha



dirençlidir. Reperfüzyon stratejisine bakılmaksızın bu aterosklerotik kalp hastalığı olan tüm hastalara trombosit aggregasyonunun inhibisyonu amacıyla antiplatelet ajan verilmelidir. En kapsamlı ve en çok çalışılmış ajan asetilsalisilik asit (ASA, Aspirin) olup akut koroner sendrom hastalarında ASA yanında ikinci bir antiplatelet ajan (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel, cangrelor) standart tedavi haline gelmiştir(39, 44).



**Resim 5** – Aterosklerotik plak rüptür bölgesinde oklüziv arteriyel trombüs. AKS olan kişilerin anjiyografik değerlendirilmesiyle plak rüptür bölgesinde beyaz trombüs (trombositten zengin duvar trombüsü) varlığı gösterilmiştir. Eritrosit ve fibrinden oluşan kırmızı trombüs ise genellikle gelişmiş trombüsün aşağı akış kısımlarında düşük akımlı sirkülasyonlu bölgelerde gelişir. Farmakolojik reperfüzyon, fibrini sindiren fibrinolitik ajanlar, trombin oluşumunu önleyen ve oluşan trombinin aktivitesini inhibe eden antikoagulanlar ve antiplatelet tedaviden oluşan çok basamaklı bir yapıdır(45).

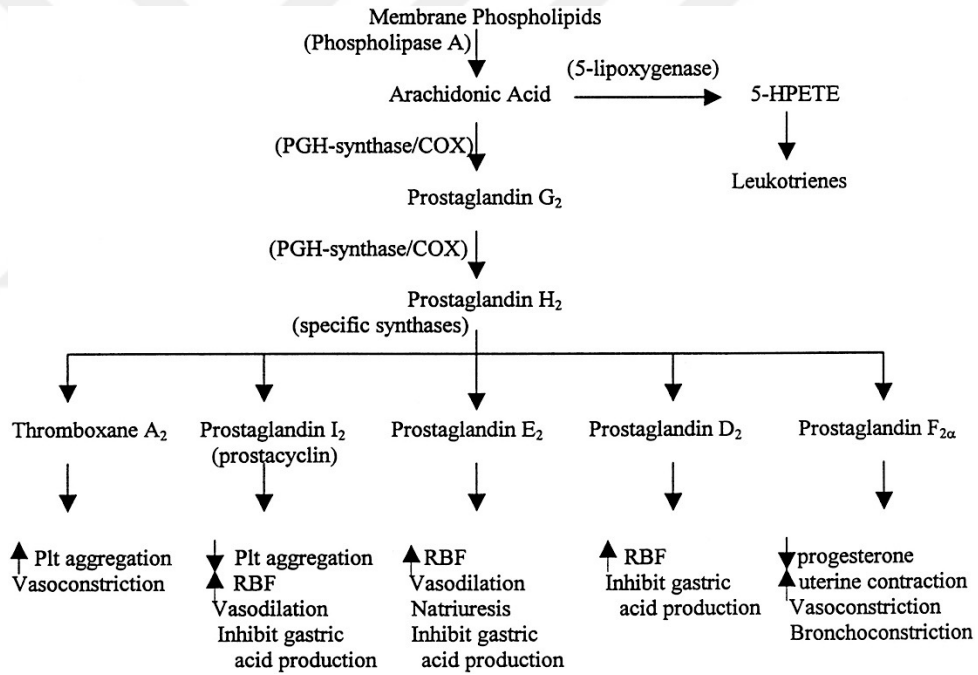
### 2.3.1. Oral Antiplatelet Ajanların Farmakolojisi

Randomize kontrollü çalışmalarda elde edilen kanıtlar, aspirin ve bir P2Y<sub>12</sub> inhibitörü ile uygulanan ikili Antiplatelet tedavinin, özellikle akut koroner sendromlu ve / veya peruktan koroner girişim uygulanan hastalarda yeni kardiyovasküler olay geliş riskini azaltmada yüksek etkinliğin olduğunu göstermiştir(46-48).

Trombositler kardiyovasküler hastalıklarda aterotrombotik olaylardan sorumlu en önemli faktörlerdendir(49). Endotelin bozulması trombositlerin kollajen, von Willebrand faktör ve fibronektin gibi subendotelyal yapışkan proteinlere maruz bırakır(45). Trombositlerin bu bölgelere yapışması artan akış gerilimi ile daha da artar.

Bu etkileşimde von Willebrand faktör platelet reseptör glikoprotein (GP) Ib, V ve X kompleksi ve kollajen arasında önemli bağlantıları sağlar. Kollajenin platelet transmembran GP IV'e bağlanması çeşitli hücre içi sinyal yolları ile G protein ilişkili reseptörler olan GP IIb/IIIa ve GP Ia/IIa aktivasyonuna ardından da platelet aktivasyonuna yol açan adenosin-di-fosfat (ADP), epinefrin, serotonin, trombin ve tromboksan A<sub>2</sub> salınımına yol açar(50).

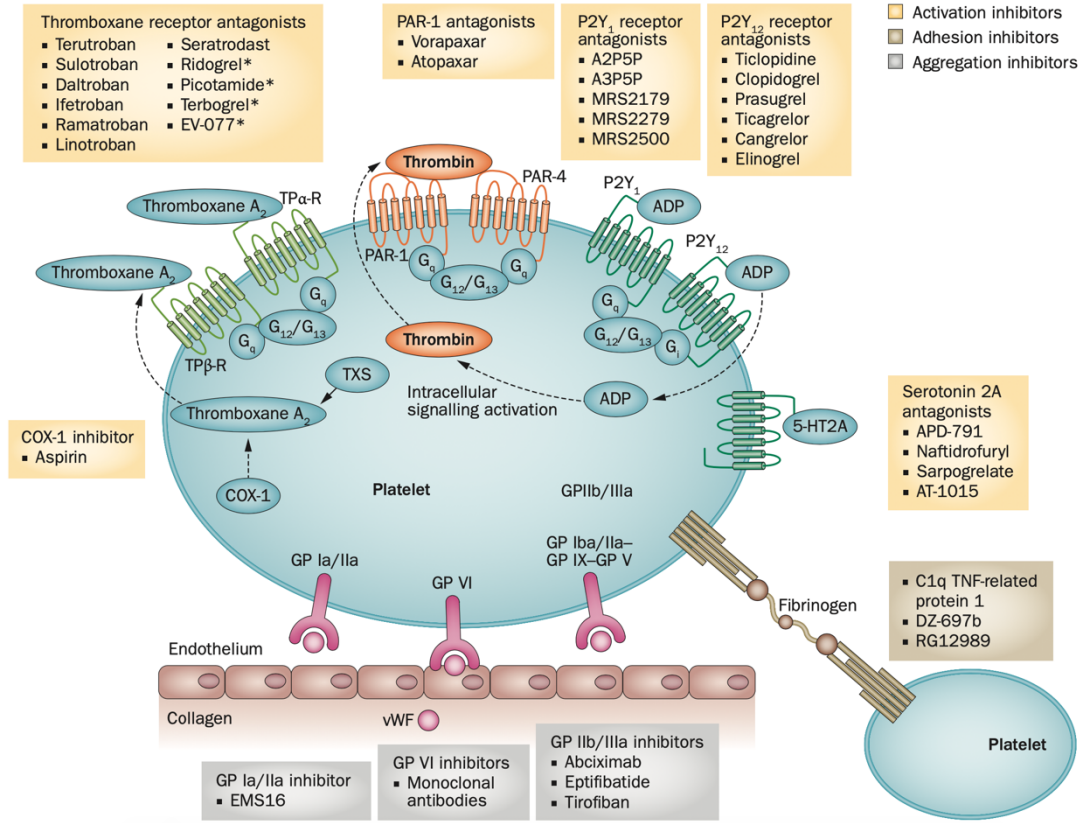
P2Y<sub>1</sub> reseptör – G<sub>q</sub> ikilisi ADP aracılığı ile hücre içi kalsiyum düzeyini artırır ve böylece P2Y<sub>12</sub> reseptör – G<sub>i</sub> ikilisi aracılığı ile cAMP yolu üzerinden fosforile-fosfoprotein düzeylerini azaltır. ADP'ye tam yanıt için her iki reseptöre bağlanma platelet aktivasyonu, modifikasyonu, gelişmiş granül sekresyonu ve platelet prokoagulan aktivitesi gibi süreçleri de kapsayan bir grup olay için çok önemlidir(51).



**Resim 6** – Araşidonic asitten prostoglandin üretimi ve fizyolojik etkileri. HPETE: Hidro-peroksi-eikoza-tetraenoik asid. PG: Prostoglandin. Plt: Trombosit. RBF: Böbrek kan akımı

Tromboksan A<sub>2</sub>, siklooksijenaz (COX) – 1 ve tromboksan sentaz aracılığı ile araşidonic asitten üretilir. Tromboksan A<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub> reseptörü ile aktivitesini G<sub>q</sub> proteini aracılı gerçekleştirir(52). Tromboksan A<sub>2</sub> vazokonstrüksiyon özelliğinin yanında diğer trombosit agregasyon yanıtını arttıran pozitif geri bildirim özelliğine sahiptir. Tromboksan ekspresyonu sadece trombositlerle sınırlı olmayıp, damar duvar, plak

makrofajları ve inflamatuvar hücrelerde de mevcuttur(53). Trombin güçlü bir platelet aktivatörüdür. Bunu proteazla aktive edilen reseptör (PAR) – 1 ve PAR – 4'e bağlanarak yapar. PAR – 1, düşük trombin konsantrasyonlarında hızlı ve sağlam platelet aktivasyonuna aracılık ederken, PAR – 4 ise sadece yüksek trombin konsantrasyonlarında aktivasyona aracılık eder. Trombin ayrıca çözünebilir fibrinojeni, çözünemeyen fibrine dönüştürerek pıhtılaşma aktivitesine sahiptir(54, 55).

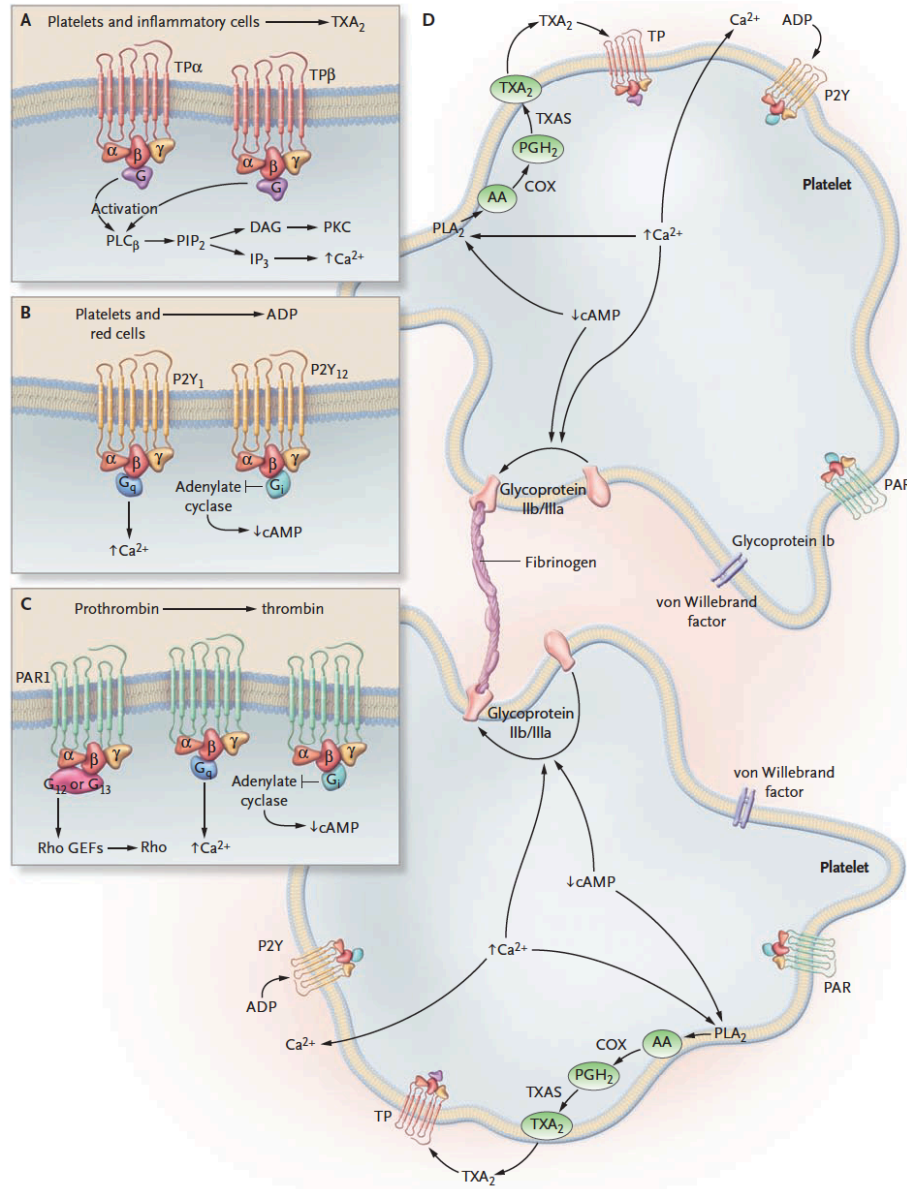


**Resim 7 –** Trombosit aktivasyon yolları ve çeşitli ilaçların bu yollar üzerine etkileri(56).

Genel olarak, parakrin ve otokrin platelet aktivasyonu daha fazla platelet toplanmasını teşvik eder, birbirlerinin hareketlerini güçlendirir, hücre – hücre yapışmasını artırır. İnflamatuvar belirteçlerin ve plateletlerde prokoagulan fonksiyonun ifadesini, şekil modifikasyonunu, granül salınımını, fibrinojen ile integrin aracılı agregasyonu arttırmakla birlikte von Willebrand faktör ve platelet trombüs oluşumunu uyarır(57).

Sonuç olarak, antitrombotik ilaçların geliştirilmesi esnasında trombosit aktivatör faktörlerinin ve reseptörlerinin hedeflenmesi temel amaç haline gelmiştir. Bu

mantık doğrultusunda antitrombotik etkinliklerini arttırmak amacı ile birlikte kullanılan bu ilaçlar bir dezavantaj olarak artan kanama riskini de yanında getirmişlerdir. Tüm bunları birlikte ele alırsak ideal bir antitrombotik ajanın etkinliği şu özelliklerle değerlendirilebilir; “vur kaç” taktiği ile hızlı bir başlangıç ve devam etkisi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsız yüksek güvenlik aralığı, yüksek düzeyde emilim, aktivasyon için metabolize edilmesine gerek duyulmayan aktif bir ana ilaç, doza bağımlı ilaç etkisi olan doğrusal bir farmakokinetik, ilaca karşı direnç yokluğu ve trombosit ilaç etkisi bakımından bireyler arası düşük değişkenlik göstermesi(58).



**Resim 8 – Trombosit aktivasyonunda agonistler, reseptörler ve efektör sistemler(55).**

### 2.3.1.1. Aspirin

Aspirin, salisilat ailesine bağlı bir ilaçtır. Mide ve bağırsaklarda hızlı bir emilim sonrası temel olarak karaciğerde salisilik aside hidrolize edilir. Aspirinin kendisi ve metaboliti albümine bağlanır. Glukronid oluşumu yoluyla metabolize olarak kısmen değişmeden atılır(59). Zirve plazma ilaç konsantrasyonu enterik kaplı form için 3 ile 4 saat arası değişirken, kaplı olmayan form için bu süre 30 – 40 dk civarındadır(60). Bundan dolayı kaplı olmayan formun hastaya verilmesi hızlı antitrombositler etki için önem arz eder.

Yüksek doz aspirin COX – 1 ve COX – 2'yi birlikte inhibe ederken düşük doz (<325mg/gün) aspirin COX – 1 inhibisyonu yapar(60). Trombositlerde COX – 1'i inhibisyonu ile tromboksan A<sub>2</sub>'nin öncüsü olan prostoglandin H<sub>2</sub> oluşturması engellenir(61). Trombositlerin hücre çekirdeği olmamasından dolayı yeni protein sentezi gerçekleştiremezler ve dolayısı ile inhibisyon trombositin 7 – 10 günlük ömrü boyunca kalıcı ve geri dönüşümsüz olarak gerçekleşir(60). Tekrarlanan düşük dozlarda aspirin, tromboksan A<sub>2</sub> inhibisyonu üzerinde üzerinde seçici, kümülatif ve doyurucu bir etki gösterir. Çok kısa yarı ömrüne rağmen (15 – 20 dk) günde tek doz kullanımına olanak sağlar(57). Son uygulamadan sonra normal hemostaz sağlanması genellikle normal platelet döngüsüne bağlı olarak 2 ila 4 gün sürer(59).

Özellikle AKS sonrası yüksek dozlardan ziyade daha düşük dozlarda (81 – 100 mg/gün) aspirin kullanımı, etkinlikten ödün vermeyerek, iskemik olayları arttırmadan, kanama riskini düşük tutarak daha iyi bir etkinlik/risk profili çizer(62).

Aspirinin en ciddi yan etkisi özellikle ikinci bir antiplatelet ajanla birlikte kullanımı esnasında artan gastrointestinal kanama riskidir. Yüksek kanama riski olan hastalarda proton pompa inhibitörü (PPI) ile eş zamanlı kullanımı bu riski azaltmaya yardımcı olur(63).

### 2.3.1.2. P2Y<sub>12</sub> İnhibitörleri (Klopidogrel, Prasugrel, Tikagrelor)

Aspirinle gerçekleştirilen tromboksan A<sub>2</sub> inhibisyonu, ADP – P2Y<sub>12</sub> ve trombin – PAR-1 gibi diğer yollar üzerine çok daha az bir etkiye sahiptir. Bundan dolayı trombotik olay riski yüksek olan AKS ve PKG sonrası gibi durumlarda ikinci bir antiplatelet ajan ihtiyacı ortaya çıkar(50, 58).

1996'da aspirin ile bir P2Y<sub>12</sub> inhibitörü olan tiklopidinin birlikte kullanılmasının stent trombozu ve kanama riskini azalttığı gösterilince ikili antiplatelet ajanların kullanımının önemi ve gerekliliği gösterilmiş oldu(64, 65). İlerleyen yıllarda daha hızlı etki gösteren ve tiklopidine göre daha az yan etkisi olan kopidogrel kullanıma girmesiyle uzun yıllar AKS ve PKG hastaları için ikili antiplatelet rejiminin temelini aspirin ve klopidogrel birlikteliği oluşturdu(46, 66, 67).

Klopidogrel kullanıma girmesinden kısa süre sonra ortaya çıkan prasugrel ve tikagrelor ile ikili antiplatelet rejimi konusunda artık elimizde daha çok seçenek mevcuttur.

**Tablo 4 – P2Y<sub>12</sub> grup ilaçların özellikleri(58).**

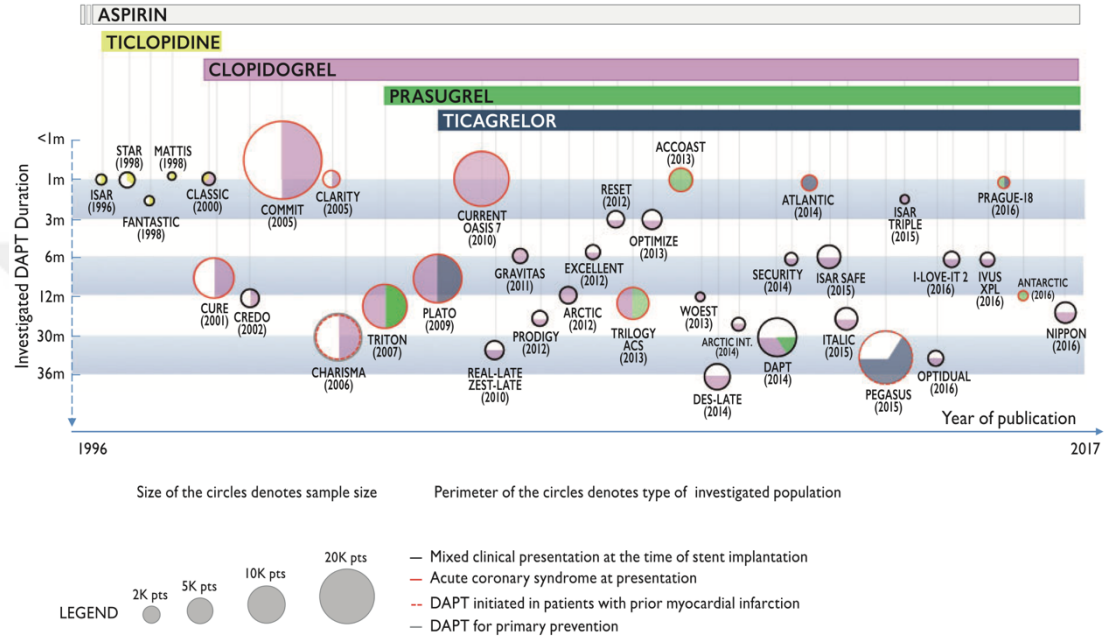
	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor
<b>İlaç sınıfı</b>	Tiyenopiridin	Tiyenopiridin	Siklopentil-triazolopirimidin
<b>P2Y<sub>12</sub> reseptör blokajı</b>	Geri dönüşümsüz	Geri dönüşümsüz	Geri dönüşümlü
<b>Uygulama yolu</b>	Oral	Oral	Oral
<b>Uygulama sıklığı</b>	Günde bir kez	Günde bir kez	Günde iki kez
<b>Ön ilaç</b>	Evet	Evet	Hayır
<b>Aktif metabolit oranı</b>	%15	%85	%90 – 100
<b>Etki başlangıcı</b>	2 – 8 saat	30 dk – 4 saat	30 dk – 4 saat
<b>Etki sonlanması</b>	7 – 10 gün	7 – 10 gün	3 – 5 gün
<b>İlaç etkileşimi</b>	CYP2C19	Hayır	CYP3A4 veya CYP3A5
<b>P-gp ile etkileşim</b>	Evet	Hayır	Evet (düşük inhibisyon)

CYP: Sitokrom P450, P-gp: P glikoprotein

Tiyenopiridin grubundan olan klopidogrel ve prasugrel'in bazı ortak özellikleri vardır. Her ikisi de karaciğerde aktivasyona ihtiyaç duyan bir ön ilaçtır. Her iki ilaç da emilim sonrası sitokrom sistemi ile aktif metabolitine dönüştürülür(68). Her iki ilaç içinde platelet inhibisyonunu daha hızlı biçimde kararlı duruma ulaştırmak için yükleme dozu kullanılır. Yükleme dozu sonrası klopidogrel için antiplatelet etki başlangıcı 2 saat gibi bir süre iken prasugrel için bu süre yaklaşık 30 dk'dır.

Maksimum etki için ise klopidogrel yaklaşık 4 saat süreye ihtiyaç duyarken bu prasugrel için yaklaşık 1 saattir(69).

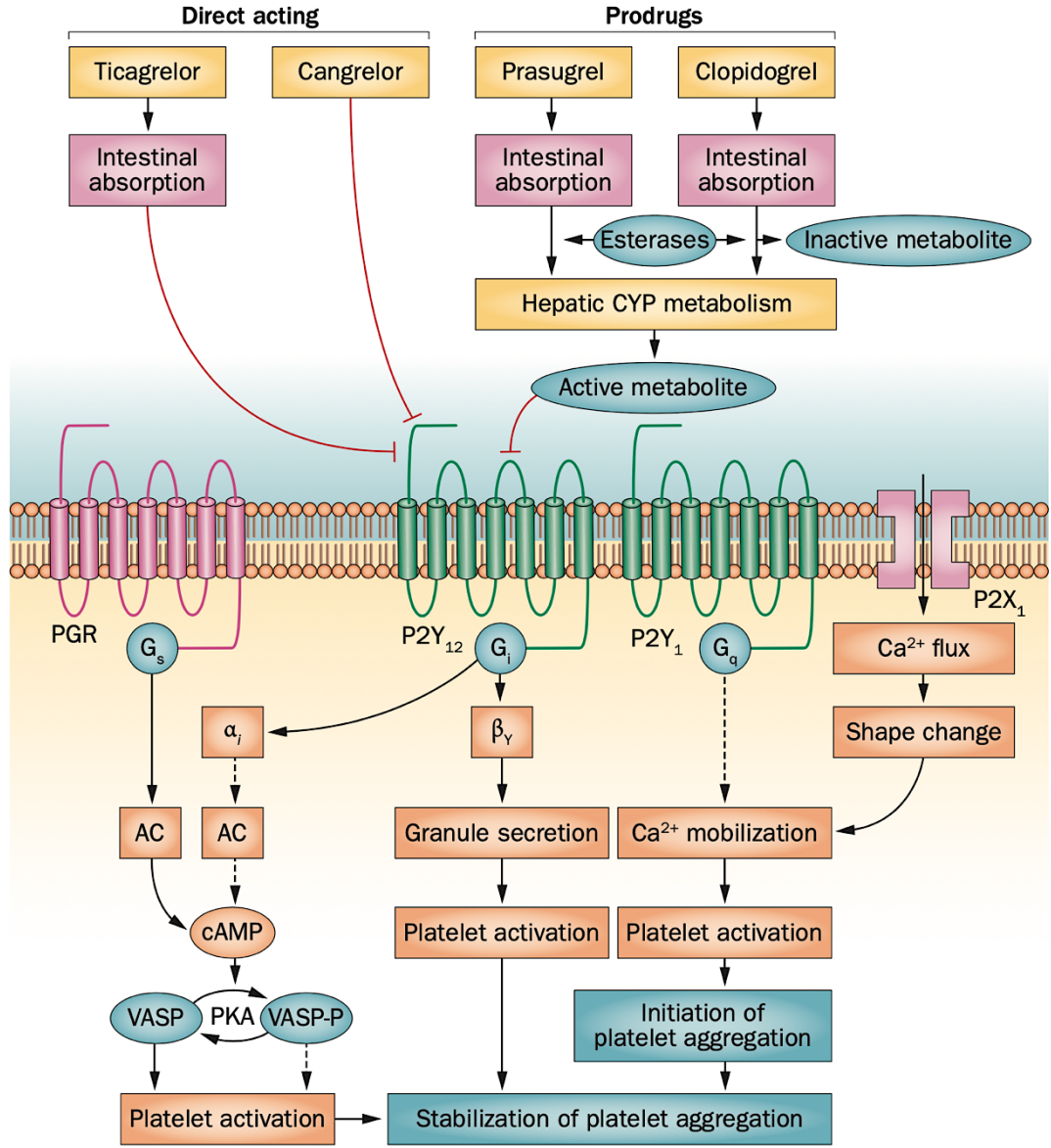
PKG uygulanan AKS hastalarında klopidogrel ile karşılaştırıldığında iskemik olay sıklığını azaltan prasugrel'in bu sırada hastalarda artmış kanama riskine neden olduğu gösterilmiştir(48).



**Resim 9** – Antiplatelet tedavi tarihçesi(3). Dairelerin büyüklüğü örneklem büyüklüğünü gösterir. Dairelerin çevre rengi çalışmaya alınan hasta popülasyonunu tarifler. Dairenin iç rengi araştırılan antiplatelet ajanı simgeler. İki farklı antiplatelet stratejisinin benzer süresini kafa kafaya karşılaştıran çalışmalar dikey çizgiyle gösterilirken, farklı tedavi sürelerinin araştırılan çalışmalar yatay çizgiyle gösterilmiştir. K Pts: Bin hasta

Tikagrelor ise farklı olarak bir siklopentil-triazolopirimidindir(SPTP). Tiyenopiridinlerden farklı olarak ADP bağlanma bölgesine değil G protein aktivasyon ve sinyali inhibe eden farklı bir P2Y<sub>12</sub> bölgesine bağlanır(58). Bir ön ilaç olmayan tikagrelorun plazma yarı ömrü 8 -12 saattir. 2 – 3 gün içinde sabit bir plazma oranına ulaşan ilaç günde iki kez uygulama gerektirir(70). Etki süresi diğer iki ajana göre daha hızlı olup plateletlerin yaklaşık %50'si 30 dakika içerisinde inhibe edilir ve 2 saat içerisinde maksimum etki gözlenir(56).

AKS hastalarında tikagrelor kullanımının klopidogrelle göre iskemik olayları azaltmada başarılı olduğu buna karşın genel majör kanama oranlarında artış göstermediği gösterilmiştir(47).



**Resim 10** - P2Y<sub>12</sub> inhibitörlerinin etki mekanizmaları(56). AC: Adenilil siklaz. CYP: Sitokrom P450. GP: Glikoprotein. PGR: Prostaglandin reseptör. PKA: Protein kinaz A. VASP: Vazodilatör ile uyarılan fosfoprotein. P: Fosforile.

Son yıllarda aterotrombotik olayların altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması yeni antiplatelet ajanları ortaya çıkarmış ve bu sayede net klinik faydalar sağlanmıştır ancak bunun sonucunda artmış kanama oranlarının görülmesi gibi advers



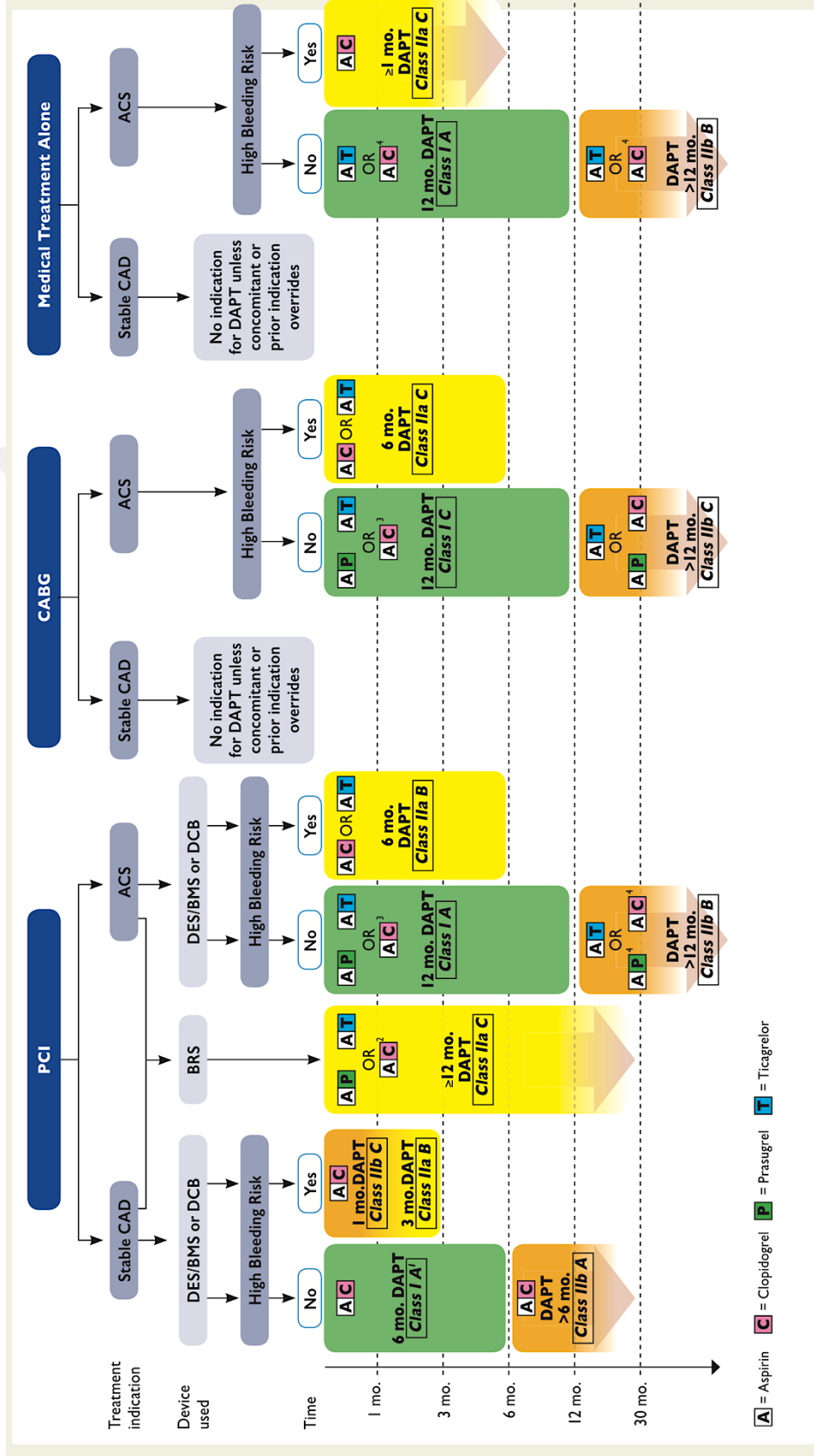
etkiler özellikle optimal ikili antiplatelet süresinin ne olması gerektiği ve hangi hastaya hangi antiplatelet çiftinin verilmesi gerektiği gibi soruları akıllara getirmiştir ve bu konuda bir çok araştırmaya ev sahipliği yapmıştır(3).

### **2.3.2. İkili Antiplatelet Tedavi**

AKS ve PKG hastalarında ikili antiplatelet tedavi günümüzde tedavinin değişmez bir parçasıdır. Kullanılan ajana göre iskemik olay sıklığı ve kardiyovasküler sonlanım noktaları farklılık göstermekle birlikte advers etki bakımından da farklılık gösteren ajanlar bu nedenle her hastaya kendi özelinde değerlendirilme şartını koşar.

Reperfüzyon yönetim stratejisine bakılmaksızın STEMI olan tüm hastalarda trombosit agregasyonunun inhibisyonu amacıyla ikili antiplatelet tedavi başlanmalıdır. İdeal olarak PKG öncesi yükleme yapılması önerilen antiplatelet ajanlardan dozlar aspirin için 300 mg peroral (P.O.), klopidogrel için 600 mg P.O., tikagrelor için ise 180 mg P.O.'dır. Farklı olarak prasugrel için öneri yükleme dozunun (60 mg) koroner anatomi görülmeden yapılmaması yönündedir(3, 39). İdame olarak 75-100 mg/gün aspirin, 75 mg/gün klopidogrel, 180 mg/gün (2x90 mg) tikagrelor ve 10 mg/gün prasugrel'dir.

NSTEMI-AKS'lerde de STEMI'de olduğu gibi ikili antiplatelet ajan kullanımı tedavinin temel noktasını oluşturur. Yükleme ve idame dozları STEMI'de olduğu gibidir. AKS ile başvuran hastada PKG'den bağımsız olarak yüksek kanama riski olmaması durumunda 1 yıl süre ile ikili antiplatelet ajan kullanımı sınıf I, kanıt düzeyi A olarak önerilmektedir (Resim 10)(3).



**Resim 11** – Koroner arter hastalığı olanlar için ikili antiplatelet kullanım önerileri(3). BMS: Çıplak metal stent. BRS: Biyo-çözünür stent. CABG: Koroner arter bypass greft. DCB: İlaç kaplı balon. DES: İlaç salımlı stent. PCI: Perkütan koroner girişim. Stable CAD: Kararlı koroner arter hastalığı. Yüksek kanama riski PRECISE – DAPT skoru  $\geq 25$  olarak değerlendirilmiştir.

#### 2.4. İkili Antiplatelet Tedavi Güvenliği ve Risk Sınıflandırmaları

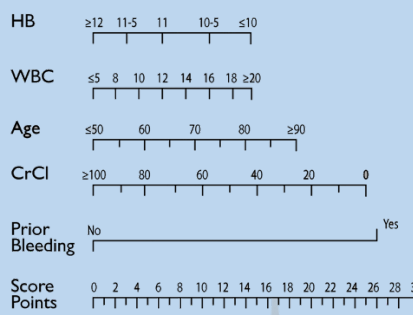
Mevcut kanıtlar ile stent trombozu gibi iskemik olay risklerinin ikili antiplatelet tedavi ile tartışmasız azaltıldığı ortadadır. Fakat bununla birlikte uzun süreli ikili antiplatelet tedavinin artmış kanama riski ile ilişkili olmasından dolayı bu riski potansiyel kâr zarar çerçevesinde değerlendirmek daha doğru olacaktır. Günümüzde ikili antiplatelet tedavi alan hastalarda kanama riskinin ilk 1 yıl içinde ve sonrasında tedavi süresi ile orantılı olduğu gösterilmiştir(71). Uzun süreli ikili antiplatelet kullanımının özellikle mortalite sonlanım noktasındaki yararının büyük ölçüde hastalığın sunum şekli (AKS, stabil KAH) ile ilişkili olması yanı sıra bu süreçte kanama riskinin de belirlenerek hastalara bireyselleştirilmiş önerilerde bulunulması oldukça önem arz etmektedir. Bu nedenle çeşitli risk skorlamaları geliştirilmiş olup bunların kullanılması iskemik korumayı üst düzeyde tutarken kanama riskini en aza indirmek için bizlere faydalı olabilir(4, 72, 73).

İskemik olay ve majör kanamaların değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılan risk skorlamalarının çoğu esas olarak hastanede yatış esnasında veya taburculuk sonrası erken dönemde meydana gelen olayların tahmini için geliştirilmiştir(74-77). Halen daha ikili antiplatelet süresine karar vermek için kullanılan bu skorlama sistemlerinin uygulanması ikili antiplatelet tedavi süresinin yönetimi için yapılan araştırmaların sınırlı verilere sahip olması nedeniyle günlük pratikte sorunlara yol açmaktadır(78).

Tüm bunlardan dolayı ikili antiplatelet süresine karar vermek için özellikle bu yönde yapılmış araştırmalar sonucu elde edilen risk skorlamalarının kullanılması daha ön planda önerilmektedir (Tablo 5)(3).

DAPT (Dual Antiplatelet Therapy) skoru, DAPT çalışmasına kayıtlı 11648 hastadan elde edilen verilerle geliştirilmiş ve PROTECT (The Patient-Related Outcomes With Endeavor vs Cypher Stenting) çalışmasındaki 8136 hasta ile de valide edilmiştir(72). Bu skorda dokuz farklı madde için ayrı derecelerde puanlama tanımlanmıştır. Bunlar; yaş, konjestif kalp yetmezliği (KKY) / düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), ven greft stentlenmesi, başvuru esnasında MI, önceki MI veya PKG, diyabet, stent çapının <3mm olması, sigara içimi ve paklitaksel salınımlı stent kullanımınıdır. Toplam puan – 2 ile + 10 arasında değişebilir(72).

**Tablo 5 – İkili antiplatelet tedavi süresi için kullanılan skor sistemlerinin karşılaştırması(3).**

PRECISE – DAPT Skoru		DAPT Skoru	
Kullanım zamanı	Koroner stentleme esnasında	12 aylık olaysız süre sonrası	
Değerlendirilen DAPT süresi	Kısa süreli DAPT (3 – 6 ay) Standart / Uzun süreli DAPT (12 – 24 ay)	Standart süreli DAPT (12 ay) Uzun süreli DAPT (30 ay)	
Skor hesaplanması	 <p>HB <math>\geq 12</math> 11-5 11 10-5 <math>\leq 10</math> WBC <math>\leq 5</math> 8 10 12 14 16 18 <math>\geq 20</math> Age <math>\leq 50</math> 60 70 80 <math>\geq 90</math> CrCl <math>\geq 100</math> 80 60 40 20 0 Prior Bleeding No Yes Score Points 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30</p>	Yaş $\geq 75$ 65 ile $<75$ $<65$ Sigara içimi Diyabet MI ile başvuru Daha önceki MI / PKG Paklitaksel salınlı stent $<3$ mm stent çapı KKY / LVEF $<30\%$ Ven greft stenti	-2 -1 0 +1 +1 +1 +1 +1 +1 +2 +2
Skor aralığı	0 ila 100 puan arası	-2 ila 10 puan arası	
Kesme noktası	Puan $\geq 25$ → Kısa süreli DAPT Puan $< 25$ → Standart / Uzun süreli DAPT	Puan $\geq 2$ → Uzun süreli DAPT Puan $< 2$ → Standart süreli DAPT	
Hesaplama aracı	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org	

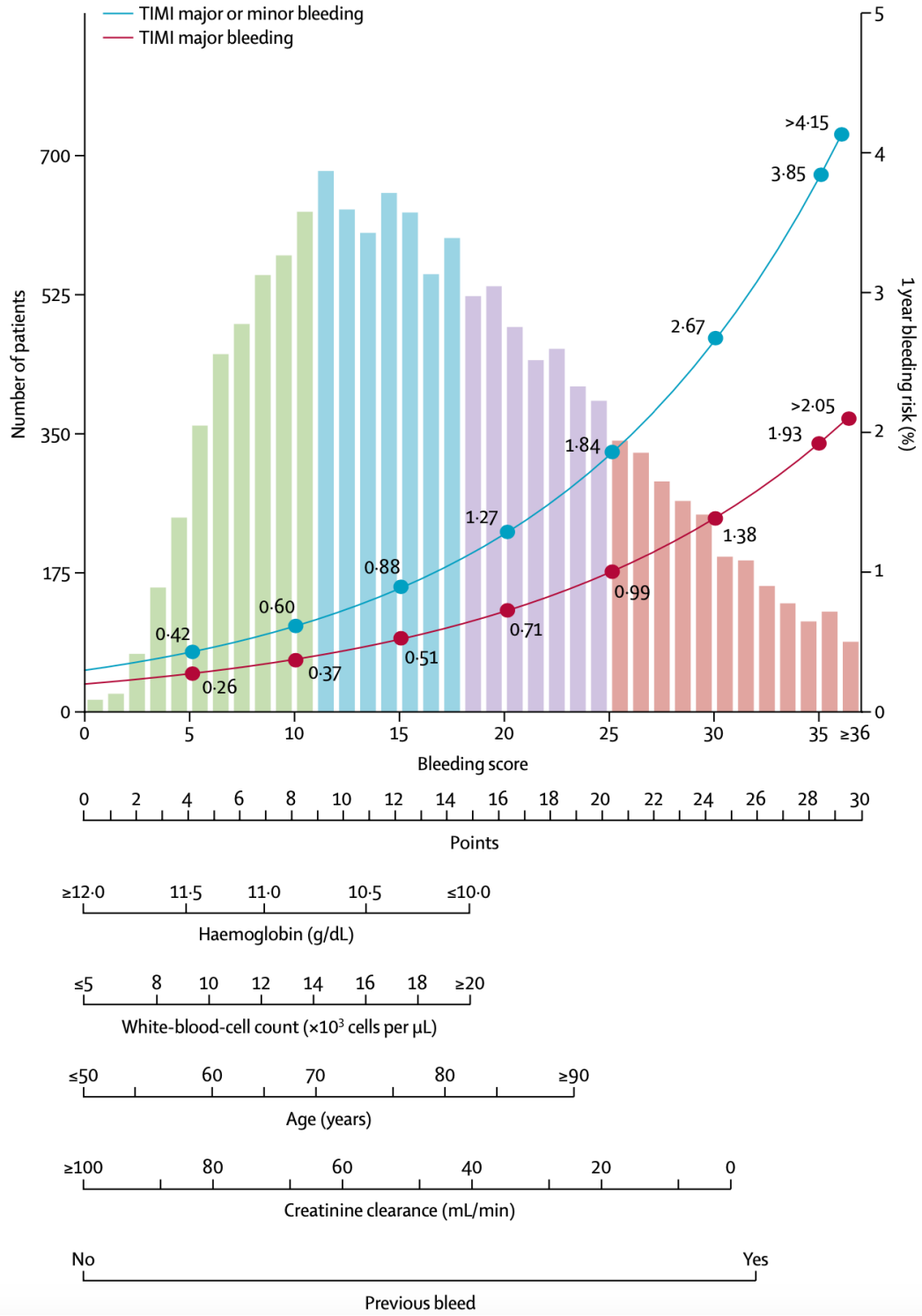
KKY: Konjesitf kalp yetmezliği; CrCl: Kreatin klirensi; DAPT: Dual antiplatelet terapi; Hb: Hemoglobin; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MI: Miyokart infarktüsü; PKG: Perkütan koroner girişim; PRECISE-DAPT = PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy; WBC: Lökosit.

DAPT çalışmasında, skorlamada  $> 2$  puan alan ve yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalarda uzun süreli ikili antiplatelet tedavinin (30 ay), stent trombozu / MI, kardiyovasküler ve serebrovasküler iskemik hadise açısından risk azalması (iskemik olay azalması için tedavi edilmesi gereken sayı NNT = 34) sağladığı gösterilmiştir. Bu sırada ise kanama açısından hafif bir artış gözlenmiştir (NNT = 272). Skorlamada  $< 2$  puan alan düşük riskli hastalarda ise kanama oranlarında ciddi bir artış gözlenirken (NNT = 64) iskemik hadise bakımından anlamlı bir fark elde edilememiştir(72).

Öne çıkan bir diğer çalışma ve skorlama sistemi olan PRECISE – DAPT (Predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and

subsequent dual anti platelet therapy), çalışmaya elektif veya acil PKG işlemi yapılan 14963 koroner arter hastasını beş farklı başlık (Hemoglobin, lökosit, yaş, kreatin klirensi, daha önceki kanama öyküsü) ile değerlendirerek hastane dışı kanama riskini belirlemeyi amaçlamıştır. Bu skora sisteminin ön gördürücü performansı derivasyon kohortundaki PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) ve Bern PCI kayıt sisteminde bulunan toplam 14767 hasta ile doğrulanmıştır(47, 79). PRECISE – DAPT skoru, her iki validasyon kohort grubunda PARIS (Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients) kanama skoruna nazaran daha gelişmiş ayırım ve yeniden sınıflama performansı göstermiştir(4). Ayrıca, bu skora sisteminin yararlılığı, başlangıç kanama riskine bağlı olarak uzun (12 – 24 ay) veya kısa (3 – 6 ay) tedavi süresinin kanama ve iskemi üzerine etkisini belirlemek amacıyla farklı ikili antiplatelet sürelerine randomize edilen hastalarda da değerlendirilmiştir. PRECISE – DAPT skoru  $\geq 25$  hesaplanarak yüksek kanama riskli grupta değerlendirilen hastaların uzamış ikili antiplatelet tedavi almasının faydadan ziyade artmış belirgin kanama yükü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (NNT = 38,18)(4). PRECISE – DAPT skoru  $< 25$  olan ve düşük riskli değerlendirilen hastalarda ise artmış tedavi süresi kanama riskinde anlamlı bir artış göstermeksizin birleşik iskemik sonlanım, stent trombozu, inme ve hedef damar revaskülarizasyonu gibi başlıklarda anlamlı bir azalma göstermiştir (NNT = 65,18)(4).

Tüm bunlara rağmen bu risk tahmin modellemelerin hiç birisinin prospektif olarak randomize kontrollü çalışmalarda test edilmediği için değerleri net olarak ortaya konulamamıştır. Bu nedenle de 2017 yılında ESC (European Society of Cardiology – Avrupa Kardiyoloji Derneği) ve EACTS (European Association for Cardio – Thoracic Surgery – Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Birliği) iş birliği ile oluşturulan ikili antiplatelet kullanımı üzerine odaklanılmış güncellemede, ikili antiplatelet tedavi süresini belirlemek amacıyla risk skorlamalarının kullanımı “Sınıf IIb – Kanıt Düzeyi A” olarak değerlendirilmiştir(3).



**Resim 12** – Hasta başı uygulama için PRECISE – DAPT cetveli(4). Risk eğrileri ikili antiplatelet tedavi altındaki hastaların hastane dışı TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction) majör veya minör kanamayı (mavi) ve TIMI majör kanamayı ifade eder. Histogram derivasyon kohortundaki PRECISE – DAPT skor dağılımına karşılık gelir. Yeşil renk çok düşük risk, mavi renk düşük risk, mor renk orta risk, kırmızı renk ise yüksek riske karşılık gelir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

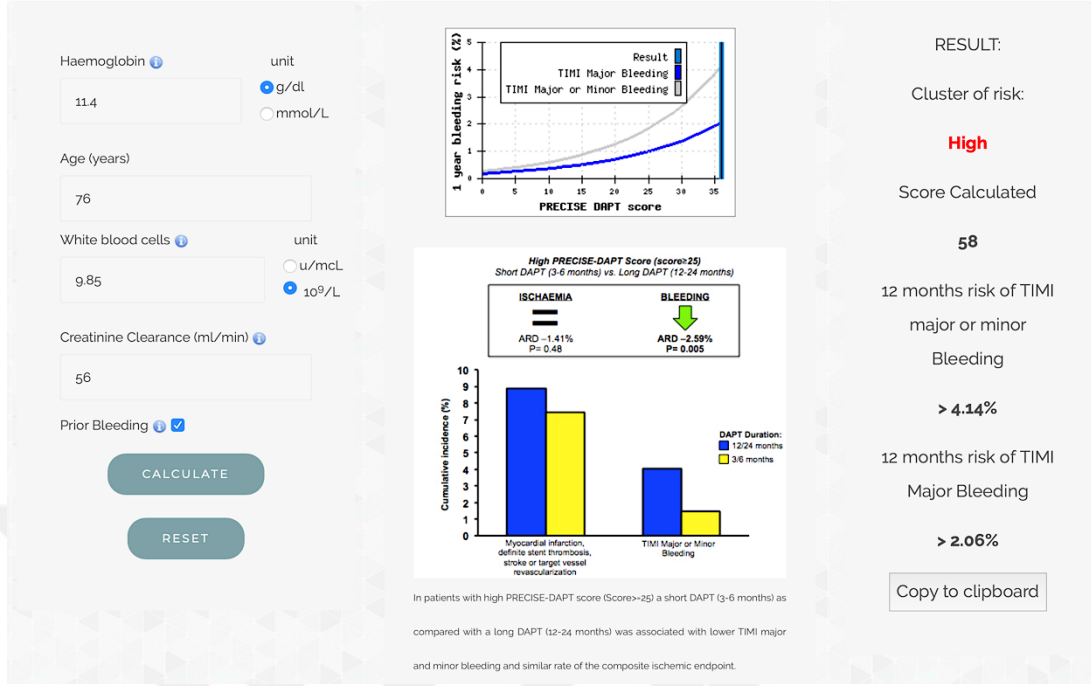
#### 3.1. Çalışma Dizaynı ve Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 1 Ocak 2008 ile 31 Temmuz 2015 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne akut koroner sendrom ile başvuran ve perkütan koroner girişim uygulanıp bir yıl süre ile ikili antiplatelet tedavi alan 18 yaş ile 110 yaş arası 1071 hasta alındı. Yaşam beklentisi 1 yıldan daha kısa süreli olan, ileri evre kanser hastaları ve düzenli takip verileri olmayan hastalar çalışma popülasyonuna dahil edilmedi.

Belirtilen tarihler arasında hastanemize başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların öykü, öz geçmiş, soy geçmiş, laboratuvar, görüntüleme ve takipteki başvuruları ve başvuru sebepleri kullanılmakta olan hastane bilgi yönetim sistemi Probel – HBYS (Probel Bilgisayar, İzmir, Türkiye) sistemi, hasta vizitleri, yakınları ve kendileri ile telefon aracılığı ile ulaşılarak kayıtlar toplandı.

Hastaların akut koroner sendrom ile hastane kabulündeki öykü, öz geçmiş ve soy geçmiş bilgileri kayıt altına alındı. Kanama riskini belirlemek için türetilmiş ve valide edilmiş olan PRECISE – DAPT skorunu kullandık. Kabul laboratuvar değerleri üzerinden çalışmaya dahil edilen her hasta için PRECISE – DAPT skoru ilgili çalışmanın hesaplama aracının olduğu internet sitesi kullanılarak hesaplandı(80). Hastaların takipleri esnasında görülen kanamalar majör ve minör kanamalar olarak iki gruba ayrıldı. Bu hastalarda PRECISE – DAPT skorunun, bu kanamaları ön gördürücü değeri ve hasta sonlanımı üzerine etkileri hesaplandı.

Çalışma için İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2019-GOKAE-1386).



**Resim 13** – PRECISE – DAPT internet hesaplama aracı (Girilen değerler örnek teşkil etmektedir.

Site: <http://www.precisedaptscore.com>)

### 3.2. Tanımlar

*Akut koroner sendrom*; şüphelenilen ya da kanıtlanmış akut miyokardiyal iskemi veya enfarktüs durumudur(81).

*Akut miyokart hasarı*; kardiyak troponin değerinin 99. persantil üst referans değer üzerinde yükselmiş ve bu değerde bir yükselme ve/veya düşme gözlenmesi şeklinde tanımlanır(38).

*Akut miyokart enfarktüsü*; gerçekleşen mekanizmadan bağımsız olarak, miyokart iskemisine bağlı olan akut miyokart hasarı, akut miyokart enfarktüsü olarak tanımlanır(38).

*STEMI*; EKG’de V2 ve V3 dışındaki tüm derivasyonlarda  $\geq 1$  mm ve V2 ve V3 derivasyonlarında  $\geq 40$  yaşındaki erkeklerde  $\geq 2$  mm,  $< 40$  yaşındaki erkeklerde  $\geq 2.5$  mm ya da kadınlarda yaştan bağımsız olarak  $\geq 1.5$  mm kesim değeriyle iki ilişkili derivasyonda J noktasında yeni ST yükselmesi ile birlikte klinik olarak miyokardiyal iskemi bulgularının olması(38).



Tanı anında tüm STEMI hastalarına 300mg aspirin ve klopidogrel tercihi halinde 600mg, tikagrelor tercihi halinde ise 180mg P2Y<sub>12</sub> yüklemesi P.O. yolla yapıldı. İnvaziv işlem öncesi P2Y<sub>12</sub> yüklemesi yapılmayan hastalardan ise koroner anatomi görüntülenmesi sonrası prasugrel tercihi halinde 60mg doz P.O. yolla yükleme yapıldı. Kilograma 1 mg olmak üzere enoksaparin S.C.(Subkutan) uygulandı. Medikal tedavisi uygulanan hastalar acil koroner anjiyografi ve gereğinde perkütan koroner girişim amaçlı katater laboratuvarına alındı.

*NSTEMI*; EKG'de ST segment yükselmesi gözlenmeyen fakat akut miyokart enfarktüsü tanımını karşılayan durumdur(44).

*Kararsız anjina*; istirahatte veya minimal eforla miyokart nekrozu olmaksızın ortaya çıkan miyokart iskemisi olarak tanımlanır. Özellikle yüksek hassasiyetli troponinin (hs-Tn) kullanıma girmesiyle NSTEMI tanısında artış gözlenirken aynı şekilde kararsız anjina tanısında düşüş gözlenmiştir(82, 83). NSTEMI hastaları ile karşılaştırıldığında, kararsız anjinası olan kişilerde miyokart nekrozu görülmez, bu hastalarda ölüm riski önemli ölçüde daha düşüktür ve erken invaziv tedavi stratejisinin yanında yoğun antiplatelet tedaviden daha az fayda görürler(43, 44, 84).

Tanı anında tüm NSTEMI/USAP hastalarına 300mg aspirin ve klopidogrel tercihi halinde 600mg, tikagrelor tercihi halinde 180mg, P.O yolla yapıldı. Kullanımı için koroner anatominin görüntülenmesi şart olan prasugrel ise uygun hastalarda invaziv işlem sonrası yükleme yapılarak tedavi değişikliği yapıldı. Kilograma 1 mg olmak üzere enoksaparin S.C. uygulandı. Hastalar risk sınıflaması sonrası uygun zaman içerisinde koroner anjiyografi ve gereğinde perkütan koroner girişim amaçlı katater laboratuvarına alındı.

*Bleeding Academic Research Consortium (BARC) kanama tanımlaması(85);*

*Tip 0*; kanama olmaması durumu

*Tip 1*; herhangi bir müdahale gerektirmeyen, hastaneye yatış ya da sağlık kuruluşu başvurusuna gerek duyulmayan kanama. Hastanın sağlık uzmanına danışmadan tıbbi tedavinin kendi kendine kesilmesine neden olan bölümleri de içerir.

*Tip 2*; tip 3, 4 veya 5 kriterlerine uymayan, ancak bir sağlık uzmanı tarafından cerrahi olmayan tıbbi müdahale gerektiren, hastaneye yatış ve takibini gerektiren veya ileri değerlendirmeye ihtiyaç duyulan kanamalar.

*Tip 3a*; klinisyen tarafından görülen ve hemogloblin değerinde 3g/dL – 5g/dL arası düşüş gözlenen kanama.

*Tip 3b*; klinisyen tarafından görülen ve hemogloblin değerinde  $\geq 5$ g/dL fazla kanama, kardiyak tamponat, cerrahi müdahale gerektiren (diş, nazal, deri ve hemoroid hariç) veya intravenöz vazoaktif medikasyon gerektiren kanama.

*Tip 3c*; intrakraniyal kanama, görme kaybı yaratan göz içi kanamalar.

*Tip 4*; CABG ilişkili kanamalar. İlk 48 saat içerisinde görülen perioperatif intrakraniyal kanama, sternotomi kapatılması ardından kanama kontrolü amaçlı tekrar operasyon gerektiren kanamalar, 48 saat içerisinde  $\geq 5$  ünite tam kan veya eritrosit süspansiyonu replasmanı gerektiren kanamalar, 24 saat içerisinde göğüs tüpünden  $\geq 2$ L olan kanamalar bu gruba girmektedir.

*Tip 5a*; otopsi veya görüntüleme kanıtı olmayan fakat klinik olarak ölüm nedeni olduğu düşünülen kanamalar.

*Tip 5b*; klinisyen tarafından görülen, otopsi veya görüntüleme yöntemi ile kanıtlanmış ölümcül kanama.

*Minör kanama*; BARC kanama tanımlamasına göre tip 1 ve tip 2 kanamalar(85).

*Majör kanama*; BARC kanama tanımına göre tip 3, tip 4 ve tip 5 kanamalar(85).

*Tüm nedenlere bağlı ölüm*; kardiyovasküler olsun ya da olmasın diğer tüm nedenlere bağlı gerçekleşen ölümler.

*Hedef damar revaskülarizasyonu*; AKS veya stabil koroner arter hastalığı nedeni daha önce müdahale edilmiş koroner artere tekrarlayan koroner girişim uygulanması.

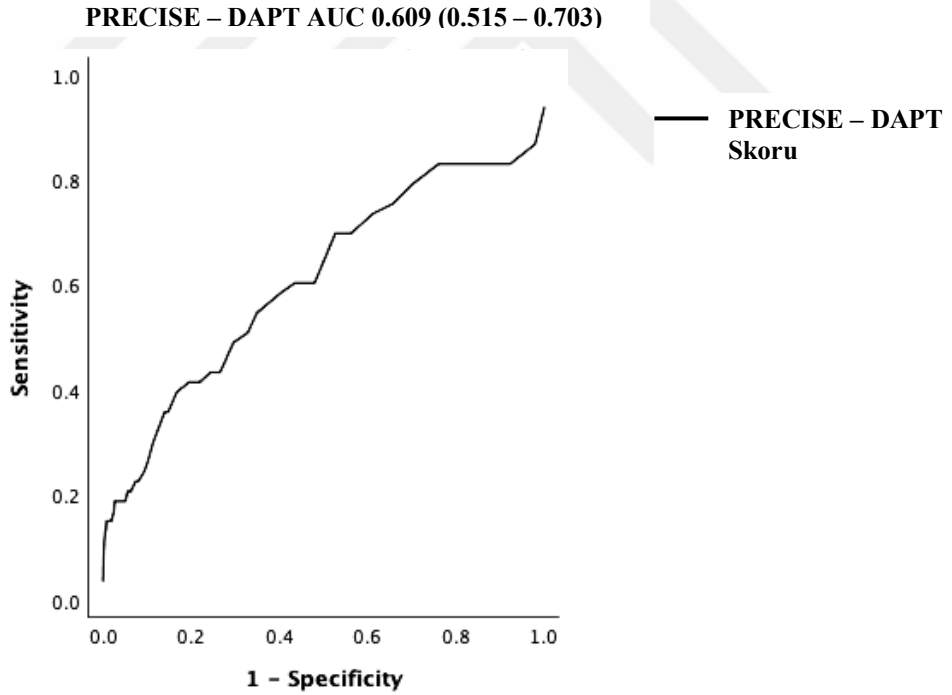
*Çok damar hastalığı*; iki ya da daha fazla koroner arterin etkilendiği koroner arter hastalığı durumu.

*Anemi*, kadınlar için Hg değerinin 12 g/dL altında, erkeklerde ise 13 g/dL altında olması olarak tanımlanır(86).

Çalışmanın primer amacı, hastane dışı takipte kanama riskinin belirlenmesi olmasına rağmen bu hastalarda uzun dönemde tüm nedenlere bağlı ölüm, tekrarlayan serebrovasküler olaylar, tekrarlayan MI/CABG, hedef damar revaskülarizasyonu yönünden de takipleri yapıldı.

### 3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemi

İstatistiksel analizler SPSS 19 paket programı (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Mac OS, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak yapıldı. Çalışmanın bağımlı değişkeni kanama riski iken bağımsız değişkeni PRECISE – DAPT skoru olarak değerlendirildi. Normal dağılımı test etmek için Kolmogorov – Smirnov testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki – kare testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler Student t testi veya Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve uygun olduğunda ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) veya medyan (25 – 75) persentiller olarak ifade edildi. PRECISE – DAPT skorunun optimum kesme değerlerini belirlemek için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi kullanıldı. PRECISE – DAPT skoru kesme noktasına göre kanama riskleri hesaplandı. P değeri  $< 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



**Grafik 1** – PRECISE – DAPT skoru için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 1071 tane akut koroner sendrom tanılı hasta alındı. Ortanca takip süresi 7.3 (5.3 – 8.3) yıldır. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo 6’da sunuldu. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı  $62.3 \pm 11.4$  idi. Hastalarımızın %72.6’sı erkek, %27.4’ü kadındı. Çalışmaya alınan hastaların %47.5’inde hipertansiyon, %25’inde diyabetes mellitus, %19.9’unda dislipidemi hikayesi mevcuttu. 252 hastada (%24) daha önceye ait koroner arter hastalık hikayesi mevcuttu. Sigara kullanımı 385 (%36) hastada vardı. 41 (%4) hastada serebrovasküler olay hikayesi mevcuttu. 16 hastada kalp yetersizliği öyküsü mevcuttu. Hastaların 362 (%33.8) tanesinde çok damar hastalığı mevcuttu. Hastaların 27’sinde (%2.5) daha önceye ait kanama öyküsü mevcuttu.

**Tablo 6 – Hastaların demografik özellikleri.**

Değişkenler	Tüm Hasta Grubu
Yaş (Yıl)	62.3 ± 11.4
Cinsiyet erkek / kadın Sayı (%)	778 (72.6) / 293 (27.4)
Diyabetes Mellitus Sayı (%)	268 (25)
Hipertansiyon Sayı (%)	509 (48)
Kalp Yetersizliği Sayı (%)	16 (2)
Koroner Arter Hastalığı Sayı (%)	252 (24)
Serebrovasküler Hastalık Sayı (%)	41 (4)
Dislipidemi Sayı (%)	213 (20)
Kanama Öyküsü Sayı (%)	27 (3)
Sigara Kullanımı Sayı (%)	385 (36)
Çok Damar Hastalığı Sayı (%)	840 (78)
Tanı	
STEMI Sayı (%)	609 (57)
NSTEMI Sayı (%)	307 (29)
USAP Sayı (%)	155 (15)
Sorumlu Damar	
LAD Sayı (%)	471 (44)
LCX Sayı (%)	177 (17)
RCA Sayı (%)	340 (32)
Diğerleri (Yan dal, Safen greft, Ana Koroner) Sayı (%)	83 (8)
Stent tipi	
Çıplak Metal Stent Sayı (%)	985 (92)
İlaç Salımlı Stent Sayı (%)	62 (6)
Her İkisi Sayı (%)	24 (2)
Trombüs Aspirasyon Cihazı Kullanımı Sayı (%)	148 (14)
GP IIb/IIIa İnhibitörü Kullanımı Sayı (%)	297 (28)
Taburculuk Tedavisi	
Asetilsalisilik Asit Sayı (%)	1071 (100)
Klopidogrel Sayı (%)	1038 (97)
Tikagrelor – Prasugrel Sayı (%)	33 (3)
ACEİ – ARB Sayı (%)	854 (80)
Beta Blokör Sayı (%)	287 (27)
Statin Sayı (%)	845 (79)
Spironolakton Sayı (%)	64 (6)
Furosemid Sayı (%)	96 (10)
PPİ Sayı (%)	442 (41)

**Kısaltmalar:** STEMI: ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü, NSTEMI: ST elevasyonu olmayan miyokart enfarktüsü, USAP: Kararsız anjina pektoris, LAD: Sol ön inen koroner arter, CX: Sol sirkümfleks koroner arter, RCA: Sağ koroner arter, ACEİ: Anjiyotensin çevirici enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, PPİ: Proton pompa inhibitörü.

**Tablo 7 – Cinsiyete göre hastaların demografik özellikleri.**

Değişkenler	Kadın	Erkek	p – değeri
Yaş (Yıl)	67 ± 10.8	60.5 ± 11	<0.001
Diyabetes Mellitus Sayı (%)	106 (41)	162 (23)	<0.001
Hipertansiyon Sayı (%)	171 (65)	338 (48)	<0.001
Kalp Yetersizliği Sayı (%)	7 (4)	9 (2)	0.131
Koroner Arter Hastalığı Sayı (%)	66 (25)	186 (27)	0.693
Serebrovasküler Hastalık Sayı (%)	13 (5)	28 (4)	0.474
Dislipidemi Sayı (%)	64 (25)	149 (22)	0.254
Kanama Öyküsü Sayı (%)	10 (3)	17 (2)	0.253
Sigara Kullanımı Sayı (%)	73 (29)	312 (45)	<0.001
Çok Damar Hastalığı Sayı (%)	225 (77)	615 (79)	0.423
Tanı			0.002
STEMI Sayı (%)	142 (48)	467 (60)	
NSTEMI Sayı (%)	96 (33)	211 (27)	
USAP Sayı (%)	55 (19)	100 (13)	
Sorumlu Damar			0.127
LAD Sayı (%)	140 (48)	331 (43)	
LCX Sayı (%)	44 (15)	133 (17)	
RCA Sayı (%)	89 (30)	251 (32)	
Diğerleri (Yan dal, Safen greft, Ana Koroner) Sayı (%)	20 (7)	63 (8)	
Stent tipi			0.158
Çıplak Metal Stent Sayı (%)	277 (94)	708 (91)	
İlaç Salımlı Stent Sayı (%)	11 (4)	51 (7)	
Her İkisi Sayı (%)	5 (2)	19 (3)	
Trombüs Aspirasyon Cihazı Kullanımı Sayı (%)	29 (10)	119 (15)	0.022
GP IIb/IIIa İnhibitörü Kullanımı Sayı (%)	65 (22)	232 (30)	0.013
Taburculuk Tedavisi			
Asetilsalisilik Asit Sayı (%)	293 (100)	778 (100)	1
Klopidogrel Sayı (%)	284 (97)	754(97)	0.991
Tikagrelor – Prasugrel Sayı (%)	9 (3)	24 (3)	0.991
ACEİ – ARB Sayı (%)	224 (82)	630 (85)	0.346
Beta Blokör Sayı (%)	78 (28)	209 (28)	0.893
Statin Sayı (%)	233 (85)	612 (83)	0.498
Spirolakton Sayı (%)	18 (7)	46 (7)	0.815
Furosemid Sayı (%)	34 (13)	62 (9)	0.045
PPİ Sayı (%)	123 (61)	319 (60)	0.748

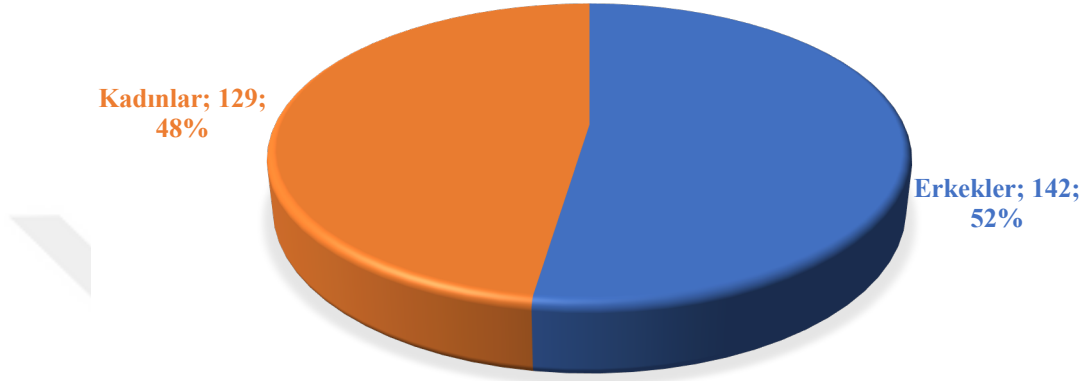
**Kısaltmalar:** STEMI: ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü, NSTEMI: ST elevasyonu olmayan miyokart enfarktüsü, USAP: Kararsız anjina pektoris, LAD: Sol ön inen koroner arter, CX: Sol sirkümfleks koroner arter, RCA: Sağ koroner arter, ACEİ: Anjiotensin çevirici enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü, PPİ: Proton pompa inhibitörü.

**Tablo 8 – PRECISE – DAPT skoruna göre hastaların demografik verileri.**

Değişkenler	PRECISE – DAPT Skor $\geq$ 25	PRECISE – DAPT Skor $<$ 25	p – değeri
Yaş (Yıl)	70.3 $\pm$ 10.7	59.6 $\pm$ 10.3	<0.001
Cinsiyet			<0.001
Kadın Sayı (%)	129 (48)	164 (21)	
Erkek Sayı (%)	142 (52)	636 (80)	
Diyabetes Mellitus Sayı (%)	101 (41)	167 (24)	<0.001
Hipertansiyon Sayı (%)	156 (63)	353 (49)	<0.001
Kalp Yetersizliği Sayı (%)	7 (3)	9 (2)	0.243
Koroner Arter Hastalığı Sayı (%)	77 (32)	175 (25)	0.025
Serebrovasküler Hastalık Sayı (%)	22 (9)	19 (3)	<0.001
Dislipidemi Sayı (%)	47 (20)	166 (24)	0.178
Kanama Öyküsü Sayı (%)	27 (10)	0 (0)	<0.001
Sigara Kullanımı Sayı (%)	46 (19)	339 (49)	<0.001
Çok Damar Hastalığı Sayı (%)	230 (85)	610 (76)	0.003
Tanı			0.037
STEMI Sayı (%)	139 (51)	470 (59)	
NSTEMI Sayı (%)	94 (35)	213 (27)	
USAP Sayı (%)	38 (14)	117 (15)	
Sorumlu Damar			0.909
LAD Sayı (%)	115 (42)	356 (45)	
LCX Sayı (%)	47 (17)	130 (16)	
RCA Sayı (%)	89 (33)	251 (31)	
Diğerleri (Yan dal, Safen greft, Ana Koroner) Sayı (%)	20 (7)	63 (8)	
Stent tipi			0.397
Çıplak Metal Stent Sayı (%)	212 (89)	511 (90)	
İlaç Salımlı Stent Sayı (%)	17 (7)	45 (8)	
Her İkisi Sayı (%)	10 (4)	14 (3)	
Trombüs Aspirasyon Cihazı Kullanımı Sayı (%)	37 (14)	111 (14)	0.927
GP IIb/IIIa İnhibitörü Kullanımı Sayı (%)	70 (26)	227 (29)	0.419
Taburculuk Tedavisi			
Asetilsalisilik Asit Sayı (%)	271 (100)	800 (100)	1
Klopidogrel Sayı (%)	259 (96)	779 (97)	0.138
Tikagrelor – Prasugrel Sayı (%)	12 (4)	21 (3)	0.138
ACEİ – ARB Sayı (%)	177 (71)	677 (89)	<0.001
Beta Blokör Sayı (%)	36 (14)	251 (88)	<0.001
Statin Sayı (%)	196 (79)	649 (85)	0.021
Spironolakton Sayı (%)	17 (7)	47 (7)	0.837
Furosemid Sayı (%)	42 (18)	54 (8)	<0.001
PPİ Sayı (%)	130 (60)	312 (60)	0.926

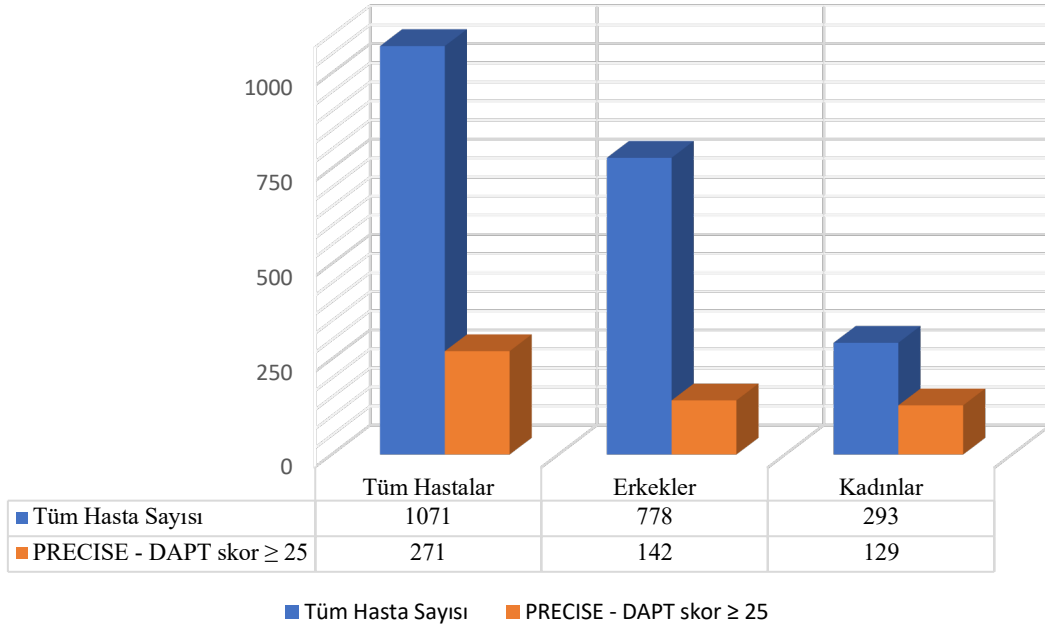
**Kısaltmalar:** STEMI: ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü, NSTEMI: ST elevasyonu olmayan miyokart enfarktüsü, USAP: Kararsız anjina pektoris, LAD: Sol ön inen koroner arter, CX: Sol sirkümlüks koroner arter, RCA: Sağ koroner arter, ACEİ: Anjiotensin çevirici enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü, PPI: Proton pompa inhibitörü.

### PRECISE - DAPT Skoru $\geq 25$ Hastaların (N = 271) Dağılımı



**Grafik 2** – PRECISE – DAPT skoru  $\geq 25$  olan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı.

### PRECISE - DAPT Skoru $\geq 25$ Hastaların Tüm Hastalar Ve Cinsiyetlere Göre Dağılımları



**Grafik 3** – PRECISE – DAPT skoru  $\geq 25$  olan hastaların, tüm hastalar ve cinsiyetlere göre dağılımları.



## 4.2. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Hastaların tüm laboratuvar sonuçları tablo 7’de sunulmuştur. Hastaların hemoglobin değerleri  $13.7 \text{ g/dL} \pm 1.9 \text{ g/dL}$ , lökosit değerleri  $11.4 \cdot 10^3/\text{uL} \pm 4 \cdot 10^3/\text{uL}$  ve GFR  $83.8 \text{ ml/dk} \pm 25.5 \text{ ml/dk}$  olarak bulundu. Hastalarımızdaki median PRECISE – DAPT skoru 17 (12 – 25) idi. Erkeklerde bu skorun 15 (11-22), kadınlarda 23 (16-31) olduğu gözlemlendi. Erkeklerin %18.3’ünde, kadınların ise %44’ünde PRECISE – DAPT skoru 25 ve üzerindedir. Erkeklerle kıyaslandığında, kadınlarda PRECISE – DAPT skoru daha yüksekti ( $24.27 \pm 11.0$  vs  $17.47 \pm 8.9$ ,  $p < 0.001$ ).

**Tablo 9** – Hastaların laboratuvar verileri.

Değişkenler	Tüm Hasta Grubu
Hemoglobin (g/dL)	$13.7 \pm 1.9$
Anemi Sayı (%)	200 (18.7)
Lökosit ( $10^3/\text{uL}$ )	$11.4 \pm 4$
GFR (ml/dk)	$83.8 \pm 25.5$
GFR < 60 (ml/dk) Sayı (%)	172 (16.1)
Kreatinin† (mg/dL)	0.90 (0.77 – 1.1)
Total kolesterol (mg/dL)	$177.3 \pm 42.1$
Trigliserid† (mg/dL)	143 (102.8 – 193)
LDL (mg/dL)	$109.6 \pm 33.6$
HDL (mg/dL)	$35.6 \pm 9.3$
Glikoz (mg/dL)	$128.5 \pm 61.5$
EF (%)	$48.3 \pm 10$
PRECISE – DAPT Skor†	17 (12 – 25)
Erkeklerde	15 (11 – 22)
Kadınlarda	23 (16 – 31)
PRECISE – DAPT Skor $\geq 25$ (n %)	271 (25)
Erkeklerde (n %)	142 (18.3)
Kadınlarda (n %)	129 (44)

† – Bu parametreler normal dağılım göstermediği için median interquartile range olarak ifade edilmiştir (25. ve 75. persentiller).

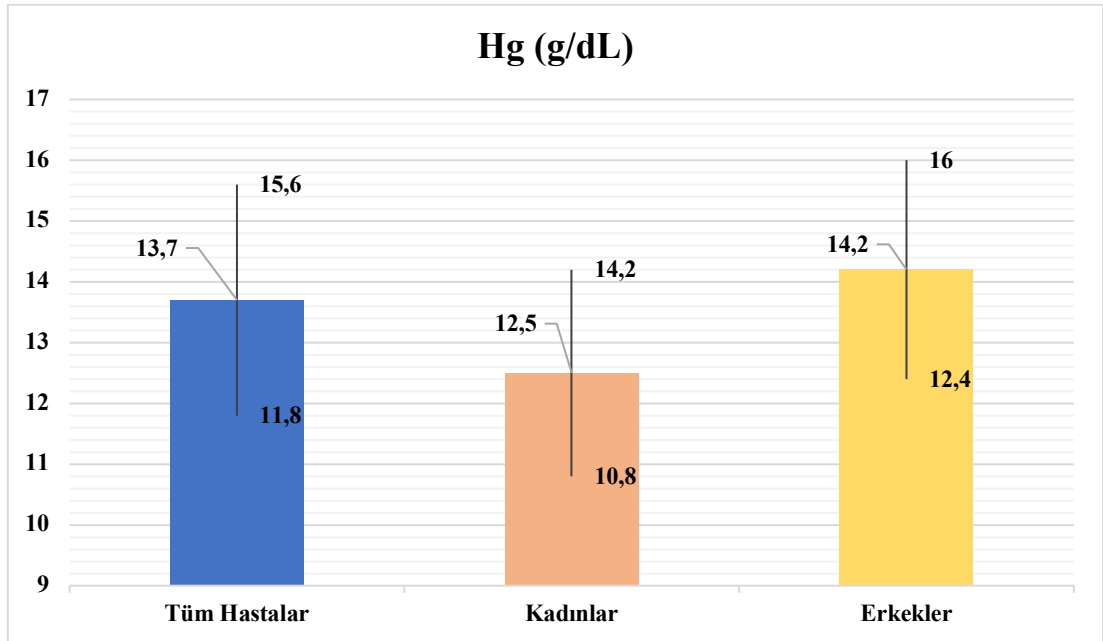
**Kısaltmalar:** GFR : Glomerüler filtrasyon hızı. LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein. HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein. EF : Ejeksiyon fraksiyonu.

**Tablo 10** – Cinsiyete göre hastaların laboratuvar verileri.

Değişkenler	Kadın	Erkek	p – değeri
Hemoglobin (g/dL)	12.5 ± 1.7	14.2 ± 1.8	< 0.001
Anemi Sayı (%)	84 (28.7)	116 (14.9)	< 0.001
Lökosit (10 <sup>3</sup> /uL)	10.5 ± 4	11.7 ± 4	< 0.001
GFR (ml/dk)	66.9 ± 10.9	60.5 ± 11.2	< 0.001
GFR < 60 (ml/dk) Sayı (%)	70 (24)	102 (59.3)	< 0.001
Kreatinin† (mg/dL)	0.82 (0.73 – 0.96)	0.93 (0.81 – 1.09)	< 0.001
Total kolesterol (mg/dL)	180.3 ± 45.8	176.2 ± 40.6	0.455
Trigliserid† (mg/dL)	145 (110 – 194)	141 (100 – 192)	0.162
LDL (mg/dL)	108 ± 33	110 ± 34	0.416
HDL (mg/dL)	37.7 ± 10	34.8 ± 9	< 0.001
Glikoz (mg/dL)	144 ± 76	122 ± 53	< 0.001
EF (%)	50 ± 10	48 ± 10	< 0.001
PRECISE – DAPT Skor†	23 (16 – 31)	15 (11 – 22)	< 0.001
PRECISE – DAPT Skor ≥ 25 (n %)	129 (44)	142 (18.3)	< 0.001

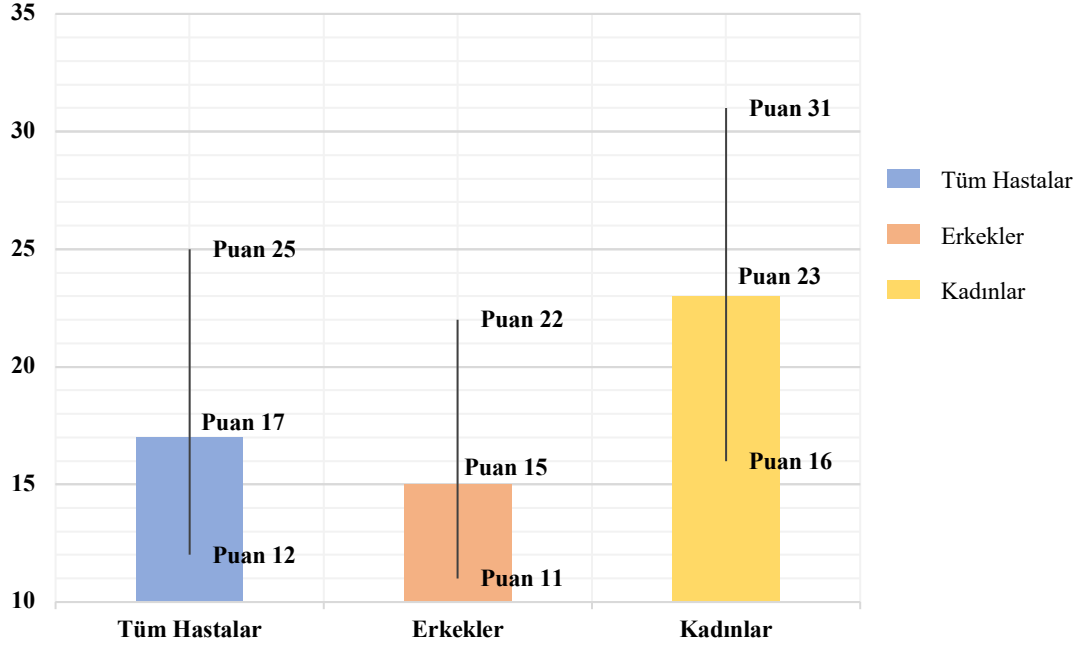
† – Bu parametreler normal dağılım göstermediği için median interquartile range olarak ifade edilmiştir (25. ve 75. persentiller).

**Kısaltmalar:** GFR : Glomerüler filtrasyon hızı. LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein. HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein. EF : Ejeksiyon fraksiyonu.



**Grafik 4** – Hg değerinin tüm hastalarda ve cinsiyetlere göre dağılımı.

## PRECISE - DAPT Skoru



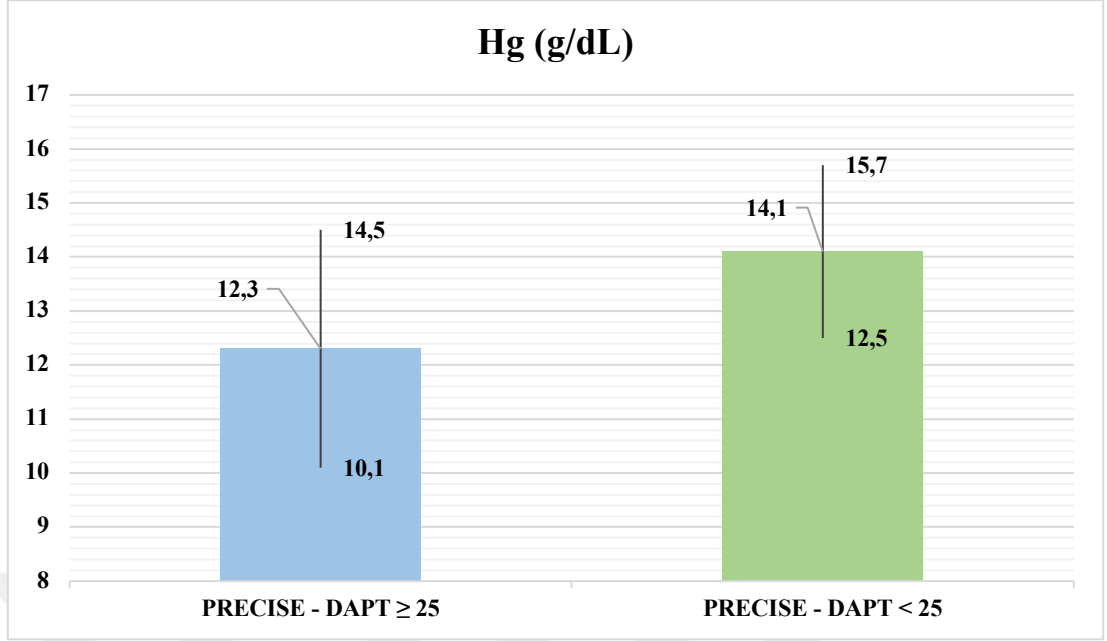
**Grafik 5** – PRECISE – DAPT skorunun tüm hastalarda ve cinsiyetlere göre dağılım

**Tablo 11** – PRECISE – DAPT skoruna göre hastaların laboratuvar verileri.

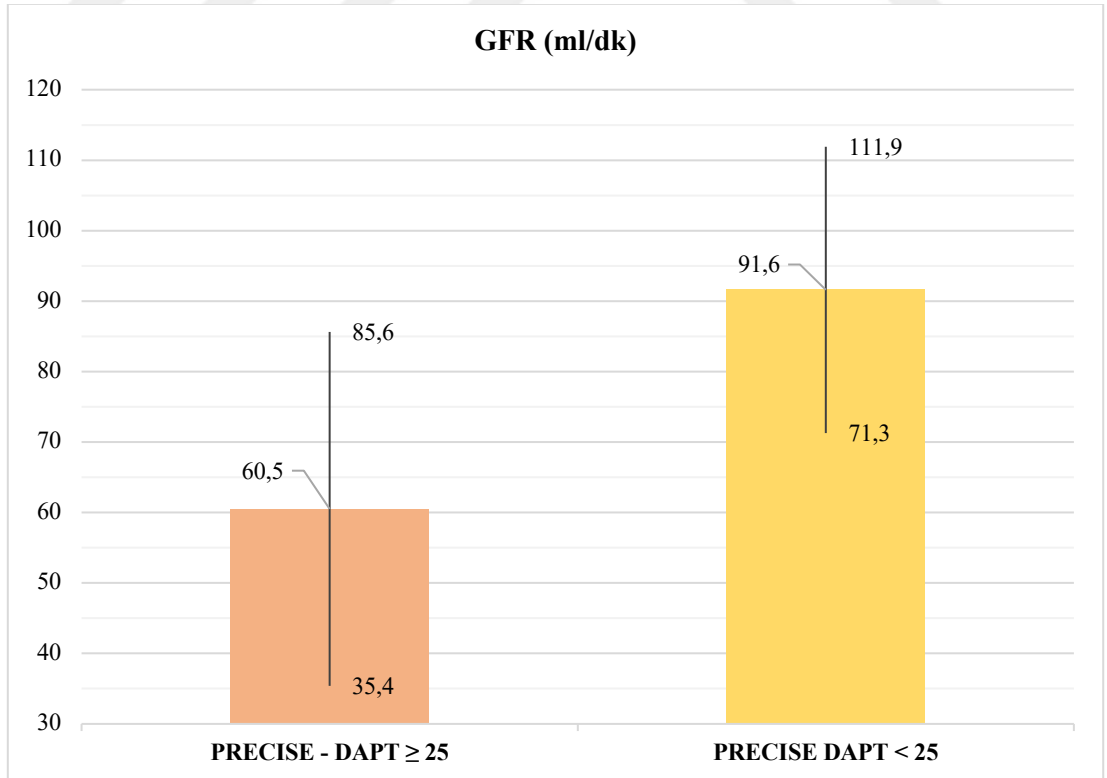
Değişkenler	PRECISE – DAPT Skor $\geq$ 25	PRECISE – DAPT Skor $<$ 25	p – değeri
Hemoglobin (g/dL)	12.3 $\pm$ 2.2	14.1 $\pm$ 1.6	< 0.001
Anemi Sayı (%)	120 (44.3)	80 (10)	< 0.001
Lökosit ( $10^3$ /uL)	11.5 $\pm$ 4.3	11.3 $\pm$ 4	0.507
GFR (ml/dk)	60.5 $\pm$ 25.1	91.6 $\pm$ 20.3	< 0.001
GFR < 60 (ml/dk) Sayı (%)	140 (51.7)	32 (4.0)	< 0.001
Kreatinin <sup>†</sup> (mg/dL)	1.14 (0.87 – 1.44)	0.86 (0.76 – 0.98)	< 0.001
Total kolesterol (mg/dL)	166 $\pm$ 45.8	181 $\pm$ 40	<0.001
Trigliserid <sup>†</sup> (mg/dL)	131 (98 – 181)	148 (105 – 199)	0.030
LDL (mg/dL)	109 $\pm$ 34	112 $\pm$ 33	< 0.001
HDL (mg/dL)	35.5 $\pm$ 9.5	35.5 $\pm$ 9	0.940
Glikoz (mg/dL)	138 $\pm$ 73	124.5 $\pm$ 56	0.005
EF (%)	47 $\pm$ 11	49 $\pm$ 10	0.030
PRECISE – DAPT Skor <sup>†</sup>	30 (27 – 38)	14 (11 – 19)	< 0.001

<sup>†</sup> – Bu parametreler normal dağılım göstermediği için median interquartile range olarak ifade edilmiştir (25. ve 75. persentiller).

**Kısaltmalar:** GFR : Glomerüler filtrasyon hızı. LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein. HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein. EF : Ejeksiyon fraksiyonu.



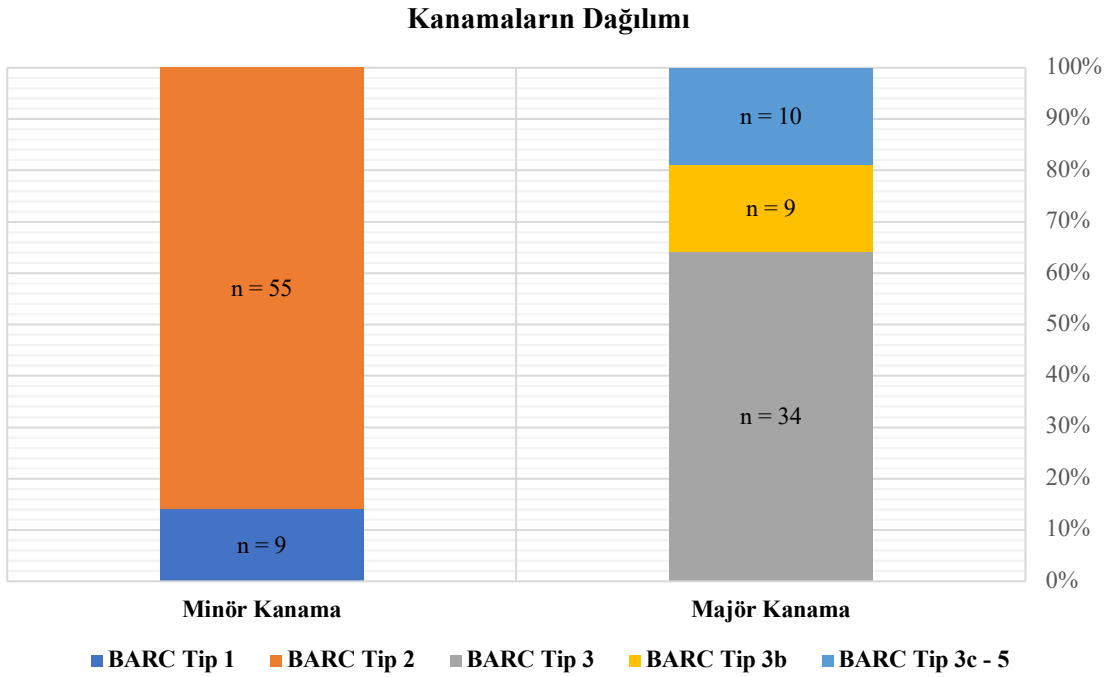
**Grafik 6** – PRECISE – DAPT skoruna göre Hg değerlerinin dağılımı.



**Grafik 7** – PRECISE – DAPT skoruna göre GFR değerlerinin dağılımı.

### 4.3. Hastaların Uzun Dönem Kanama, Mortalite ve Majör Kardiyak Olay Oranları

Hastaların uzun dönem kanama, mortalite ve majör kardiyak olay oranları tablo 9’da gösterilmiştir. Hastaların uzun dönem takibinde %5 oranında majör, %6 oranında ise minör kanama gözlenmiştir. Majör kanamaların %3’ü BARC tip 3a, %1’i BARC tip 3b, %1’i de BARC tip 3c – 5 idi. En sık görülen kanama ise %5 oran ile gastrointestinal sistem kanamalarıydı. Kanamalar ile ilgili diğer oranlar tablo 9’da verilmiştir. Takipte 217 hastada tüm nedenlere bağlı ölüm görülmüştür.



**Grafik 8** – Hastalarda görülen kanamaların dağılımları.

**Tablo 12** – Hastaların uzun dönem kanama, mortalite ve majör kardiyak olay oranları.

Değişkenler	Tüm Hasta Grubu
Kanamalar	117 (11)
Majör Kanama Sayı (%)	53 (5)
BARC Tip 3a	34 (3)
BARC Tip 3b	9 (1)
BARC Tip 3c – 5	10 (1)
Minör Kanama Sayı (%)	64 (6)
BARC Tip 1	9 (1)
BARC Tip 2	55 (5)
Kanama Tipleri	
Diş Eti Kanaması Sayı (%)	2 (0)
Epistaksis Sayı (%)	17 (2)
Ekstremitte Hematomu Sayı (%)	1 (0)
GİSK Sayı (%)	52 (5)
Hematüri Sayı (%)	22 (2)
Hemoptizi Sayı (%)	6 (1)
Kraniyel (Parankimal) Kanama Sayı (%)	9 (1)
Konjunktival Kanama Sayı (%)	2 (0)
Kulak İçi Kanama Sayı (%)	1 (0)
Retroperitoneal Kanama Sayı (%)	1 (0)
Subaraknoid Kanama Sayı (%)	1 (0)
Vajinal Kanama Sayı (%)	3 (0)
Tekrarlayan Miyokart Enfarktüsü Sayı (%)	130 (12)
Kalp Yetersizliği ile Hastaneye Yatış Sayı (%)	43 (4)
Tekrarlayan Serebrovasküler Olay Sayı (%)	38 (4)
Tekrarlayan Revaskülarizasyon Sayı (%)	
PCI Sayı (%)	152 (14)
CABG Sayı (%)	37 (4)
Total Mortalite Sayı (%)	217 (20)

**Kısaltmalar:** BARC: The bleeding academic research consortium, GİSK: Gastrointestinal sistem kanaması, PCI: Perkütan koroner girişim, CABG: Koroner arter bypass greft.

**Tablo 13** – Cinsiyete göre hastaların uzun dönem kanama, mortalite ve majör kardiyak olay oranları.

Değişkenler	Kadın	Erkek	p - değeri
Kanamalar			0.021
Majör Kanama Sayı (%)	12 (5.3)	41 (4.1)	
BARC Tip 3a	11 (4)	23 (3)	
BARC Tip 3b	1 (0.3)	8 (1)	
BARC Tip 3c – 5	0 (0)	10 (1)	
Minör Kanama Sayı (%)	18 (6.1)	46 (5.9)	
BARC Tip 1	6 (0.6)	3 (0.4)	
BARC Tip 2	12 (4)	43 (6)	
Kanama Tipleri			0.040
Diş Eti Kanaması Sayı (%)	0 (0)	2 (0.3)	
Epistaksis Sayı (%)	5 (2)	12 (2)	
Ekstremitte Hematomu Sayı (%)	0 (0)	1 (0.1)	
GİSK Sayı (%)	17 (90)	35 (5)	
Hematüri Sayı (%)	2 (1)	20 (91)	
Hemoptizi Sayı (%)	3 (1)	3 (0.4)	
Kraniyel (Parankimal) Kanama Sayı (%)	0 (0)	9 (1)	
Konjunktival Kanama Sayı (%)	0 (0)	2 (0.3)	
Kulak İçi Kanama Sayı (%)	0 (0)	1 (0.1)	
Retroperitoneal Kanama Sayı (%)	0 (0)	1 (0.1)	
Subaraknoid Kanama Sayı (%)	0 (0)	1 (0.1)	
Vajinal Kanama Sayı (%)	3 (1)	0 (0)	
Tekrarlayan Miyokart Enfarktüsü Sayı (%)	36 (12)	94 (12)	0.927
Kalp Yetersizliği ile Hastaneye Yatış Sayı (%)	12 (4)	31 (4)	0.934
Tekrarlayan Serebrovasküler Olay Sayı (%)	7 (2)	31 (4)	0.208
Tekrarlayan Revaskülarizasyon Sayı (%)			
PCI Sayı (%)	36 (12)	116 (15)	0.273
CABG Sayı (%)	6 (2)	31 (4)	0.122
Total Mortalite Sayı (%)	75 (26)	142 (18)	0.008

**Kısaltmalar:** BARC: The bleeding academic research consortium, GİSK: Gastrointestinal sistem kanaması, PCI: Perkütan koroner girişim, CABG: Koroner arter bypass greft.

**Tablo 14** – PRECISE – DAPT skoruna göre hastaların uzun dönem kanama, mortalite ve majör kardiyak olay oranları.

Değişkenler	PRECISE – DAPT Skor ≥ 25	PRECISE – DAPT Skor < 25	p – değeri
Kanamalar			<0.001
Majör Kanama Sayı (%)			
BARC Tip 3a	13 (5)	21 (62)	
BARC Tip 3b	5 (56)	4 (44)	
BARC Tip 3c – 5	5 (2)	5 (0.6)	
Minör Kanama Sayı (%)			
BARC Tip 1	5 (2)	4 (0.5)	
BARC Tip 2	21 (8)	34 (62)	
Kanama Tipleri			0.014
Diş Eti Kanaması Sayı (%)	1 (0.4)	1 (0.1)	
Epistaksis Sayı (%)	7 (3)	10 (1)	
Ekstremitte Hematomu Sayı (%)	0 (0)	1 (0.1)	
GİSK Sayı (%)	21 (8)	31 (4)	
Hematüri Sayı (%)	9 (3)	13 (2)	
Hemoptizi Sayı (%)	3 (1)	3 (0.4)	
Kraniyel (Parankimal) Kanama Sayı (%)	4 (2)	5 (0.6)	
Konjunktival Kanama Sayı (%)	1 (0.4)	1 (0.1)	
Kulak İçi Kanama Sayı (%)	1 (0.4)	0 (0)	
Retroperitoneal Kanama Sayı (%)	0 (0)	1 (0.1)	
Subaraknoid Kanama Sayı (%)	1 (0)	0 (0)	
Vajinal Kanama Sayı (%)	1 (0.4)	2 (0.3)	
Tekrarlayan Miyokart Enfarktüsü Sayı (%)	32 (12)	98 (12)	0.847
Kalp Yetersizliği ile Hastaneye Yatış Sayı (%)	17 (6)	26 (3)	0.028
Tekrarlayan Serebrovasküler Olay Sayı (%)	14 (5)	24 (3)	0.096
Tekrarlayan Revaskülarizasyon Sayı (%)			
PCI Sayı (%)	34 (13)	118 (15)	0.396
CABG Sayı (%)	7 (3)	30 (4)	0.363
Total Mortalite Sayı (%)	108 (40)	109 (13)	<0.001

**Kısaltmalar:** BARC: The bleeding academic research consortium, GİSK: Gastrointestinal sistem kanaması, PCI: Perkütan koroner girişim, CABG: Koroner arter bypass greft.



#### 4.4. Çalışmamız ile CardioCHUVI, PARIS, PRECISE – DAPT, Bern PCI, PLATO Kayıt Çalışmalarının Verilerinin Karşılaştırılması

**Tablo 15** – Çalışmamız ile CardioCHUVI, PARIS kayıtları ve PRECISE – DAPT Skorunun klinik karakteristiklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Cardio CHUVI (n = 1926)	Çalışmamız (n = 1071)	p - değeri	PARIS (n = 4190)	Çalışmamız (n = 1071)	p - değeri	PRECISE – DAPT (n = 14963)	Çalışmamız (n = 1071)	p - değeri
Yaş (yıl)	65.1 ± 13.0	62.3 ± 11.4	< 0.001	63.6 ± 11	62.3 ± 11	< 0.001	65.0 (56.9 – 73)	62.5 (54.4 – 70.7)	< 0.001
Kadın Cinsiyet (%)	23.2	27.4	0.011	25.4	27.4	0.182	29.5	27.4	0.145
Hg (g/dL)	14.2 ± 1.8	13.7 ± 1.9	< 0.001	–	13.7 ± 1.9	–	13.8 (12.7 – 14.9)	13.5 (12.1 – 14.7)	< 0.001
Lökosit (10 <sup>3</sup> /uL)	9.98 ± 3.95	11.40 ± 4.00	< 0.001	–	11.40	–	7.8 (6.3 – 10.2)	11 (9 - 13)	< 0.001
GFR (ml/dk)	78.90 ± 37.70	83.80 ± 25.50	< 0.001	–	83.80 ± 25.50	–	79.1 (60.8 – 98.0)	85.0 (67.8 – 100.5)	< 0.001
GFR < 60 (ml/dk) %	21.6	16.1	< 0.001	17.8	16.1	0.191	–	16.1	–
Anemi (%)	16	18.7	0.059	15	18.7	0.030	–	18.7	–
Önceki kanama hikayesi (%)	1.9	3	0.053	–	3	–	1.9	3	0.012

**Tablo 16** – Çalışmamız ile BERN PCI ve PLATO kayıt çalışmalarının klinik karakteristiklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	BERN PCI (n = 6172)	Çalışmamız (n = 1071)	p - değeri	PLATO (n = 8595)	Çalışmamız (n = 1071)	p - değeri
Yaş (yıl)	67.2 (50 – 75)	62.5 (54.4 – 70.7)	< 0.001	61.0 (53 – 69)	62.5 (54.4 – 70.7)	< 0.001
Kadın Cinsiyet (%)	26.8	27.4	0.683	23.9	27.4	0.012
Hg (g/dL)	13.6 (12.1 – 14.9)	13.7 (12.1 – 15.1)	0.005	14.1 (13.1 – 15)	13.7 (12.1 – 15.1)	< 0.001
Lökosit (10 <sup>3</sup> /uL)	8.8 (4.2 – 11.3)	11 (9 – 13)	< 0.001	9.7 (7.8 – 12.1)	11 (9 – 13)	< 0.001
GFR (ml/dk)	87.6 (65.4 – 105.4)	85.0 (67.8 – 100.5)	< 0.001	84.6 (74.3 – 102.9)	85.0 (67.8 – 100.5)	0.012
GFR < 60 (ml/dk) %	–	16.1	–	–	16.1	–
Anemi (%)	–	18.8	–	–	18.7	–
Önceki kanama hikayesi (%)	4.9	3	0.006	1.4	3	< 0.001

**Kısaltmalar (Tablo 15 – 16)** – *CardioCHUVI*: Registry of Patients Admitted by Acute Coronary Syndrome to University Hospital of Vigo, *PARIS*: Patterns of Non-Adherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients, *PRECISE – DAPT*: Predicting Bleeding Complications In Patients Undergoing Stent implantation and Subsequent Dual Anti Platelet Therapy, *BERN PCI*: Patients undergoing PCI at Bern University Hospital, *PLATO*: Platelet Inhibition and Patient Outcomes, *GFR*: Glomerüler filtrasyon hızı

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda hasta grubumuzda ortalama PRECISE – DAPT skoru özellikle kadınlarda yüksekti. Bu skorun uzun dönem kanama riskini ön görmedeki prediktif değeri düşüktür.

AKS ile başvuran hastalarda DAPT tipini ve süresini belirlemede hastaların kanama ve trombotik riskleri belirleyicidir. Tedavi süresinin artması ve daha potent antiplatelet ajanların kullanımı kanama riskinde artışa sebep olmaktadır(5, 46, 87). DAPT'ın optimal süresi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır ve çok sayıda derleme AKS ya da PKG sonrası optimal tedavi üzerine önemli bakış açıları sağlamışlardır(88).

Optimal tedavi süresini belirlemek için bu hastalarda birçok risk modelleri oluşturulmuştur. Bu risk modellerinden bir tanesi de PRECISE – DAPT skorudur. PRECISE – DAPT skoru başka çalışmalarda valide edilmiş bir skordur. Bu skor yaş, hemoglobin, lökosit, Kreatinin klirensi ve daha önceki kanama öyküsünü içermektedir(4). Bu skor sistemindeki her bir bileşenin hem iskemik hem de kanama riski ile olan ilişkileri birçok çalışmada gösterilmiştir(89). Yapılan bir çalışmada yaş arttıkça kanama riskinin arttığı gösterilmiştir. Özellikle majör kanamalarda ve ölümcül kanamalarda yaşın artmasıyla birlikte artış izlenmiştir(89). Majör üst GİSK 75 yaş üzeri hastalarda diğer yaş grupları ile kıyaslandığında daha ölümcül seyretmektedir(89).

PRECISE – DAPT skorunun bileşenlerinden olan hemoglobinin AKS'li hastalarda kanama ve ölüm ile ilişkisi gösterilmiştir. Yaklaşık 5400 AKS hastasını kapsayan bir çalışmada anemi ya da düşük hemoglobin değeri ile hastane içi ölüm ve majör kanamalar arasında yakın bir ilişki bulunmuştur(90).

The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) and Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) çalışmalarında yaklaşık 7400 AKS'li hasta değerlendirilmiştir(74). Bu çalışmalarda anemik olan hastalarda kanama oranları oldukça yüksektir. 4 çalışmayı içeren bir meta – analizde PKG sonrası aneminin varlığı yüksek kanama oranları ile ilişkilidir(91). Kwok ve ark. anemi ile kanama riski arasında önemli bir ilişki bulmuşlardır(92). PRECISE – DAPT skorunun validasyon kohortunda ortalama Hg değeri 13.8 g/dL (12.7 – 14.9) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kadınlar, erkeklere kıyasla daha düşük Hg değerlerine sahiptiler.

PRECISE – DAPT skoru ile kıyaslandığında çalışmamızdaki hastalar daha düşük Hg değerlerine sahiptiler(4). CardioCHUVI ve PARIS çalışmalarındaki anemik hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda hastalarda daha yüksek anemi insidansı gözlemlendi(93). Özellikle kadınlarda aneminin varlığı bizim çalışmamızdaki bu hastalarda yüksek PRECISE – DAPT skorunu açıklayabilir. Düşük Hg değerine sahip hastalarda, antiplatelet ajanlarla daha az inhibe edilen ve kemik iliği aktivasyonu ile trombogeneze eğilimli olgunlaşmamış plateletler oluşur. Bu durum, bu hastalarda hem iskemik riski hem de kanama riskini arttırabilir(94). Ayrıca artmış viskozite ve platelet birikimi altta yatan mekanizmalardan biri olabilir(95).

Kronik böbrek yetmezliğinin varlığı hem iskemi hem de kanama ile ilgili risk skorlarında yer almaktadır. Kreatinin klirensindeki düşüş PRECISE – DAPT skorundaki artışla orantılıdır(4). Kronik böbrek yetmezliğinde kanama riskinin artışı, platelet disfonksiyonu ve koagülasyon kaskatındaki patolojilere bağlanmıştır(96). Kanama riskinin, hastaların klinik ve demografik özelliklerine göre değerlendirildiği 8137 PKG uygulanan hastayı içeren bir çalışmada diyaliz hastalarında kanama oranlarının diyalize girmeyen hastalara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir(97). 4791 hastanın yer aldığı EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events) çalışmasında hastalar kreatin klirenslerine göre dört gruba ayrılmışlardır (CrCl > 75 ml/dk, 50 – 75, 30 – 49, < 30). Kanama ile ilgili komplikasyonlar en yüksek oranda en düşük GFR'ye sahip hastalarda izlenmiştir(98). Bizim çalışmamızda BERN PCI kayıt çalışmasına göre GFR değerimiz daha düşük saptandı. Aksine CardioCHUVI, PLATO kayıt çalışmaları ve PRECISE – DAPT skoru çalışmasına göre bizim GFR değerimiz daha yüksek saptandı(47, 93).

PRECISE – DAPT skorunun en tartışmalı bileşeni lökosit sayısıdır(4). Lökosit sayısının dışlandığı alternatif bir skorlama sistemi oluşturulmuştur. Bu skorlama sistemi PLATO ve BERN PCI çalışma popülasyonunda retrospektif olarak test edilmiştir. 8595 PKG vakasının yer aldığı PLATO çalışmasında 145 hastada TIMI majör kanama, 6172 PKG vakasının yer aldığı BERN PCI grubunda ise 94 hastada TIMI majör kanama saptanmıştır(4). Sonuçlar BERN PCI ile uyumlu saptanırken, PLATO grubunda kanama riski daha düşük tahmin edilmiştir. Lökositlerin değerlendirilmediği alternatif PRECISE – DAPT skor sisteminden elde edilen skorlar ise PLATO grubunun verileri ile daha uyumlu saptanmıştır(4). Lökositlerin,

gastrointestinal sistem kanamaları üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, lökositozu olan hastalarda daha fazla kanama, daha fazla kan transfüzyonu ihtiyacı ve daha sık kanama sebebiyle operasyon ihtiyacı saptanmıştır(99).

Artmış lökosit düzeylerinin epikardiyal kan akımında ve miyokardiyal perfüzyonda azalma, trombozezistans, trombüs yükü ve yeni gelişen kalp yetersizliği ile ölüm ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır(100). Bizim çalışmamızda da lökosit sayısı, CardioCHUVI, BERN, PLATO kayıt çalışmaları ve PRECISE – DAPT skoru çalışması ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur(4, 47).

PRECISE – DAPT skoru çalışmasında cinsiyet ile PRECISE – DAPT skorunun ilişkisi araştırılmamıştır. Ancak ACUITY ve HORIZONS-AMI çalışmalarının verileri ile AKS sebebiyle hastaneye başvuran 17421 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kadınların %7'sinde, erkeklerin ise %3.7'sinde ilk 30 günde majör kanama gerçekleşmiştir(74). Genel olarak bizim çalışmamızda kadın cinsiyet oranı yukarıda bahsi geçen diğer çalışmalara göre daha yüksekti. Bizim çalışmamızda kadınların da PRECISE – DAPT skoru erkeklere göre daha yüksekti. Kanama oranları arasında ciddi fark gözlenmemesinin nedeni, ağırlıklı olarak bizim çalışmamızdaki hastalarda prasugrel ve tikagrelora göre daha az potent olan klopidoğrelın kullanılmasına bağlı olabilir.

Daha önceden kanama hikayesinin olması PRECISE – DAPT skorunun önemli bileşenlerinden birisidir. Bizim çalışmamızda da kanama öyküsü oranları PRECISE – DAPT skoru çalışması, CardioCHUVI ve PLATO kayıt çalışmalarına göre daha yüksekti(4, 93). Bizim çalışmamızda da yüksek PRECISE – DAPT skoruna sahip olanlar geçmişte daha fazla kanama öyküsüne sahipti.

PRECISE – DAPT skor, PLATO ve BERN PCI çalışma popülasyonunun retrospektif olarak test edildiği bir çalışmada, uzatılmış ikili antiplatelet tedavi ile yüksek kanama riski olmayan grupta iskemik sonlanım noktalarında azalma saptanırken, yüksek kanama riski varlığında fayda sağlanamamıştır(4).

DAPT ve PRECISE – DAPT skorlarının karşılaştırıldığı AKS ile başvuran 359 hastanın retrospektif olarak tarandığı bir çalışmada aynı popülasyonda hem DAPT hem de PRECISE – DAPT skorları hesaplanmış ve popülasyonun iskemi ve kanama riskleri değerlendirilmiştir(101). Çalışma grubunda ortalama PRECISE – DAPT skoru  $\geq 25$  saptanan grup, popülasyonun %6.9'unu oluşturmaktadır ve bu grubun ortalama

PRECISE – DAPT skoru 33 saptanmıştır(101). Popülasyonun %93.1'inin ise PRECISE – DAPT skoru < 25 saptanmış ve ortalama değer 10.5 olarak bulunmuştur(101). Bu çalışmada yaşlı, kadın, düşük Hg düzeyi ya da kanama öyküsü olanlarda PRECISE – DAPT skoru yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ortalama PRECISE – DAPT skoru 17 olup, hastaların yaklaşık %25'inde  $\geq 25$  saptandı. Özellikle benzer şekilde skoru yüksek olanlar, kadın cinsiyet, düşük Hg değeri ve ileri yaşa sahip hastalardı.

984 hasta ile yapılan bir çalışmada DAPT skoru CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) ve ACUITY skorları ile karşılaştırılmış, bu çalışmada ortalama PRECISE – DAPT skoru 22 bulunmuş ve bu hastalarda %13.2 oranında majör ve minör kanama izlenmiştir(102). PRECISE – DAPT skoru ile ilgili 14963 hastayı kapsayan yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada 2 yıllık periyotta PRECISE – DAPT skoruna, işlemin kompleksliğine, işlemlerden sonra ikili antiplatelet süreleri, iskemi ve kanama riski açısından hastalar prospektif olarak izlenmiştir(103). İşlemlerin kompleks olup olmaması değerlendirilirken 3'ten fazla stent ile PKG, tedavi edilmiş 3 lezyon ya da damarın varlığı, 2 stent ile yapılan bifurkasyon stentleme ya da stent çapının 60 mm üzerinde olması değerlendirilmiştir. Kompleks işlem yapılan hastaların çoğunluğu yaşlı, diyabetik, periferik arter hastalığı ve düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip hastalar olup, bu hastalarda çoğunlukla DES (İlaç salımlı stent) ve P2Y<sub>12</sub> inhibitörü olarak prasugrel veya tikagrelor kullanılmıştır. Bu hastaların kompleks işlem yapılmayanlarında PRECISE – DAPT skoru ortalama 16.2, iskemik riski yüksek olanlarda ise daha yüksek bulunmuştur(103). Kanama riski düşük olan grupta işlem kompleksliğinden bağımsız olarak hastalar uzun süreli ikili antiplatelet tedaviden fayda görmüşlerdir. PRECISE – DAPT skoru  $\geq 25$  olan ve kompleks işlem yapılmış hastalarda ise kısa ve uzun dönem ikili antiplatelet kullanımında majör ve minör kanama oranlarında farklılık gözlenmemiştir(103). Burada asıl olarak tedavinin tipini ve süresini belirlemede işlem kompleksliğinden ziyade kanama riski önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda işlem kompleksliği ile ilgili verilere sahip olmamıza rağmen dört hastanın birinde PRECISE – DAPT skoru 25 ve üzeridir. Bu da bize bu hastalarda ikili antiplatelet tedavinin tipini ve süresini belirlemede önemli bir yol göstericidir.

Sunulan çalışma bizim en iyi bilgimize göre literatürde uzun dönem kanama riski ile PRECISE – DAPT skoru ilişkisini göstermeyi amaçlayan bir çalışmadır. Bu çalışmada ortalama PRECISE – DAPT skoru yukarıda adı geçen diğer çalışmalara göre daha yüksektir. Özellikle yaşlı ve anemik kadınlarda PRECISE – DAPT skoru daha yüksektir. Çalışmamızda kadınların PRECISE – DAPT skoru daha yüksek olmasına rağmen uzun dönem takipte kliniğimizde ağırlıklı olarak ikili antiplatelet tedavinin bir parçası olarak daha az potent ajan olan klopidogrel kullanıldığı için cinsiyet yönünden kanama oranlarında bir farklılık izlenmemiştir. Örneğin tikagrelor ve prasugrel gibi daha potent ajanlar kullanıldığında aynı hasta grubunda kanama oranları değişebilir. Literatürde bu kadar uzun süreli takipte kanama oranları ile ilgili yeterli veri olmadığı için karşılaştırma yapamadık. Ancak yaptığımız çalışma bize PRECISE – DAPT skorunun uzun dönem takipte kanamaları ön gördürücü değerinin düşük olduğu gösterdi. Tek merkezli çalışma olmasına rağmen özellikle kadın ve anemik hastalarda ülkemiz popülasyonunda ortalama PRECISE – DAPT skorunun, bu çalışma sonuçlarına göre yüksek olduğu söylenebilir. Böylece akut koroner sendrom ile başvuran ve ikili antiplatelet tedavi alması gereken hastalarda, ikili antiplatelet tedavinin tipi ve süresini belirlemede ortalama PRECISE – DAPT skorunun yüksekliği göz önünde alınmalıdır.

## **6. KISITLILIKLAR**

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından birisi tek merkezli ve geriye dönük olmasıdır. Aynı zamanda çok uzun süreli takipte kanama oranları ile ilgili karşılaştırma yapılabilecek literatür verisi olmadığı için bu anlamda bir karşılaştırma yapamadık. Uzun dönem takipte kanama riskini belirlemek için büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM YAPILAN AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA KANAMA RİSKİNİN BELİRLENMESİ

### ÖZET

**Amaç:** Özellikle perkütan koroner girişim ile tedavisi gerçekleştirilen hastaların medikal tedavisinde ikili antiplatelet ajan kullanımı hayati önem arz etmektedir. Hastaların geliş tanısının yanında iskemik ve kanama riski de göz önünde bulundurulurken ikili antiplatelet süresine ve tipine karar verilmelidir. Çalışmamızda kliniğimize akut koroner sendrom ile başvuran ve ikili antiplatelet ajan ile tedavisi planlanan hastaların uzun dönem kanama risklerini belirlemek ve bunun sonunda tedaviye yönelik değişikliklerinin yapılması amaçlanmaktadır.

**Yöntem:** Çalışmaya 1 Ocak 2008 ile 31 Temmuz 2015 tarihleri arasında kliniğimize AKS ile başvuran ve bir yıl süre ile ikili antiplatelet tedavi alan 18 yaş ile 110 yaş arası 1071 hasta alındı. Tüm hastaların demografik verileri ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Tüm hastalar için PRECISE – DAPT skoru hesaplanarak hastalar kanama yönünden takip edildi. Ayrıca sonuçlarımız bu konuda yapılmış diğer çalışma verileri ile karşılaştırılıp değerlendirildi.

**Bulgular:** PRECISE – DAPT skoru ortalaması özellikle kadınlarda yüksek bulundu. Kadınların neredeyse yarısında PRECISE – DAPT skoru 25 ve üzeri olup kanama yönünden yüksek riskli değerlendirildi. Yine kadınlarda erkeklere göre ortalama Hg değeri daha düşük gözlemlendi. PRECISE – DAPT skorunun özellikle kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen çalışma popülasyonumuzda çok yüksek oranda daha az potent bir ajan olan klopidogrel kullanımının olması kanama oranlarının özellikle de cinsiyetler arası fark oluşmamasına katkısının olduğu düşünüldü.

**Sonuç:** PRECISE – DAPT skorunun uzun dönem kanamayı belirlemede çok güçlü olmadığı görüldü. Çalışma sonucunda her ne kadar tek merkezli bir çalışma olsa da ülkemizde özellikle kadın ve anemik hastaların çokluğu ve buna bağlı olarak da daha yüksek PRECISE – DAPT skoruna sahip hastaların medikal tedavileri planlanırken kanama riskinin göz önünde bulundurulup tedavi planının bu doğrultuda yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** PRECISE – DAPT, kanama, anemi, ikili antiplatelet tedavi, akut koroner sendrom



**DETERMINATION OF BLEEDING RISK IN PATIENTS WITH  
ACUTE CORONARY SYNDROME UNDERGOING  
PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION  
ABSTRACT**

**Aim:** The use of dual antiplatelet agents is of vital importance, especially in the medical treatment of patients treated with percutaneous coronary intervention. The decision on the type and duration of dual antiplatelet therapy should be considered according to the admission diagnosis, bleeding risk and ischemic risk. This study aims to make necessary adjustments in treatment strategies in line with our assessment on the long-term bleeding risks of patients who are treated with dual antiplatelet agents after admitted to our clinic with acute coronary syndrome.

**Methods:** A total of 1071 patients between the ages of 18 and 110 who were admitted to our clinic between 1 January 2008 and 31 July 2015 with ACS and received dual antiplatelet therapy for one year were included in the study. Demographic characteristics and laboratory data of all patients participated in our study were analyzed. PRECISE – DAPT scores were calculated and patients were followed up for bleeding. In addition, our results were evaluated and compared with the data presented in other studies on this subject.

**Findings:** The mean PRECISE – DAPT score was higher for women than men. For almost half of the female patients, PRECISE – DAPT score was 25 and above ( $\geq 25$ ) which indicates high bleeding risks. Also, the average Hg level was lower for women for than it was for men. Although the PRECISE – DAPT score was higher in women, it was thought that the use of a very high rate of clopidogrel (a less potent agent) in our study population contributed to the fact that bleeding rates did not show any gender related difference.

**Result:** The PRECISE – DAPT score is not found to be highly critical in the assessment of long-term bleeding risks. As a result of the study, although is a single-centre trial, in view of the high number of women and anaemic patients in our country, the risk of bleeding should be taken into consideration while planning the medical treatment of patients with higher PRECISE – DAPT scores.

**Keywords:** PRECISE – DAPT, bleeding, anemia, dual antiplatelet therapy, acute coronary syndrome

## KAYNAKLAR

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
2. Gravinese C, Bianco M, Cerrato E, Destefanis P, Luciano A, Bernardi A, et al. Is Aspirin Still the Cornerstone of Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease? An Historical and Practical Narrative Review. *Hospital Practices and Research*. 2017;2(4):94-101.
3. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, 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 Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60.
4. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *The Lancet*. 2017;389(10073):1025-34.
5. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618.
6. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016;118(4):535-46.
7. Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *The Lancet*. 2013;381(9873):1211-22.
8. Back M, Weber C, Lutgens E. Regulation of atherosclerotic plaque inflammation. *J Intern Med*. 2015;278(5):462-82.
9. Kwak BR, Back M, Bochaton-Piallat ML, Caligiuri G, Daemen MJ, Davies PF, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3013-20, 20a-20d.
10. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011;12(3):204-12.

11. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 2011;17(11):1410-22.
12. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994;89(5):2462-78.
13. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.
14. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med.* 1997;336(18):1276-82.
15. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation.* 1995;92(5):1355-74.
16. WHO. The top 10 causes of death: World Health Organization; 2018 [22.12.2019]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
17. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2008;61(3):299-310.
18. Emerging Risk Factors C, Danesh J, Erqou S, Walker M, Thompson SG, Tipping R, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(12):839-69.
19. Frohlich J, Al-Sarraf A. Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22(1):16-8.
20. Helgeland A, Hjermann I, Leren P, Enger S, Holme I. High-density lipoprotein cholesterol and antihypertensive drugs: the Oslo study. *Br Med J.* 1978;2(6134):403.
21. Emerging Risk Factors C, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302(18):1993-2000.
22. Savaş Tetik S, Tanrıverdi B. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal.* 2016;21(24530):1-9.

23. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* 2014;5(8):927-46.
24. American Diabetes A. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S111-S34.
25. Engeland A, Bjorge T, Sogaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *Am J Epidemiol.* 2003;157(6):517-23.
26. Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med.* 2006;355(8):779-87.
27. The National Heart L, and Blood Institute. Atherosclerosis 2019 [22.12.2019]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/atherosclerosis>.
28. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA.* 2004;291(18):2204-11.
29. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1662-7.
30. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens.* 1996;14(5):577-84.
31. Chen C, Halkos ME, Surowiec SM, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. *J Surg Res.* 2000;88(1):26-33.
32. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(12):e67-e492.
33. Bhuiya FA, Pitts SR, McCaig LF. Emergency department visits for chest pain and abdominal pain: United States, 1999-2008. *NCHS Data Brief.* 2010(43):1-8.
34. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2696-705.

35. Cardiovascular disease in Europe 2016: an epidemiological update. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3182-3.
36. TÜİK. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri: Türkiye İstatistik Kurumu; 2019 [22.12.2019]. Available from: [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1083](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083).
37. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019.
38. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69.
39. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77.
40. Jernberg T. SWEDHEART Annual report 2015. 2016.
41. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-Day Mortality in the Era of Reperfusion for Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1995;91(6):1659-68.
42. Douglas P. Zipes PL. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2-Volume Set, 11th Edition. 11 ed. Chicago: Elsevier; 2019.
43. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation.* 2013;127(24):2452-7.
44. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.
45. Jackson SP. Arterial thrombosis--insidious, unpredictable and deadly. *Nat Med.* 2011;17(11):1423-36.

46. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
47. 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.
48. 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.
49. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(12):2131-7.
50. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2010;31(1):17-28.
51. Jin J, Kunapuli SP. Coactivation of two different G protein-coupled receptors is essential for ADP-induced platelet aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(14):8070-4.
52. Nakahata N. Thromboxane A2: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol Ther.* 2008;118(1):18-35.
53. Atamer T. Hemostaz Mekanizması. Temel Hemostaz Tromboz Kursu; 08.09.2007; Bolu: Türk Hematoloji Derneği; 2007.
54. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359(9):938-49.
55. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007;357(24):2482-94.
56. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(1):30-47.
57. Simon T. Pharmacology of oral antiplatelet drugs. 3rd ed. A. John Camm TFLs, Gerald Maurer, and Patrick W. Serruys, editor. *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: Oxford University Press; 2018.*
58. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *The Lancet.* 2015;386(9990):281-91.

59. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101(10):1206-18.
60. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353(22):2373-83.
61. Nagelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, Ludwig M, Wensing G, Hohlfeld T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacol*. 2014;6:51-9.
62. Investigators C-O, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363(10):930-42.
63. Chen WC, Lin KH, Huang YT, Tsai TJ, Sun WC, Chuah SK, et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(12):1542-50.
64. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1084-9.
65. Lablanche JM, McFadden EP, Bonnet JL, Grollier G, Danchin N, Bedossa M, et al. Combined antiplatelet therapy with ticlopidine and aspirin. A simplified approach to intracoronary stent management. *Eur Heart J*. 1996;17(9):1373-80.
66. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators C. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102(6):624-9.
67. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(2):166-81.
68. Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, Heim JB, Kasper SC, Kurihara A, et al. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos*. 2006;34(4):600-7.
69. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007;153(1):66 e9-16.

70. Teng R. Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(11):1125-38.
71. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1082-115.
72. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 2016;315(16):1735-49.
73. Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart.* 2012;98(2):162-8.
74. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(23):2556-66.
75. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry(R)-GWTG. *Am J Cardiol.* 2011;107(8):1136-43.
76. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333(7578):1091.
77. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284(7):835-42.
78. Costa F, Tijssen JG, Ariotti S, Giatti S, Moscarella E, Guastaroba P, et al. Incremental Value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED Risk Scores for the Prediction of Hemorrhagic Events After Coronary Stent Implantation in Patients Undergoing Long or Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(12).
79. Koskinas KC, Raber L, Zanchin T, Wenaweser P, Stortecky S, Moschovitis A, et al. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(5).



80. The PRECISE-DAPT Risk Calculator: AlmaDigit Srl; 2017 [cited 2019. PRECISE-DAPT score working group executive committee]. Available from: <http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>.
81. Simons M, Alpert JS. Acute coronary syndrome: Terminology and classification <https://www.uptodate.com/contents/acute-coronary-syndrome-terminology-and-classification>: Wolters Kluwer; 2018 [updated 10.11.2019; cited 2019].
82. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med.* 2012;125(12):1205-13 e1.
83. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, et al. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J.* 2013;165(3):371-8 e3.
84. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA.* 2001;286(19):2405-12.
85. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123(23):2736-47.
86. Group WHOS. Nutritional anaemias. World Health Organization Technical Report Series. Geneva: World Health Organization; 1968.
87. Montalescot G, Brieger D, Dalby AJ, Park SJ, Mehran R. Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Review of the Evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(7):832-47.
88. Zwart B, Ten Berg JM. Antiplatelet therapy: New score for predicting bleeding risk after DAPT. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(6):321-2.
89. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *The Lancet.* 2017;390(10093):490-9.
90. Dauerman HL, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Bleeding complications in patients with anemia and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005;96(10):1379-83.

91. Wang X, Qiu M, Qi J, Li J, Wang H, Li Y, et al. Impact of anemia on long-term ischemic events and bleeding events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a system review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2015;7(11):2041-52.
92. Kim JH, Lee JH, Jang SY, Park SH, Bae MH, Yang DH, et al. Prognostic value of early acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2014;114(8):1174-8.
93. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Cobas-Paz R, Caneiro-Queija B, Martinez-Reglero C, Rodriguez-Rodriguez JM, et al. Assessing the performance of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores for predicting one-year out-of-hospital bleeding in acute coronary syndrome patients. *EuroIntervention.* 2018;13(16):1914-22.
94. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1862-71.
95. Reimers RC, Sutera SP, Joist JH. Potentiation by Red Blood Cells of Shear-Induced Platelet Aggregation: Relative Importance of Chemical and Physical Mechanisms. *Blood.* 1984;64 (6):1200 - 6.
96. Di Minno G, Martinez J, McKean ML, De La Rosa J, Burke JF, Murphy S. Platelet Dysfunction in Uremia. Multifaceted Defect Partially Corrected by Dialysis. *Journal of Urology.* 1986;135(4):885-.
97. Valle JA, Shetterly S, Maddox TM, Ho PM, Bradley SM, Sandhu A, et al. Postdischarge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention and Subsequent Mortality and Myocardial Infarction: Insights From the HMO Research Network-Stent Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(6).
98. Latif F, Kleiman NS, Cohen DJ, Pencina MJ, Yen CH, Cutlip DE, et al. In-hospital and 1-year outcomes among percutaneous coronary intervention patients with chronic kidney disease in the era of drug-eluting stents: a report from the EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events) registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(1):37-45.
99. Chalasani N, Patel K, Clark WS, Wilcox CM. The Prevalence and Significance of Leukocytosis in Upper Gastrointestinal Bleeding. *The American Journal of the Medical Sciences.* 1998;315(4):233-6.
100. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and

clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation*. 2000;102(19):2329-34.

101. Long T, Peng L, Li F, Xia K, Jing R, Liu X, et al. Correlations of DAPT score and PRECISE-DAPT score with the extent of coronary stenosis in acute coronary syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):e12531.

102. Choi SY, Kim MH, Cho YR, Sung Park J, Min Lee K, Park TH, et al. Performance of PRECISE-DAPT Score for Predicting Bleeding Complication During Dual Antiplatelet Therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):e006837.

103. Costa F, Van Klaveren D, Feres F, James S, Raber L, Pilgrim T, et al. Dual Antiplatelet Therapy Duration Based on Ischemic and Bleeding Risks After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):741-54.



