

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KARDİYOLOJİ KLİNİĞİNE
AKUT KORONER SENDROM İLE BAŞVURAN VE STENT
İMLANTE EDİLEN HASTALARDA PRECİSE-DAPT VE
DAPT SKORLARI VE MORTALİTEYE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Çetin ALAK

İZMİR-2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KARDİYOLOJİ KLİNİĞİNE
AKUT KORONER SENDROM İLE BAŞVURAN VE STENT
İMLANTE EDİLEN HASTALARDA PRECİSE-DAPT VE
DAPT SKORLARI VE MORTALİTEYE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Çetin ALAK

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. Nezihi BARIŞ

TEŞEKKÜR

İlk günden son güne kadar tez çalışmamda sabrını ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nezih BARIŞ'a,

Her zaman bana destek olan ve yol gösteren Kardiyoloji anabilim dalı başkanımız Prof. A. Dr. Oktay ERGENE'ye,

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, , Prof. Dr. Özer BADAK, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. Bahri AKDENİZ, Prof. Dr. Mehmet Birhan Yılmaz'a,

Kardiyoloji asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan, bana yol gösteren ve desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen Doç. Dr. Ebru Özpelit'e,

Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne başladığım ilk günden itibaren bana destek olan Doç. Dr. Emin Evren Özcan ve Doç. Dr. Hüseyin Dursun'a

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmış olduğum Uzm. Dr. Bihter Şentürk'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmış olduğum asistan ve uzman olarak aramızdan ayrılmış olan arkadaşlarıma,

Güçlü bir ekip ruhu ile çalışmış olduğumuz koroner yoğun bakım hemşireleri ve personellerine,

Beraber çalıştığımız her gün bana destek olan koroner anjiyografi hemşire ve personellerine,

Kardiyoloji servisinde birlikte çalıştığımız değerli hemşire ve personellere,

Uzmanlık eğitimim sürecinde hayatlarımızın kesiştiği ve benim hayatıma en büyük anlamı katan, bu zorlu dönemlerde ve her zaman yanımda olan, bana sevgisi ile güç veren hayat arkadaşım, eşim Dr. Zehra Yağmur Şahin ALAK'a,

Bu zorlu süreçte her türlü zorluğun üstesinden geleceğime beni inandıran Yıldız ÖZDEMİR'e,

Bu günlere gelebilmemin yegâne nedeni olan, beni büyüten, yetiştiren ve koşulsuz sevgileriyle her daim yanımda olan annem Sevda ALAK, babam Sezen ALAK ve kardeşim Pelin ALAK'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Çetin ALAK

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	1
SUMMARY	4
1.GİRİŞ VE AMAÇ	7
2.GENEL BİLGİLER	10
2.1.Giriş	10
2.2. Perkütan Koroner Girişim Sonrası Kısa ve Uzun Dönem Sonlanımlar	11
2.2.1.1 PKG Sonrası Kısa Dönem Sonlanımlar (30 gün).....	11
2.2.1.2 PKG Sonrası Orta Dönem Sonlanımlar (9 ay-1 yıl).....	11
2.2.1.3 PKG Sonrası Uzun Dönem Sonlanımlar (>1 yıl)	12
2.3. Stent Tipi ile Stent Trombozu Riskinin İlişkisi	12
2.3.1 Metalik Stentler	12
2.4. İATT'nin Etkinliği ve Güvenliği.....	15
2.4.1 Stent Trombozunun Önlenmesinde İATT'nin Yeri.....	15
2.4.2 Spontan Miyokart Enfarktüsünün Önlenmesinde İATT'nin Yeri	16
2.4.3 İATT ve Mortalite.....	17
2.4.3.1 AKS Hastaları	18
2.4.3.2 Post-ME Hastaları.....	18
2.4.3.3 Post-PKG Hastaları.....	19
2.4.4 İATT'nin Güvenliği.....	21
2.4.4.1 Bir Yıldan Kısa İATT'nin Güvenliği.....	21
2.4.4.2 Bir Yıldan Uzun İATT'nin Güvenliği.....	21
2.5. Risk Sınıflandırması ve Risk Skorları	22
3.METODLAR	27
3.1. Yöntem ve Gereçler	27
3.2. Hasta Popülasyonu	27
3.3. Dahil Edilme Kriterleri	28
3.4. Dışlama Kriterleri	28
3.5. Hasta Bilgilerinin Elde Edilmesi	28

3.6. Standart Kanama Tanımlarına Göre Kanamaların Sınıflandırılması	29
3.7. İlaç Uyumu Belirlenmesi.....	30
3.8. İstatiksel Analiz	30
4.BULGULAR	31
4.1.1. Hasta Özellikleri	31
4.1.2. İndeks Girişim Esnasındaki Anjiyografik ve Prosedürel Özellikler....	32
4.1.3 Taburculukta Reçete Edilen İlaçlar.....	33
4.1.4. Biyokimyasal bulgular	34
4.1.5. İATT Kullanım süreleri.....	35
4.1.6. Hastalardaki Kanama Oranları	35
4.1.7. Mortalite Oranları	37
4.1.8. PRECİSE-DAPT ve DAPT Skorları	40
4.1.9. İlaç Uyumu	40
4.2 Mortalite ile İlişkili Faktörler	40
4.2.1. PRECİSE-DAPT Skoru ve DAPT Skoru.....	40
4.2.2 PRECİSE-DAPT Skoru Parametrelerinin ve Diğer parametrelerin Mortalite ile ilişkisi	45
4.3. Kanama İle İlişkili Sonuçlar	50
4.4.Kısa İATT'ye karşı Uzun İATT	52
5.TARTIŞMA	56
5.1. Skorlamalar ve Mortalite İlişkisi	57
5.2. Skorlamaların Kanama Olayları ile İlişkisi ve Kanama Olaylarının Mortaliteye Etkisi.....	60
5.3 Uzun İATT'nin Mortalite ve Kanama Olayları ile İlişkisi	62
6.KISITLIKLAR	64
7. SONUÇ.....	65
8.KAYNAKLAR.....	66

TABLoların LİSTESİ

Tablo 1: PRECİSE-DAPT Skoru

Tablo 2: DAPT Skoru

Tablo 3: BARC Kanama Sınıflaması

Tablo 4: TİMİ Kanama Sınıflaması

Tablo 5: GUSTO Kanama sınıflaması

Tablo 6: Bazal Klinik Ve Demografik Özellikler

Tablo 7: İndeks Girişim Esnasındaki Anjiyografik ve Prosedürel Özellikler

Tablo 8: Taburculukta Reçete Edilen İlaçlar

Tablo 9: Laboratuvar Bulguları

Tablo 10: İATT Kullanım Süreleri

Tablo 11: Kanama Oranları

Tablo 12: Mortalite oranları

Tablo 13: Mortalite Gerçekleşen ve Gerçekleşmeyen Hastaların Bazal Klinik ve Demografik Özellikleri

Tablo 14: DAPT Skoru Mortalite İlişkisi

Tablo 15: DAPT Skoru ve Kardiyovasküler Nedenlere Bağlı Mortalite İlişkisi

Tablo 16: DAPT Skoru Düşük ve Yüksek Hastaların Bazal Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 17: PRECİSE-DAPT Skoru Düşük ve Yüksek Hastaların Bazal Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 18: Cinsiyet ile Mortalite, Kanama ve Risk Skorlarının İlişkisi

Tablo 19: Risk Faktörler ve Mortalite İlişkisi

Tablo 20: Risk Faktörleri ve Mortalite (Univariate Analiz)

Tablo 21: Mortalite Açısından Bağımsız Risk Faktörleri (Multivariate Analiz)

Tablo 22: Tekrarlayan ME Öyküsü ile İlaç Uyumu İlişkisi

Tablo 23: PRECİSE-DAPT Skoru ile Meydana Gelen Kanamaların İlişkisi

Tablo 24: PRECİSE-DAPT Skoru ile Meydana Gelen BARC3 Kanamaların İlişkisi

Tablo 25: Kanama Öyküsü Olan Hastalarda Meydana Gelen Kanamaların İlişkisi

Tablo 26: Kanama Öyküsü Olan Hastalarda Meydana Gelen Majör Kanamaların İlişkisi

Tablo 27: İATT Süresi ve PRECİSE-DAPT Skoru İlişkisi

Tablo 28: İATT Süresi ve Kardiyak Ölüm İlişkisi

Tablo 29:İATT Süresine Göre Hastaların Bazal Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 30: Uzun İATT'ye karşı Daha Uzun İATT ve Mortalite İlişkisi

Tablo 31: İATT süresi ve Kanama İlişkisi

Tablo 32: İATT süresi ve BARC3 Kanama İlişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kaplan-Meier Sağ Kalım Analizi (PRECİSE-DAPT ve DAPT Skorlarına Göre)

KISALTMALAR:

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association

ACE-İnh: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü

AKS: Akut koroner sendrom

AME: Akut Miyokart Enfarktüsü

CABG: Koroner Anjiyoplasti Bypass greftleme

CAPRIE: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events

CHARISMA: Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance

CLASSICS: Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study

CrCL: Kreatinin klirensi

CREDO: Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation

CURE: Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Rekurren Events

CURRENT OASIS 7: Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS)

CURRENT-PCI: Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events- Percutaneous Coronary Intervention

DAPT: Dual Antiplatelet Therapy

ESC: European Society of Cardiology

EXAMINATION: The clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArcTION all-comers trial

FANTASTIC: Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine

FDA: Food and Drug Administration

GIS: Gastrointestinal sistem

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

I-LOVE-IT 2: The Evaluate Safety and Effectiveness of the Tivoli DES and the Firebird DES for Treatment of Coronary Revascularization trial

IVUS XPL: Impact of Intravascular Ultrasound Guidance on Outcomes of XIENCE PRIME Stents in Long Lesions trial.

JACC: Journal of The American College Of Cardiology

KAH: Koroner arter hastalığı

KAG: Koroner angiografi

İATT: İkili Antitrombositik Tedavi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MACE: Major Adverse Cardiac Event
MACCE: Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event
ME: Miyokart Enfarktüsü
NORSTENT: Norwegian Coronary Stent Trial
NSTEMI: ST yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü
NNT: Number Need To Treat
NNH: Number Need To Harm
PARIS: Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients Registry
PCI: Percutaneous Coronary Intervention
PCI-CLARITY: PCI- Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy
PCI-CURE: Percutaneous Coronary Intervention - Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Rekurren Events
PEGASUS TİMİ 54: Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 trial
PKG: Perkütan koroner girişim
PLATO: Platelet Inhibition and Clinical Outcomes
PPI: Proton pompa inhibitörü
PRECISE-DAPT: PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy
PROTECT: Patient-Related Outcomes With Endeavor vs. Cypher Stenting trial
RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma
SAP: Kararlı angina pectoris
STEMI: ST yükselmeli Miyokart Enfarktüsü
SYNTAX : Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery
TG: Trigliserid
TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction
TRITON TIMI 38: Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel - Thrombolysis In Myocardial Infarction 38
UAP: Unstable angina pectoris
VKI: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Giriş ve Amaç: İkili Antitrombositer Tedavinin(İATT) uzatılması iskemik sonlanımlarda anlamlı azalma sağlarken, majör kanamalarda anlamlı artışa yol açmaktadır. İskemik sonlanımların ve kanama olaylarının bağımsız şekilde mortaliteyi arttırmaları, hekimlerin İATT tipi ve süresi ile ilgili karar vermesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, uluslararası kılavuzlar indeks olay esnasında İATT ile ilgili karar verirken kanama ve iskemi riskini değerlendirmemizi sağlayan skorlamaları önermektedir. Fakat bu skorlamalar büyük prospektif RKÇ(Randomize Kontrollü Çalışma) ile test edilmediği için değerleri tartışmalıdır. Biz araştırmamızda yeni risk skorları olan DAPT ve PRECİSE-DAPT skorlarının mortalite olan ilişkilerini incelemeyi amaçladık.

Metot: 01.01.2013 ile 01.07.2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümüne (kardiyoloji servis ve koroner yoğun bakım) AKS ile başvuran ve stent implante edilen 260 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların kayıtları hastane bilgi sistemi ve arşiv kayıtları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların sistem üzerinde kayıtlı telefon numaraları aracılığıyla hastalara ulaşıldı. Hastaların kanama öyküleri, İATT'yi kullanım süreleri, tekrarlayan ME öyküsü, İATT altında veya sonrasında kanama öyküleri ve hastaların ilaç uyumu ayrıntılı bir şekilde sorgulandı. Hazırlanmış olan olgu veri kayıt formu ve MORISKY ilaç uyum ölçeği, hastalara telefonla ulaşılarak soru cevap şeklinde dolduruldu. Hastaların laboratuvar sonuçları, ekokardiyografi ve KAG raporları, hastalık geçmişlerine sistem üzerinden kayıtlı bilgilerinden ulaşıldı. Bu veriler ile hastaların PRECİSE-DAPT ve DAPT skorları hesaplandı.

Bulgular: Araştırmamıza 260 hasta dahil edildi. AKS(Akut Koroner Sendrom) ile başvuran hastaların PRECİSE-DAPT ve DAPT skorları hesaplandı. PRECİSE-DAPT Skoru ≥ 25 üzerinde olan hasta sayısı 62'ydi(%23,8). DAPT Skoru ≥ 2 ve üzerinde hasta sayısı ise 193(%74,2) olduğu saptandı. Çalışmaya alınan hastaların 49'unda(%18,8) ölüm gerçekleşmiştir. PRECİSE-DAPT ≥ 25 üzerinde olan hastalar ile PRECİSE-DAPT < 25 altında olan hastalar mortalite açısından karşılaştırıldı ve yüksek skora sahip olan grupta mortalitenin belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi [$P < 0,001$ OR 6,94 Cİ (3,53-13,62)]. DAPT skoru ≥ 2 üzerinde olan hastalar ile DAPT skoru < 2 'nin altında olan hastalar mortalite açısından karşılaştırıldı ve DAPT skoru 2'nin altında olan grupta mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi

($P=0,021$). Hastalar PRECİSE-DAPT ve DAPT skoruna göre 4 gruba(PRECİSE-DAPT < 25 ve DAPT ≥ 2 ,PRECİSE-DAPT ≥ 25 ve DAPT ≥ 2 , PRECİSE-DAPT < 25 ve DAPT < 2, PRECİSE-DAPT ≥ 25 ve DAPT < 2) ayrılarak birbirleriyle karşılaştırıldı. PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan hastaların DAPT skorundan bağımsız olarak mortalitesinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi($p<0,001$).

PRECİSE-DAPT skorlaması öncelikle İATT'ye rehberlik edebilmesi açısından kanama riskini öngördürücü olarak oluşturulmuştur. Araştırmamızda, PRECİSE-DAPT skoru ile meydana gelen tüm kanamalar ve majör kanamalar arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan grupla düşük olan grup karşılaştırıldığında tüm kanama olayları ($P=0,56$) ve majör kanama olaylarında($P=0,23$) anlamlı fark olmadığı saptandı.

Araştırmamızda meydana gelen tüm kanamaların ve majör kanamaların mortalite ile ilişkisi değerlendirildi. Kanama meydana gelen hastalarda, mortalitede anlamlı fark olmadığı ($p=0,689$) gözlenirken; majör kanama meydana gelen hastalarda mortalitenin anlamlı olarak arttığı saptandı [$P=0,025$ OR 6,16(1,33-28,49)].

Çalışmamızda, kısa (≤ 12 ay) ve uzun (>12 ay) İATT alan hastalar mortalite ve meydana gelen kanama olayları açısından karşılaştırıldı. Uzun İATT alan grupta ölümler, kısa İATT'ye göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı [$P=0,019$ OR 2,20 Cİ (1,12-4,30)]. Uzun İATT kullanan grupta kanamaların belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi [$P<0,001$ OR 3,77 (1,80-7,9)]. Uzun İATT'nin majör kanamalarla olan ilişkisi değerlendirildiğinde, uzun İATT alan grupta majör kanamalar sayısal olarak fazla olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlemlendi [$p=0,056$ OR 4,48 Cİ (0,975-20,607)].

Sonuç: AKS ile başvuran ve stent implante edilen 260 hastanın dahil edildiği çalışmamızda; PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan hasta grubunun, DAPT skorundan bağımsız olarak mortalitesinin yüksek olduğunu gözlemledik. Kanamayı öngörmek için geliştirilen PRECİSE-DAPT skorunun çalışmamızda meydana gelen kanama olayları ile anlamlı ilişkisi olmadığı gözlemlendi. Araştırmamızda PRECİSE-DAPT skorunun meydana gelen kanamaları öngörmeye başarısız olup mortaliteyi göstermekte belirgin başarılı olması yüksek kanama riski mi, yüksek riskli hasta mı

sorusunu akıllara getirmektedir. Tüm kanama olaylarının mortalite ile ilişkisi olmadığı çalışmamızda gözlemlenirken, majör kanamaların mortaliteyi arttırdığı araştırmamızda saptanmıştır. Majör kanamaların mortalite ile güçlü ilişkisi olması; yüksek kanama riskine sahip hastayı tanımlama ihtiyacı doğurmuştur. Araştırmamızda İATT süresinin mortalite ve meydana gelen kanama olayları ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Uzun İATT'nin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir. Bu sonucun nedenlerinin daha iyi anlaşılması için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Uzun İATT alan hastalarda tüm kanamalarda anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Optimal İATT tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. İATT süresi, skorlamaların tedaviyi yönlendirmedeki yeri, yüksek kanama riski, yüksek kanama riski ve iskemik riske sahip hastalarda yaklaşım ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İkili Antitrombosit Tedavi(İATT), PRECİSE-DAPT, DAPT, Mortalite, Kanama

SUMMARY

Introduction and Purpose: Prolongation of DAPT, provides a significant reduction in ischemic outcomes, while resulting in a significant increase in major bleeding. The independent increase in mortality because of ischemic and bleeding events, makes it difficult for physicians to make decisions about the type and duration of DAPT. For this reason, international guidelines recommend using risk score tools that allow us to assess the risk of bleeding and ischemia when deciding on DAPT. However, since these risk score tools are not tested with large prospective RCT (Randomized Controlled Trial), their values are controversial. In our research, we aimed to examine the mortality relationship of new risk scores, DAPT and PRECISE-DAPT scores.

Method: Between 01.01.2013 and 01.07.2014, 260 patients admitted to Dokuz Eylül University Medical Faculty Cardiology Department (cardiology service and coronary intensive care unit) with ACS and undergo stent implantation were included in our study. The patients' records were retrospectively analyzed through the hospital information system and archive records. These patients were reached through the phone numbers registered on the system. Bleeding history of the patients, duration of DAPT use, history of recurrent MI, bleeding history under or after DAPT and drug compliance of the patients were questioned in detail. The patient data record form, which was prepared, was filled out in the form of questions and answers by telephone. Laboratory results, echocardiography and CAG reports of the patients, disease histories were obtained from the information recorded through the system. With these data, PRECISE-DAPT and DAPT scores of patients were calculated.

Results: 260 patients were included in our study. PRECISE-DAPT and DAPT scores of patients admitted with ACS were calculated. The number of patients with a PRECISE-DAPT Score ≥ 25 was 62 (23.8%). The number of patients with DAPT Score ≥ 2 was 193 (74.2%). Mortality occurred in 49 (18.8%) patients. Patients with PRECISE-DAPT ≥ 25 and those with PRECISE-DAPT < 25 were compared in terms of mortality and mortality was significantly higher in the high-scoring group [P < 0.001 OR 6.94 C (3.53-13.62)]. Patients with DAPT score ≥ 2 and patients with DAPT score below 2 were compared for mortality and mortality was significantly higher in the

group with DAPT score below 2 ($P=0.021$). The patients were divided into 4 groups (PRECISE-DAPT ≥ 25 and DAPT ≥ 2 , PRECISE-DAPT ≥ 25 and DAPT < 2 , PRECISE-DAPT < 25 and DAPT ≥ 2 , PRECISE-DAPT < 25 and DAPT < 2) according to PRECISE-DAPT and DAPT score. Mortality was significantly higher regardless of DAPT score in patients with high PRECISE-DAPT scores ($p<0.001$).

PRECISE-DAPT scoring was established as a predictor of bleeding risk to guide DAPT. In our study, we evaluated the relationship between PRECISE-DAPT score and major bleeding and all bleeding. Compared to the group with high PRECISE-DAPT score and the low group, there was no significant difference in all bleeding events ($P=0.56$) and major bleeding events ($P=0.23$).

In our study, the relationship between all bleeding and major bleeding events and mortality was evaluated. There was no significant difference in mortality ($p=0.689$) with all bleeding events; but mortality was significantly increased in patients with major bleeding [$P=0.025$ OR 6.16 (1,33-28,49)].

In our study, patients receiving short (≤ 12 months) and long term (>12 months) DAPT were compared in terms of mortality and bleeding events. Mortality was significantly higher in the group receiving prolonged DAPT compared to shorter DAPT [$P = 0.019$ OR 2.20 C (1.12-4.30)]. Bleeding events were significantly higher in the long DAPT group [$P < 0.001$ OR 3.77 (1.80-7.9)]. When the relationship of long DAPT with major bleeding events was evaluated, it was observed that BARC3 bleedings were numerically high in the group receiving long DAPT but did not reach statistical significance [$p=0.056$ OR 4.48 CI (0.975-20.607)].

Conclusion: In our study, which included 260 patients who presented with ACS and were implanted coronary stents; we observed that the patient group with a high PRECISE-DAPT score had a high mortality rate regardless of the DAPT score. It was observed that PRECISE-DAPT score, which was established to predict bleeding, did not have a significant relationship with bleeding events in our study. In our study, the PRECISE-DAPT score failed to predict bleeding events, but it was found to be significantly successful in predicting mortality. It was observed in our study that all bleeding events were not related to mortality, while major bleeding increased mortality. Strong relationship of major bleeding with mortality; the need to identify a patient with a high risk of bleeding. In our study, the relationship of DAPT duration with mortality and bleeding events has been evaluated. It has been observed that long DAPT increases all-cause mortality. Large-scale studies are needed to better

understand the reasons for this outcome. There was also a significant increase in bleeding events in patients receiving long DAPT. Optimal DAPT duration remains a controversial issue. Further studies are needed to evaluate the duration of DAPT, the role of risk score tools in guiding treatment, high risk of bleeding, and the treatment of high bleeding and ischemic risk patient.

Key words: Dual Antiplatelet Therapy (DAPT), PRECISE-DAPT, Mortality, Bleeding,



1.GİRİŞ VE AMAÇ:

2015 yılı verilerine göre her yıl Avrupa'da koroner girişim sonrası 1,4 milyon, miyokart enfarktüsü (ME) sonrası ise 2,2 milyon hastada ikili antitrombositler tedavi (İATT) endikasyonu olduğu tahmin edilmektedir(1). Perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda İATT'nin antikoagülan tedaviye üstün olduğu çalışmanın yayınlanmasından bugüne yaklaşık 24 yıl geçmiştir(2). O zamandan günümüze İATT, 225 bini aşkın hastayı kapsayan 35'ten fazla randomize klinik çalışmanın yapıldığı, kardiyovasküler tıp alanında en yoğun araştırılan tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir(1).

Bu kadar çok çalışmanın yapılması ve halen tartışmalı konuların olması nedeni ile Amerika Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) 2016, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2017 yılında İATT'ye yönelik odaklanmış güncelleme adı altında iki kılavuz yayınlamışlardır(1, 3). Fakat bu kılavuzlarda ve birçok çalışmada belirtildiği üzere optimal İATT süresi hala tartışmalıdır. AKS sonrası 12 ay uygulanan İATT tarihsel olarak 2001 yılında yayınlanan CURE (The Clopidogrel In Unstable Angina To Prevent Recurrent Events Trial) çalışması ve alt grubu olan PCI-CURE (Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study) çalışmalarına dayanmaktadır(4, 5). O yıllardan günümüze gelişen stent teknolojisi, daha potent P2Y12 inhibitörlerinin (prasugrel ve tikagrelor) keşfedilmesi İATT'nin optimal süresi ne kadar olmalı tartışmalarını gündeme getirmiştir.

Bunun üzerine kısa İATT (3-6 ay ile 12 ay) ve uzun İATT'yi (12 ay ile >12 ay) karşılaştıran birçok randomize klinik çalışma yapılmıştır. Kısa İATT'nin standart tedavi yerine geçmesini savunan çalışmaların amacı; daha kısa süre kullanılan İATT'nin majör kardiyovasküler olaylarda (MACE) anlamlı artışa yol açmadan standart tedavi kadar etkin olduğunu göstermektir(6-16). Uzun İATT'yi test eden çalışmalar ise; iskemik sonlanımlar olan geç stent trombozu, miyokart enfarktüsü ve diğer iskemik son noktaların anlamlı olarak azaldığını göstermeyi amaçlamaktadır(17-20). Bu çoklu randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) sonuçları göz önünde bulundurulduğunda; İATT süresini uzatmak stent ile ilişkili veya ilişkisiz iskemik sonlanımları anlamlı olarak azaltmakta fakat bunun karşılığında kanama

olaylarını anlamlı olarak arttırdığı gözlenmiştir(21). Bu durum hastanın başlangıçtaki iskemi veya kanama riskine bağlı olarak değişebilir. Bu da bize bazı hastaların uzatılmış İATT tedavisinden fayda görebileceğini düşündürürken, bazı hastaların ise zarar göreceği anlamına gelmektedir. Klinisyen İATT başlayacağı zaman kar/zarar dengesini göz önünde bulundurarak hangi hastanın kanama riski yüksek, hangi hastanın iskemik riski yüksek belirlemeli ve tedavisini bu yönde yönlendirmesi gerekmektedir. Bu noktada tedaviyi bireyselleştirmek gerektiği iki kılavuzda da vurgulanmıştır. Fakat iskemi ve kanama riski yüksek bireyi nasıl saptayacağımız tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, eş zamanlı iskemi ve kanama riski yüksek hastalarda nasıl bir yol izlenmesi gerektiği ile ilgili yeterli kanıt yoktur.

ACC/AHA kılavuzunda İATT süresini değerlendirirken hastanın kanama ve iskemi durumunun göz önünde bulundurulması ve eğer hastanın kanama riski ön planda ise İATT süresinin kısaltılabileceği sınıf IIb (Kanıt Düzeyi C) ile önerilmiştir. Kanama riski düşük ve iskemi riski ön planda olan hastalar, İATT'yi iyi tolere ettiyse ve herhangi bir kanama komplikasyonu ile karşılaşılmaıssa bu hastalara yine sınıf IIb (Kanıt Düzeyi A) ile İATT'nin 12 aydan daha uzun verilebileceği belirtilmiştir. Hastaların kanama durumunu değerlendirmek için herhangi bir skrolama önerilmemiş olup hastanın oral antikoagölan tedavi alıyor olması, daha önce kanama öyküsü olması, kadın cinsiyet, ileri yaş, düşük vücut ağırlığı, kronik böbrek yetmezliği (KBY), diyabetes mellitus(DM), anemi, non-steroid veya steroid ilaç kullanımı olması faktörlerinin göz önünde bulundurulması önerilmiştir (3). İskemi riskini değerlendirmek için ise iki ayrı yol önerilmiştir. DAPT skoru hesaplanarak hastanın bu skrolama ışığında iskemik riskini değerlendirmek önerilmiştir (22). Diğer yol ise artmış iskemi/stent trombozu riskini gösteren klinik veya anjiyografik risk faktörlerinin mevcut olup olmasına bağlı olarak değerlendirme yapılması önerilmiştir. İleri yaş, AKS ile başvuru, çoklu ME öyküsü, yaygın koroner arter hastalığı (KAH), DM, Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)<%40, birinci nesil stent implantasyonu, küçük/büyük stent çapı, bifurkasyon stentleme, instent restenoz öyküsü; belirtilen iskemi/stent trombozunu arttıran ve kılavuzda bahsedilen risk faktörleridir. ESC'nin kılavuzunda ise her hastanın indeks olay esnasında kanama riski açısından PRECİSE-DAPT skoru(23) ile değerlendirilmesi ve bu skora göre kanama riski düşük veya yüksek olmasına göre İATT süresine karar verilmesi önerilmektedir(1). Eğer hastanın kanama riski yüksek değilse ve uygulanan İATT altında herhangi bir kanama öyküsü yoksa hastanın iskemi riski açısından DAPT skoru ile değerlendirilmesi önerilmektedir. PRECİSE-

DAPT ve DAPT skorlamaların kullanılmasını sınıf IIb (Kanıt Düzeyi A) olarak önermektedir. Bu skorlamaların ışığında hastaların iskemi veya kanama riski açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Fakat kılavuzda da belirtildiği üzere bu skorlamalar RKÇ ile yeterince valide edilmemiş skorlamalardır. Aynı zamanda hem kanama riski yüksek hem de iskemi riski yüksek hastaların tedavisinin nasıl yönetileceği bilinmemektedir.

Biz bu çalışmamızda AKS ile merkezimize başvuran ve stent implante edilen hastaların verilerini toplayarak risk skorlarını hesapladık. Hastalar indeks olay sonrasında ölüm veya sağ kalım açısından değerlendirilmiş olup bu yeni geliştirilen skorlamaların mortalite açısından öngördürücü olup olmadığı ve hangi skorlamanın mortaliteyi öngörmede daha başarılı olduğunun araştırılması amaçlanmıştır. İkincil olarak PRECISE-DAPT skorunun kanama olayları ile ilişkisi, DAPT skorunun tekrarlayan ME ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca meydana gelen bu olayların (tekrarlayan ME ve kanama) mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Giriş

2015 yılı verilerine göre her yıl Avrupa'da koroner girişim sonrası 1,4 milyon, ME sonrası ise 2,2 milyon hastada İATT endikasyonu olduğu tahmin edilmektedir(1). PKG yapılan hastalarda İATT'nin antikoagülan tedaviye üstün olduğu çalışmanın yayınlanmasından bugüne yaklaşık 24 yıl geçmiştir(2). O zamandan günümüze İATT, 225 bini aşkın hastayı kapsayan 35'ten fazla randomize klinik çalışmanın yapıldığı, kardiyovasküler tıp alanında en yoğun araştırılan tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir(1). Bu 24 yıllık süre zarfında P₂Y₁₂ inhibisyonu stratejileri ile ilgili birçok gelişme yaşandı. Öncelikle daha güvenli olması nedeni ile tiklopidinden klopidoğrele ve ardından daha potent ve etkisi tahmin edilebilir olan tikagrelor ve prasugrele geçiş yaşandı. Yaşanan bu gelişmeler sonrasında çalışmalar, optimal İATT tedavi süresine odaklandı. Daha uzun İATT rejimlerinin araştırılması ihtiyacı ilk olarak, birinci nesil ilaç salınlı stent (İSS) implantasyonundan sonra ortaya çıkan geç ve çok geç stent trombozu ile ilgili endişelerden kaynaklanmıştır(24). Yeni nesil İSS'lerin keşfi ile geç ve çok geç stent trombozu riski önemli ölçüde azalmıştır. Yeni nesil İSS'lerin geç ve çok geç stent trombozunu, birinci nesil İSS ve çıplak metal stentlerle karşılaştırıldığında azaltması tekrar İATT'nin optimal süresi ne kadar olmalı sorusunu gündeme getirmiştir(25-28). İATT'nin arttırdığı kanama riski göz önünde bulundurulduğunda geç stent trombozunun önlenmesi için bir yıldan uzun verilmesi hastaya mutlak fayda sağlamayacaktır. Bir diğer yandan, İATT'nin sadece stent ile ilişkili olan değil, stent ile ilişkili olmayan ME ve inmenin uzun vadeli riskini azalttığına dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır. 24 yıllık araştırmalar sonunda İATT, lokal yani sadece stent ile ilgili bir tedavi stratejisi değil trombotik arteriyel damar tıkanmasını önleyebilen sistemik bir tedavi stratejisine dönüşmüştür. Bununla birlikte KAH saptanan, koroner revaskülarizasyon geçiren veya geçirmeyen hastalarda uygun İATT kombinasyonu ve optimal İATT süresi konusunda kafa karışıklığı devam etmektedir. İATT'nin yararları ve risklerinin gözlemlenenden farklı olabileceği, hasta kohortları ve çeşitli çalışmaların alt gruplarında gözlenen (örneğin, komorbiditesi olan veya yüksek kanama riskine sahip yaşlı hastalar) çelişkili sonuçlardan kaynaklanmaktadır.

2.2. Perkütan Koroner Girişim Sonrası Kısa ve Uzun Dönem Sonlanımlar

Tüm Avrupa ülkeleri göz önünde bulundurulduğunda PKG, CABG ile karşılaştırıldığında miyokart revaskülarizasyonu için tercih edilen tedavi yöntemidir (100.000 kişi başına ortalama > 190 CABG cerrahisi için 100.000 kişi başına 53)(1). PKG uygulanan hastalar arasında stabil veya unstabil klinik ile başvuranların dağılımı çok değişken olmakla birlikte Avrupa genelinde AKS, revaskülarizasyon için en sık endikasyondur. 2015 yılında Birleşik Krallık' ta girişimlerin yaklaşık % 65'i AKS ile başvuran hastalara uygulandı(1). PKG'nin kısa ve uzun dönem sonuçları, altta yatan hastalığın kompleksliği (sol ana ve çok damar hastalığı, kronik total oklüzyon, stent içi restenoz, diyabet vb.), başvuru kliniği (AKS, stabil KAH) ve operatör / kurumsal deneyime bağlıdır.

2.2.1.1. PKG Sonrası Kısa Dönem Sonlanımlar (30 gün)

2007-2011 yılları arasında İngiltere ve Galler'den alınan kayıt verilerinde PKG ile tedavi edilen 336 433 hastanın, 30 günlük ölüm oranı % 1.7 olarak bildirilmiştir (elektif PKG'de % 0.36, acil girişimlerde % 4.78) (29). Kısa süreli ve cihazla ilişkili komplikasyonlar içinde en önemlisi stent trombozudur ve vakaların % 50-70'inde ME veya ölüm ile ilişkilidir. Erken stent trombozu (<30 gün) vakaların % 0 - 1'inde görülür ve hasta, lezyon, prosedür ve cihaz faktörleri ile aynı zamanda trombosit ve pıhtılaşma faktörleri ile ilişkilidir. AKS hastalarının 30 gün içinde ölüm ve stent trombozu riski stabil KAH hastalarına kıyasla daha yüksektir(30).

2.2.1.2. PKG Sonrası Orta Dönem Sonlanımlar (9 ay-1 yıl)

Üç damar hastalığı ve / veya sol ana KAH olan hastaların alındığı Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) çalışmasında, PKG ile tedavi edilen hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm, inme veya ME 12.ayda % 7.6 oranında meydana geldi(31). En sık karşılaşılan orta dönem, cihaza bağlı advers olay, stent restenozu nedeniyle hedef lezyon revaskülarizasyondur, bu da ÇMS ile yaklaşık % 9 - 15 ve yeni nesil İSS ile 12 ay içinde <% 5'dir. Hedef lezyon revaskülarizasyonunun öngördürücüleri arasında anjiyografik komplekslik, diyabet ve kronik total oklüzyon, stent içi restenoz veya

ostial lezyonların tedavisi bulunur(32). 12 aylık kesin stent trombozu oranları en düşük yeni nesil İSS ile tedavi edilen (medyan% 0.5, % 95 CI 100 kişi-yılda% 0.3-0.7), ardından birinci nesil İSS (ortalama 100 kişi başına% 0,7,% 95 CI% 0,5-1,2) ve ÇMS (ortalama 100 kişi başına% 1.1,% 95 CI% 0.6-1.9) implante edilen hastalarda gözlenmiştir(33).

2.2.1.3. PKG Sonrası Uzun Dönem Sonlanımlar (>1 yıl)

Bir yılın sonrasında da, implante edilen koroner cihaz ile veya altta yatan KAH'ın ilerlemesi ile ilişkili geç advers olay riski vardır(34). Cihaza bağlı advers olaylar; çok geç stent trombozu ve hedef lezyon revaskülarizasyonunu kapsar ve stent implantasyonunu takiben kronik inflamasyon ve stent içi neoateroskleroz nedeniyle gecikmiş iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Çok geç stent trombozu; ÇMS ile yılda 100 kişide 0.1 (35), erken nesil İSS 0.2 - 0.8 ve yeni nesil İSS ile 0.1 - 0.2 (36) insidans oranları ile bildirilmiştir. Geç hedef lezyon revaskülarizasyonu, geç lümen kaybında sürekli bir artış ve kısmen stent içi neoateroskleroz ilişkilidir. Beş yılda risk, ÇMS ile yaklaşık yılda % 1(37), erken nesil İSS % 1-2 ve yeni nesil DES(38) ile <% 1'in altındadır. Geç advers olayların % 50'den fazlası cihazla ilişkili olmayıp tedavi edilmemiş segmentlerde hastalık ilerlemesine bağlı olarak gerçekleşir. SYNTAX çalışmasının 5 yıllık takip sonuçlarında PKG yapılan hastaların % 37.3'ünde MACCE (Majör Kardiyak ve Serebrovasküler Olay) gözlenmiştir(39). Beş yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm % 13.9, ME % 9.7, inme % 2.4, tekrar revaskülarizasyon oranı % 25.9 olduğu saptandı(39). DAPT çalışmasında hedef lezyonla ilişkisiz ME'nin stent trombozu ile ilişkili ME'den daha yaygın olduğu izlendi(18).

2.3. Stent Tipi ile Stent Trombozu Riskinin İlişkisi

2.3.1. Metalik Stentler

ÇMS döneminde erken (30 gün içinde) stent trombozu en büyük endişe kaynağı iken, 30 günden sonra ortaya çıkan stent trombozu son derece nadir olarak kabul edilirdi. Birinci kuşak İSS onayı için tasarlanan çalışmalarda, sirolimus salınlı stent sonrası 2 veya 3 ay İATT önerilirken paklitaksel salınlı stent sonrası 6 ay önerilmiştir. ÇMS ile karşılaştırıldığında birinci nesil İSS'ler ile ilgili ilk 1 yıl güvenlik sorunu bildirilmedi(40-42).

Birinci nesil İSS, ÇMS ile karşılaştırıldığında çok geç stent trombozu(>1 yıl) riski ile ilişkiliydi(43, 44). Bu gözlem, ÇMS'ye kıyasla İSS'in artmış trombojenisite algısını destekledi ve İSS ile tedavi edilen hastalarda İATT süresi için 'daha uzun daha iyi' (longer the better) fikrini körükledi. Birinci nesil İSS'nin yerini tamamen yeni nesil cihazlar aldı. Yeni nesil cihazlar için stent trombozu ve hedef damar ME ile ilgili olarak üstün olduğuna dair güvenlik kanıtları, birinci nesil İSS'ler ile karşılaştırılarak oluşturulmuştur(45-47). İlginç ve önemli olan nokta ise, bu yeni nesil stentlerin çoğu, birinci nesil ile yeni nesil İSS'yi karşılaştıran non-inferiority (daha aşağı olmama) çalışmaları ile onaylanmıştır. Bu nedenle, doğrudan yeni nesil İSS'yi BMS ile karşılaştıran daha az çalışma mevcuttur.

The clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArcTION all-comers trial (EXAMINATION) çalışması, 1498 STEMI hastasında kobalt krom everolimus-salınımlı-stent (ESS) ve ÇMS arasındaki klinik sonuçları karşılaştırmak için tasarlanmıştır. Beş yıllık takipte tüm nedenlere bağlı ölüm, tekrarlayan ME veya revaskülarizasyonun kombine sonlanımı ESS grubunda 159 (% 21.2) ve ÇMS grubunda 192 (% 25.7) hastada gözlenmiştir (P = 0.03). Bu fark esas olarak tüm nedenlere bağlı ölüm hızında belirgin bir azalma ve herhangi bir revaskülarizasyonda olan azalmadan kaynaklanmıştır(48). 4896 AKS hastasının birleştirilmiş analizi, ESS ile ÇMS karşılaştırıldığında kesin stent trombozu (HR 0.42,% 95 CI 0.22-0.78; P = 0.006), ME (HR 0.71,% 95 CI 0.55-0.92; P = 0.01) ve kardiyak mortalitenin (HR 0.67,% 95 CI 0.49-0.91; P = 0.01) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını gösterdi(49). PRODIGY Çalışmasında 2013 hasta PKG esnasında EES, ÇMS, zotarilimus-salınımlı- stent (ZSS) ve paklitaksel-salınımlı-stent(PSS) olarak randomize edildi. Majör kardiyovasküler olaylar (ESS 19.2%; ZES 27.8%; PSS 26.2%; ÇMS 32.1%; P = 0.00029) ve kesin/olası stent trombozu (ESS 1.0%; ZES 1.4%; PSS 4.6%; ÇMS 3.6%; P = 0.0001) ÇMS grubunda yeni nesil İSS'ler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi(50-52). DAPT çalışması, İSS veya ÇMS ile tedavi edilen 10 026 hastadaki majör advers olayları karşılaştırdı(53). Bu çalışma bu amaçla tasarlanmamış olsa da 33 aylık takip sürecinde BMS ile İSS karşılaştırıldığında BMS grubunda daha yüksek stent trombozu gözlenmiştir. ZEUS Çalışmasında en az bir yüksek kanama risk faktörüne sahip 828 hasta ÇMS ve Endeavor (ZSS) olarak iki gruba randomize edildi.(Oral antikoagülan kullanımı, yakın dönemde medikal tedavi gerektiren kanama öyküsü;

yaş > 80; artan kanama riski ile ilişkili sistemik durumlar [ör. Hematolojik bozukluklar veya bilinen herhangi bir koagülopati veya trombositopeni öyküsü de dahil olmak üzere kanama diyatezi [(trombosit sayısı <100 000 / mm³ (<100x10⁹ / L)] olarak tanımlanmıştır. Anemi(tekrarlayan ölçümler Hg<10g/dL, kronik steroid veya non-steroid antienflamatuar kullanımı)(54). Çalışma protokolünde stent tipine bakılmaksızın 30 günlük İATT verilmiştir. ZEUS çalışması, bu kadar kısa bir İATT rejiminde DES ile ÇMS'yi karşılaştıran ilk RKÇ oldu(54, 55). Yüksek kanama riskine sahip hastaların alındığı bu çalışmada ÇMS ile karşılaştırıldığında Endeovar ZSS ile tedavi edilen grupta MACE (22.6% vs. 29%; HR 0.75; P = 0.033), ME (3.5% vs. 10.4%; HR 0.33; P < 0.001), hedef damar revaskülarizasyonu (5.9% vs. 11.4%; HR 0.50; P = 0.005), kesin veya olası stent trombozunun (2.6% vs. 6.2%; HR 0.42; P = 0.016) anlamlı olarak daha az olduğu saptandı(55). Bu bulgular, 2466 yüksek kanama riskine sahip hastanın alındığı, ilaçla kaplı stent ile ilaç kaplı olmayan stentin (Gazelle) çift kör olarak karşılaştırıldığı LEADERS-FREE çalışmasında da tekrar ortaya konmuştur(56). Tüm hastalar bir ay İATT almıştır. 390. günde kardiyak ölüm, ME veya stent trombozunun birleşik sonlanımlarının ilaç kaplı stent grubunda 112 hastada (% 9.4) ve ÇMS grubunda 154 hasta (% 12.9) ortaya çıktığı gözlenmiş olup ilaç kaplı stent grubunun anlamlı üstün olduğu (0.71; üstünlük için P = 0.005) gözlenmiştir(56).

Norwegian Coronary Stent Trial (NORSTENT) çalışmasında PKG uygulanan 20 663 hastadan 9013'ü İSS(%95'i yeni nesil İSS) ve ÇMS'ye randomize edildi(57). Çalışmanın birincil sonlanım noktası ortalama beş yıllık takip sonunda meydana gelen herhangi bir nedene bağlı ölüm ve ölümcül olmayan spontan ME olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktası ise tekrarlayan revaskülarizasyon ve stent trombozu olarak belirlenmiştir. İki stent tekniği ile tedavi edilen bifurkasyon lezyonu olan, warfarin kullanmakta olan, KAH dışında herhangi bir nedenle beklenen ömrü beş yılın altında olan, araştırmacının kanaatiyle takibe uygun olmayan, PKG esnasında kullanılan ilaçları tolere edemeyen, uzun dönem İATT kontrendike olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Bunun dışında 18 yaşın üstünde stabil KAH veya AKS ile başvuran ve koroner lezyonu olan hastalar ÇMS veya İSS'ye randomize edilmişler. Altı yılın sonunda birincil sonlanımlar İSS grubunda %16,6, ÇMS grubunda %17,1 olduğu saptandı(HR 0.98, 95% CI 0.88–1.09; P = 0.66). Tekrarlayan revaskülarizasyon İSS grubunda %16,8 ÇMS grubunda %19,5 (HR 0.76, 95% CI

0.69–0.85; $P < 0.001$), kesin stent trombozu ise sırayla %0,8 ve %1,2 olarak gözlemlendi ($p=0,049$). Bu kanıtlar göz önünde bulundurulduğunda kısa İATT verilecek hastalarda ÇMS'yi İSS'ye tercih etmenin artık bir endikasyon olmadığı ve gelişmiş güvenlik profiline sahip ikinci nesil İSS'ler ile ÇMS'lerin benzer İATT süresinde kullanılabileceği ispatlanmıştır.

İkinci nesil İSS'lerin her ne kadar birinci nesil ve diğer ikinci nesil İSS ile kafa kafaya veya non-inferiority(daha aşağı kalmama) çalışması yapılmış olsa da sonuçları tüm ikinci nesil İSS'ye genellemekten kaçınılıp stent spesifik değerlendirilmesi gereklidir.

2.4. İATT'nin Etkinliği ve Güvenliği

Mevcut kanıtlar, İATT'nin akuttan çok geç olaylara kadar tüm spektrumda stent trombozu riskini azalttığını göstermektedir. ME veya PKG sonrası bir yıldan uzun devam edilen İATT'nin yararı spontan miyokart enfarktüsünü anlamlı olarak azaltmasından kaynaklanır ki bu da %15'lik mortalite oranları ile ilişkilidir(58). Aynı zamanda devam eden İATT, artmış kanama riskini de beraberinde getirir ve bu da karar verirken net faydayı göz önünde bulundurmayı gerektirir. Mevcut kanıtlar, İATT altında kanama riskinin, bir yıl içinde veya sonrasında İATT'nin süresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Uzun süreli İATT'nin, özellikle mortalite üzerine yararları, önceki kardiyovasküler geçmişe (AKS / MI ve stabil KAH gibi) büyük ölçüde bağımlı görüldüğünden İATT altında kanama riskini öngören modeller geliştirilmiş ve hastaya yaklaşımın iskemi ve kanama riski göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmesi önerilmektedir.

2.4.1. Stent Trombozunun Önlenmesinde İATT'nin Yeri

Stent trombozu, koroner stent implantasyonun en ciddi komplikasyonlarından biridir aynı zamanda mortalite ve ME ile güçlü bir şekilde ilişkilidir(59). Kesin, muhtemel ve olası stent trombozu olarak tanımlanır(60). Stent trombozu gerçekleşme zamanına göre erken (≤ 30 gün), geç (31 gün-1 yıl) ve çok geç (>1 yıl) olarak sınıflandırılır. Erken dönemde kendi içinde akut (ilk 24 saat içinde) ve subakut (2-30 gün içinde) olarak ayrılır. Çeşitli klinik, anjiyografik ve prosedürel faktörler stent trombozu riskini artırır(61). Optik Koherens Tomografi (OCT) ve intravasküler görüntüleme yöntemleri stentin yetersiz ekspansiyonu (under-expansion), stent

strutlarının damar duvarına olan apozisyonun yetersizliği ve edge diseksiyonunun daha çok erken stent trombozu ile ilişkili olduğunu; neoaterosklerozun ise çok geç stent trombozunda çok önemli rolü olduğunu gösterdi(62). Bu gözlemler, uygun olmayan prosedürel sonuçların uzun vadeli sonuçlar üzerinde etkisi olabileceği kavramını vurgulamaktadır.

1990'ların ortasında yapılan çeşitli randomize çalışmalar, aspirin artı tiklopidinin (daha sonra klopidoğrel yerini aldı) koroner stentlemeden sonra ilk standart tedavi olan oral antikoagülasyona kıyasla hem stent trombozu hem de kanamayı azalttığını gösterdi(2, 63). İATT'nin etkinliğinin yüksek olması, trombositlerin koroner stent trombozunda anahtar rol oynadığı düşüncesini desteklemiştir(64). Her ne kadar İATT, stent trombozu riskini azaltsa da, stent içi restenoz riski üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi, bu da neointimanın sonraki gelişiminde ilk trombüs oluşumunun rolü hakkında bir soru ortaya çıkardı(65). Trombosit inhibisyonu ve neointimal oluşum arasında ilişkinin anlamlı olmadığı diğer antitrombosit ajanlarla da doğrulanmıştır(66). Daha yeni P₂Y₁₂ inhibitörleri olan prasugrel ve tikagrelorün, AKS ile başvuran hastalarda erken ve geç stent trombozunu önlemede klopidoğrelden daha etkili olduğu kanıtlanmıştır fakat bu da yanında artmış kanama riskini beraberinde getirir(67, 68). DAPT çalışması tartışmasız bir şekilde çok geç stent trombozu insidansını azaltmada İATT rejiminin aspirinin tekli tedavisinden daha etkili olduğunu göstermiştir(18).

Sonuç olarak, mevcut kanıtlar İATT'nin akut olaylardan çok geç olaylara kadar tüm spektrumda stent trombozu riskini azalttığını göstermektedir.

2.4.2. Spontan Miyokart Enfarktüsünün Önlenmesinde İATT'nin Yeri

KAH tedavisinin ilk amacı; ME ve mortalite ile ilişkili ilk veya tekrarlayan koroner iskemik olayları önlemektir. AKS sonrası ME riski ilk 30 gün %5 civarındadır(69). Bununla birlikte, mevcut optimal tıbbi tedaviye rağmen KAH olan hastalarda devam eden spontan ME riski mevcuttur(70). AKS'yi takiben sadece aspirin ile tedavi edilen hastalarda tekrarlayan ME riski 30 günden 12. aya kadar yılda % 5-7'dir(4, 71). Tedaviye eklenen bir P₂Y₁₂ inhibitörü her iki zaman diliminde de ME riskini belirgin olarak azaltır. PKG'den bir yıl sonra stabil olan hastalar arasında da stent ile ilişkili olmayan, tedavi edilen segmentin dışında hastalığın ilerlemesi ve

alevlenmesi nedeni ile rezidüel ME riski mevcuttur(72). DAPT Çalışmasında, PKG'yi takiben birinci yıldan sonraki 18 aylık dönemde aspirin tedavisinin yanına eklenen klopidoğrel veya prasugrel'in tekrarlayan ME'de %2 kesin azalma (absolute reduction % 2.1'e karşı% 4.1; $P < 0.001$) sağladığı gösterilmiştir ve bu tedavi yararının %55'i stent ilişkili değildir(18, 73). 1-3 yıl önce ME geçirmiş hastaların alındığı PEGASUS-TIMI 54 çalışmasında, aspirine ek olarak tikagrelor verilen hastalarda, plasebo ve aspirin ile tedavi edilenlere kıyasla ME'de % 17'lik bir rölatif azalma görülmüştür (% 4.47'ye karşı% 5.25; $P = 0.005$). Yapılan altgrup analizinde ME sonrası P2Y12 inhibitör tedavisini bırakmayan veya 30 gün içinde bırakılan hastalarda bu faydanın daha belirgin olduğu gözlemlendi(% 28 göreceli azalma;% 4.9'a karşı% 6.2; $P = 0.0038$)(74).

Sonuç olarak, ME veya PKG sonrası bir yıldan uzun devam edilen İATT'nin yararı spontan miyokart enfarktüsünü anlamlı olarak azaltmasından kaynaklanır ki bu da %15'lik mortalite oranları ile ilişkilidir(58). Aynı zamanda devam eden İATT artmış kanama riskini de beraberinde getirir ve bu da karar verirken net faydayı göz önünde bulundurmayı gerektirir. Daha önce ME öyküsü olan, stabil seyreden, yüksek iskemik riskli hasta grubunda tekli aspirin tedavisi ile karşılaştırıldığında İATT, kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan ME ve inmeyi anlamlı olarak azalttığı gözlenmiştir. Stabilize PKG uygulanan hastalarda, aspirin ile karşılaştırıldığında bir yıldan uzun İATT'nin fayda/risk oranı önemli ölçüde girişim endikasyonu ve hastanın kardiyovasküler öyküsüne bağlıdır. Stabil KAH hastalarında uzun İATT'nin kardiyovasküler mortaliteyi azalttığına dair elimizde kanıt olmamakla birlikte artmış kardiyovasküler olmayan nedenlere bağlı ölüm ile ilişkilidir.

2.4.3. İATT ve Mortalite

Uzun dönem İATT'nin MACCE ve stent trombozunu önleyerek kardiyovasküler mortaliteyi azaltması beklenirken diğer taraftan da şiddetli kanama riskini artmasının kardiyovasküler olmayan mortaliteyi potansiyel olarak artırabileceğine dair endişeler vardır. İATT'nin kanamayı arttırdığına dair kanıtlar olmakla birlikte bu tedavi rejiminin hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler olmayan ölümü arttırdığına dair ciddi kanıtlar mevcuttur(75, 76). Bu döneme kadar olan kanıtlara rağmen İATT mortalite

üzerine etkisi belirsizdir ve başvuru kliniğinin (AKS –Stabil KAH) uzun dönem iskemik riskler açısından öngördürücü olabileceği düşünülmektedir.

2.4.3.1. AKS Hastaları

CURE çalışması ile aspirinin yanına eklenen klopidoğrel plasebo ile karşılaştırıldığında MACE'i anlamlı olarak azalttığını gösterilmiştir fakat sağ kalımda fayda sağladığı gösterilememiştir. Sonraki iki çalışmada daha yeni oral P₂Y₁₂ inhibitörleri kullanılarak İATT rejimi karşılaştırıldı. TRITON-TİMİ 38 çalışmasında AKS nedeni ile PKG uygulanan ve aspirin alan hastalarda tedaviye eklenen klopidoğrel tedavisi prasugrel ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada İATT'nin MACE'i azalttığı gözlenmiş olup mortaliteye etkisi olmadığı gözlenmiştir(77). AKS hastalarında tikagrelor ile klopidoğrel karşılaştırıldığı PLATO Çalışmasında hem MACE'i azalttığı hem de total mortalite (5.9% vs. 4.5%; P < 0.001) ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir (5.1% vs. 4.0%; P = 0.001)(78).

2.4.3.2. Post-ME Hastaları

CHARİSMA Çalışmasında çoklu risk faktörüne sahip olması nedeni ile aterotrombozis riski altında olan veya dökümente aterosklerotik hastalığı olan (KAH, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) hastalarda klopidoğrel plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda birincil sonlanımlarda anlamlı azalma sağlanmadığı saptanmıştır (79). Bu çalışmanın daha önce iskemik olay öyküsü olan hastalara odaklanıldığı bir post-hoc analizinde MACE'te olası azalma saptanırken tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümden anlamlı azalma sağlanmamıştır(80).

Daha yakın zamanlarda yayınlanan PEGASUS çalışmasında total mortalitede anlamlı azalma gösterilememiştir(81).

Daha önce ME öyküsü olan yüksek riskli hastalarda 1 yıldan uzun İATT'yi sadece aspirin ile karşılaştıran randomize çalışmaların meta-analizinde, uzun İATT'nin tek başına aspirin ile karşılaştırıldığında MACE'i azalttığı saptandı (% 6.4'e karşı % 7.5; RR 0.78) % 95 CI 0.67-0.90; P = 0.001). Bu meta-analizde aynı zamanda kardiyovasküler olmayan ölümlerde artışa yol açmadan (% 1.66 vs.1.55; RR 1.03,% 95 CI 0.86-1.23; P = 0.76) kardiyovasküler ölümleri (2.3% vs. 2.6%; RR 0.85, 95% CI

0.74 0.98; $P = 0.03$) azalttığı saptandı. İATT'nin tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı bir değişiklik sağlamadığı gözlemlendi RR 0.92 (% 95 CI 0.83-1.03; $P = 0.13$). Daha önce ME öyküsü olan, stabil seyreden, yüksek iskemik riskli hasta grubunda tekli aspirin tedavisi ile karşılaştırıldığında İATT iskemik olayları azaltıp kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan ME ve inmeyi azaltabilir.

2.4.3.3. Post-PKG Hastaları

DAPT Çalışması, İATT süresi arttıkça mortalitede sınırdan bir artış bulmuştur; tienopiridin tedavisine 1 yıldan fazla devam eden grupta tüm nedenlere bağlı ölüm oranları % 2.0, plasebo grubunda % 1.5 olduğu saptandı. (HR 1.36,% 95 GA 1.00-1.85; $P = 0.05$). Ölüm nedenlerinin daha ayrıntılı incelendiği bir diğer yayında tüm nedenlere bağlı ölüm %1,9'a karşı %1,5 (devam eden tienopiridine karşı plasebo, $P = 0.07$), kardiyovasküler mortalite oranları %1.0'a karşı %1.0 ($P = 0.97$), kardiyovasküler olmayan mortalite oranları % 0.5'e karşı % 0.5 idi ($P = 0.01$)(82). Ölümcül kanama oranları % 0.1'e karşı % 0.2 ($P = 0.81$) ve önceki kanamalara bağlı ölümler % 0.2'ye karşı % 0.2 idi ($P = 0.36$). Kansere insidansı iki grup arasında farklı değildi (% 2.0 ve % 1.6, $P = 0.12$). Kansere bağlı ölümler % 0.6'ya karşı % 0.3 ($P = 0.02$) ve nadiren kanama ile ilişkiliydi (% 0.1'e karşı % 0; $P = 0.25$).

Bu bulgunun doğru olup olmadığını kanıtlamak için meta-analizler yapılmıştır. DAPT çalışmasının diğer çalışmalarla bir araya getirildiği ilk meta-analizde kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda (sadece Post-PKG olarak sınırlandırılmamış) uzun İATT(>6 ay), aspirin ve kısa İATT(<6 ay) ile karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı ölümle anlamlı bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır(HR 1.05,% 95 CI 0.96-1.19; $P = 0.33$)(83). Benzer şekilde kısa İATT, uzun İATT ve sadece aspirin alan gruplar karşılaştırıldığında kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler (HR 1.01, 95% CI 0.93–1.12; $P = 0.81$) ve kardiyovasküler nedenlere bağlı olmayan ölümlerde (HR 1.04, 95% CI 0.90–1.26; $P = 0.66$) anlamlı fark izlenmedi.

Bir başka meta-analizde İSS implantasyonu sonrasında kısa İATT (≤ 1 yıl) ve uzun İATT (≥ 1 yıl) karşılaştırılmıştır(84). Kısa İATT grubunda tüm nedenlere bağlı ölümün daha az olduğu izlendi (HR 0.82, 95% CI 0.69 –0.98; $P = 0.02$; NNT = 325). Kısa İATT ile uzun İATT karşılaştırıldığında kardiyak mortalitenin iki grup arasında

benzer olduğu (HR 0.93,% 95 CI 0.73-1.17; P = 0.52) fakat farkın kardiyak olmayan ölümler (HR 0.67, 95% CI 0.51–0.89; P = 0.006; NNT = 347) arasındaki farktan ortaya çıktığı gözlenmiştir. Uzun İATT tüm nedenlere bağılı ölümü artırırken MACE ve stent trombozunu azaltmakta olduğu saptandı(84).

Bunun üzerine Kasım 2015'te FDA klopidoğrel ile ilgili bir güvenlik açıklamasında bulundu. DAPT Çalışması ve klopidoğrel ile yapılmış diğler uzun süreli büyük çalışmaları; ölüm oranları, kansere bağılı ölümler ve bildirilmiş kanser vakaları verilerini kendi bünyesinde topladı (85). Klopidoğrel'in tüm nedenlere bağılı ölüm oranları üzerindeki etkilerini değerlendirmek için diğler uzun süreli klinik çalışmaların meta-analizlerini oluşturdu. Sonuçlar, klopidoğrel ve aspirin ile uzun süreli (≥ 12 months) İATT'nin, kısa süreli (≤ 6 months) İATT veya tek başına aspirin ile karşılaştırıldığında genel ölüm riskini değiştirmediğini göstermektedir. Ayrıca uzun süreli İATT'nin kansere bağılı ölümü veya kanser ile ilişkili yan etkileri arttırmadığını açıkladı.

Bunun aksine Giustino ve ark.(OR tüm nedenlere bağılı mortalite 0.82,% 95 CI 0.67-1.01)(86) ile Navarese ve arkadaşlarının (OR tüm nedenlere bağılı mortalite 0.77,% 95 CI 0.60-0.98)(87) yaptığı meta-analizlerde kısa süreli İATT tüm nedenlere bağılı ölümü azalttığı gösterildi. 11 RKÇ'nin ve 33 051 hastanın dahil edildiğı İATT süresi ile ilgili ACC/AHA'nın yayınladığı meta-analizde ise uzun süreli İATT kullanımının zayıfta olsa mortalite oranını arttırdığı gösterilmiştir(88).

Genel olarak kanıtların toplamı, AKS'den sonra, uzamış İATT'nin iskemik sonlanımları önlemedeki yararlarının, artmış kardiyovasküler olmayan mortalite ile muhtemelen veya kısmen dengelendiğini göstermektedir(89). Bir diğler yandan, stabil KAH hastalarında uzun süreli İATT kardiyovasküler mortaliteyi azaltmaz ve kardiyovasküler olmayan ölümleri artırarak genel mortalite riskini artırabilir, böylece stent trombozu ve MACE'i azaltması hastaya net fayda avantajı sağlamamaktadır.

Sonuç olarak stabilize PKG uygulanan hastalarda, tek başına aspirin ile karşılaştırıldığında bir yıldan uzun İATT'nin fayda/risk oranı önemli ölçüde girişim endikasyonu ve hastanın kardiyovasküler öyküsüne bağılıdır. Stabil KAH hastalarında uzun İATT'nin, kardiyovasküler mortaliteyi azalttığına dair elimizde kanıt olmamakla

birlikte artmış kardiyovasküler olmayan nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

2.4.4. İATT'nin Güvenliği

2.4.4.1. Bir Yıldan Kısa İATT'nin Güvenliği

Bir yıl İATT süresi ilk olarak NSTEMI-AKS'li aspirin ile tedavi edilen hastaların 3-12 ay boyunca klopidoğrel (300 mg yükleme dozu ve ardından 75 mg / gün) veya plaseboya randomize edildiği CURE çalışmasına dayanmaktadır(4). Bu çalışmada ortalama İATT süresi 9 aydı. Ardından 12 ay DAPT süresi, CREDO çalışmasının PKG ile tedavi edilen hasta alt grubunda (% 67'si AKS) değerlendirildi(71). Birinci yılda aspirin tedavisine eklenen plaseboya kıyasla klopidoğrel'in CURE'de kanamalarda % 1.0 mutlak artışa (% 3.7'ye karşı % 2.7; P <0.001) ve CREDO'da majör kanamalarda % 2.1 mutlak artışa (% 8.8'e karşı % 6.7; P = 0.07)) neden olduğu saptandı.

AKS'den sonra 12 aylık DAPT süresi; bu iki çalışmaya dayanılarak referans tedavi olarak belirlendi; daha sonralarda PKG esnasındaki klinik başvuru tipinden bağımsız olarak İSS implante edilen hastalara da referans tedavi olmuştur.

Daha yakın zamanda (I-LOVE-IT 2) çalışmasında İSS implantasyonu sonrasında 909 hastayı 6 aylık ve 920 hastayı 12 aylık İATT süresine randomize eden çalışmada birinci yılda BARC $\geq$ 3 kanama % 0.7'ye karşı % 1.2 (P = 0.21) olarak saptandı(9). Son olarak Impact of Intravascular Ultrasound Guidance on Outcomes of XIENCE PRIME Stents in Long Lesions trial (IVUS-XPL) çalışmasında TIMI majör kanama riski % 0.7'ye karşı % 1.0 (P = 0.56) olarak bildirilmiştir.

2.4.4.2. Bir Yıldan Uzun İATT'nin Güvenliği

CHARISMA çalışmasında İATT ile 28 aylık medyan takip süresinde iskemik sonlanımlarda anlamlı bir azalma sağlanmazken GUSTO ciddi kanamalarda % 0.4 (% 1.7'ye karşı % 1.7; P = 0.09) ve GUSTO orta kanamalarda % 0.8 mutlak artış (% 2.1'e karşı % 1.3; P <0.001) olduğu saptanmıştır(79). Ağırlıklı olarak elektif İSS implantasyonu ile tedavi edilen hastalardan oluşan altı randomize stent çalışması, 6-12 ay DAPT ile uzun süreli (18-48 ay) İATT'yi karşılaştırdı(17, 18, 20, 90-92). İSS implante edilen hastalarda İATT süresine 18-36 aya uzatmanın majör kanama

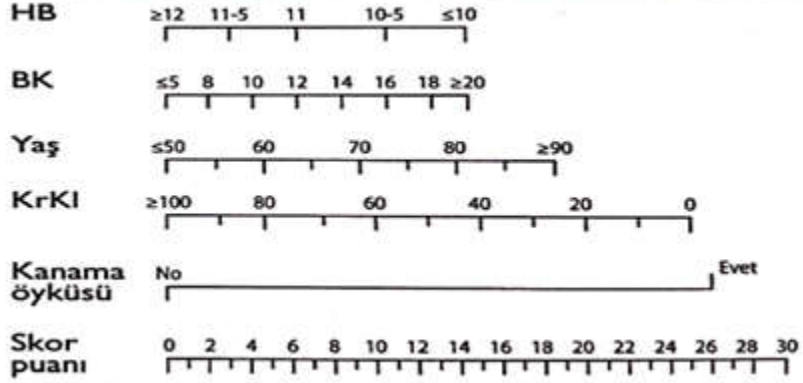
komplasyonlarını ~%1 mutlak, %60 rölaf arttırdığı saptanmıştır(88). Bu altı çalışmanın içinde en geniş ölçekli olan DAPT çalışmasında, uzun süreli DAPT, GUSTO ciddi kanamalarda % 0.2'lik ve GUSTO orta kanamalarda ise % 0.7'lik mutlak artış ile ilişkilendirildi (P = 0.15) ve (P = 0.004)(18). Üç yıllık takip sonucunda PEGASUS-TIMI 54 çalışmasında günde iki defa 60 mg tikagrelor plaseboyla karşılaştırıldığında TIMI majör kanamalarda % 1.2 mutlak ve iki kat rölaf risk artışı görülmüştür (HR 2.32,% 95 CI 1.68 -3.21; P <0.001)(81).

Sonuç olarak mevcut kanıtlar, İATT altında kanama riskinin bir yıl içinde veya sonrasında İATT'nin süresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Uzun süreli İATT'nin, özellikle mortalite üzerine yararları, önceki kardiyovasküler geçmişe (AKS / MI ve stabil KAH gibi) büyük ölçüde bağımlı görüldüğünden İATT altında kanama riskini öngören modeller geliştirilmiş ve hastaya yaklaşımın iskemi ve kanama riski göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmesi önerilmektedir.

2.5. Risk Sınıflandırması ve Risk Skorları

İskemi ve kanama riskleri arasındaki denge göz önüne alındığında skorlamaların kullanımı, İATT süresine karar verirken iskemik korumayı artırıp kanama riskini en aza indirerek tedavinin bireyselleştirmesi halinde yararlı olabilir(93). İskemik olayları(94-96) ve majör kanamaları(97-99) değerlendirmek için daha yaygın kullanılan risk skorlamalarının çoğu hastane yatışı esnasında veya taburculuk sonrası erken dönemde meydana gelen olayların tahmini için geliştirilmiş ve onaylanmıştır(100, 101). Sonuç olarak, İATT süresini değerlendirmede bu skorlamaların değerlerini araştıran çalışma ve kanıtlar sınırlıdır. İATT süresine karar vermek için bu risk skorlamalarının kullanılması muamma olmaya devam etmektedir(100). Fakat İATT süresine karar vermede bilgi sağlayan ve kılavuzluk eden risk skorlamalarının kullanımına diğer skorlamalara göre öncelik verilmesi ESC 2017 İATT'ye odaklanılmış güncelleme kılavuzunda önerilmektedir (Tablo 1,2).

Tablo 1: PRECİSE-DAPT Skoru

Kullanım zamanı	Koroner stentleme sırasında
Karşılaştırılan İATT süre stratejisi	Kısa (3-6 ay) ile standart/uzun İATT(12-24 ay)
Skor hesaplaması	 The diagram illustrates the PRECISE-DAPT scoring system. It consists of six horizontal scales that sum up to a total score from 0 to 30. The scales are: HB (Hemoglobin) with values ≥12, 11-5, 11, 10-5, and ≤10; BK (Creatinine) with values ≤5, 8, 10, 12, 14, 16, 18, and ≥20; Yaş (Age) with values ≤50, 60, 70, 80, and ≥90; KırKI (Cholesterol) with values ≥100, 80, 60, 40, 20, and 0; Kanama öyküsü (Bleeding history) with 'No' and 'Evet' (Yes); and Skor puanı (Score) which is the final sum from 0 to 30.
Skor aralığı	0-100 puan
Önerilen Karar Verme Sınırı	Skor≥25 Kısa İATT Skor<25 Standart/Uzun İATT
Hesaplayıcı	www.precisedaptscore.com

Tablo 2: DAPT Skoru

12 ay sorunsuz İATT altında		
Standart İATT (12 ay) ile uzun İATT (30 ay)		
Yaş	≥75	-2 puan
	65-75	-1 puan
	<65	0 puan
Sigara Kullanımı		+1 puan
Diyabetes Mellitus		+1 puan
Başvuru sırasında ME		+1 puan
PKG veya ME öyküsü		+1 puan
Paklitaksel salınlımlı stent		+1 puan
Stent çapı <3 mm		+1 puan
KKY veya EF<%30		+2 puan
Ven greft stenti		+2 puan
Minimum -2, maksimum +10		
Skor ≥ 2 Uzun İATT		
Skor < 2 Kısa İATT		

DAPT Skoru; 11 648 hastanın dahil edildiği DAPT Çalışmasının sonuçları ile geliştirildi ve 8136 hastanın dahil edildiği Patient-Related Outcomes With Endeavor vs. Cypher Stenting trial (PROTECT) Çalışmasıyla valide edildi(102). Bu skora dokuz parametreden oluşmakta [yaş, konjestif kalp yetmezliği / düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), ven greft stentleme, başvuru esnasında ME, önceden geçirilmiş ME veya PKG, diyabet, stent çapı <3 mm, sigara ve paklitaksel salınlımlı stent] ve hastanın alacağı skor -2 ile +10 arasında değişmektedir.(Tablo 2) DAPT çalışmasında, yüksek risk skoruna (skor ≥2) sahip hastalarda ME/stent trombozunda ve kardiyovasküler veya serebrovasküler olay riskinde azalma sağlanması için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (Number Need To Treat: NNT) 34 iken, uzun İATT ile kanama olaylarında orta derece bir artış görülmektedir. [Zarar görmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (Number Need to Harm: NNH=272] Buna karşılık bu çalışmada düşük risk skoruna (skor <2) sahip hastalarda İATT'nin uzatılması iskemik sonlanımlarda herhangi bir azalma sağlamazken, orta/ciddi kanama olaylarında anlamlı artışa yol açtığı saptandı(NNH=64). PROTECT çalışmasında İATT süresi

randomize edilmediğinden, DAPT skorunun tedavi süresine rehberlik eden değeri şimdiye kadar sadece DAPT çalışmasına katılan hastalar için gösterilmiştir. DAPT skorunun İATT süresine rehberlik edebilmesi için, DAPT Çalışmasında olduğu gibi yeni nesil İSS implantasyonu yapılan ve çok iyi seçilmiş hastalarda değil daha geniş hasta popülasyonlarında değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kanama için iki bağımsız risk öngördürücü skorlamalar mevcuttur. Bunlardan ilki (yaş, vücut kitlesi indeksi, sigara içme, anemi, CrCl, taburculukta üçlü tedavi, ME veya stent trombozu, diyabet, AKS, sigara, PKG ve CABG öyküsü) Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients (PARIS) Registry’de değerlendirilmiştir(103). PARİS çalışması; İATT kesilmesinin farklı modalitelerini incelemek ve bu modalitelerin klinik advers olaylar üzerindeki etkisini araştırmak için tasarlanmış, Avrupa ve Amerika’da PKG uygulanan ve stent implante edilen hastaların alındığı prospektif, çok merkezli, gözlemsel bir çalışmadır. Bu kayıt çalışmasına oral antikoagülan kullanma endikasyonu olan hastalar dahil edilmiştir. Paris kanama ve/veya iskemi risk skorlamasının İATT süresini değerlendirmedeki yeri bilinmemektedir çünkü bu çalışma hastaları, İATT süresine göre randomize eden bir çalışma değildir. Bugüne kadar yapılan hiçbir çalışmada bu skorlamaların sonuçları, İATT tipi veya süresinin rehberliği için uygulanmamıştır. Yüksek kanama riskine sahip olan hastaların %40’ının yüksek iskemik riske sahip olduğu ve %65,3’ünün ise düşük kanama ve iskemik riske sahip olduğu gözlemlendi(103). Sonuç olarak, PARİS çalışmasına göre iskemik ve kanama riski özelliklerinin eşzamanlı değerlendirilmesinin İATT süresine nasıl kılavuzluk etmesi gerektiği belirsizliğini korumaktadır.

PRECISE-DAPT; elektif, erken dönem ve acil PKG uygulanan 14 963 KAH hastasının dahil edildiği çalışmalardan elde edilen verilerle İATT alan hastalarda hastane dışı kanamayı öngörmek için beş parametreden (yaş, CrCl, hemoglobin, beyaz kan hücresi sayısı ve önceki spontan kanama) oluşturulmuş bir skorlama sistemidir.(Tablo 1) Bu yeni skorlamanın öngördürücü performansı derivasyon kohortunda değerlendirilmiş olup, 8595 hastanın alındığı PLATO ve 6172 hastanın alındığı Bern PCI çalışmalarıyla valide edilmiştir(78, 104). PRECİSE-DAPT Skorunun, Paris kanama skoru ile karşılaştırıldığında her iki kohortta da daha iyi diskriminasyon ve yeniden sınıflama yapabildiği ortaya kondu(23). Bu skorlamanın

kullanışlılığı; 10 081 hastanın değişik İATT sürelerine göre randomize edildiği, İATT sürelerinin kanama ve iskemi üzerine etkisi ve bu etkinin bazal kanama riski ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. PRECISE-DAPT skoruna göre yüksek kanama riskine (PRECISE-DAPT $\geq$ 25) sahip hastalarda uzatılmış İATT, iskemik sonlanımlarda anlamlı bir yarar sağlamazken kanama yükünü anlamlı oranda (NNH: 38) arttırdığı gözlenmiştir(23). Buna karşın, yüksek kanama riski olmayan hastalarda (PRECISE-DAPT skoru <25) uzatılmış İATT'nin kanama olaylarında herhangi bir artışa yol açmadan ME, kesin stent trombozu, inme ve hedef damar revaskülarizasyonunun birleşik sonlanımında anlamlı azalma sağladığı (NNT: 65) gözlenmiştir. Yüksek kanama riskine sahip hastalar için 12 aydan daha kısa İATT süresi seçmek, bu hastaların aşırı kanamaya riski ile karşı karşıya kalmalarını önleyebilir. Bunun aksine, kanama riski yüksek olmayan hastalar standart tedaviyi (12 ay İATT) iyi tolere etmeleri halinde uzatılmış İATT tercih edilebilir.

Bununla birlikte bu risk skorlamalarının hiçbiri prospektif RKÇ ile değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, bu skorlamaların hasta sonlanımlarını iyileştirilmedeki yeri hala belirsizdir.

3. METODLAR

3.1. Yöntem ve Gereçler

01.01.2013/01.07.2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümüne (kardiyoloji servis ve koroner yoğun bakım) AKS ile başvuran hastaların kayıtları hastane bilgi sistemi ve arşiv kayıtları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların sistem üzerinde kayıtlı telefon numaraları aracılığıyla hastalara ulaşıldı. Hastaların kanama öyküleri, İATT'yi kullanım süreleri, tekrarlayan ME öyküsü ve KAG öyküleri, İATT altında veya sonrasında kanama öyküleri ve hastaların ilaç uyumu ayrıntılı bir şekilde sorgulandı. Hazırlanmış olan olgu veri kayıt formu ve MORISKY ilaç uyum ölçeği, hastalara telefonla ulaşılarak soru cevap şeklinde dolduruldu. Hastaların laboratuvar sonuçları, ekokardiyografi ve KAG raporları, hastalık geçmişlerine sistem üzerinden kayıtlı bilgilerinden ulaşıldı. Bu veriler ile hastaların PRECİSE-DAPT ve DAPT skorları hesaplandı. PRECİSE-DAPT SKORU indeks olay esnasında, DAPT skoru ise İATT altında 1 yılını olaysız tamamlayan hastalarda hesaplanması önerilen skorlamalardır. Biz DAPT skorunu indeks olay esnasına projekte ederek iki skoru indeks olay esnasında hesapladık.

3.2. Hasta Popülasyonu

Çalışma grubunu, 01.01.2013/01.07.2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kardiyoloji kliniğine AKS tanısı ile başvuran 948 hasta tarandı. Bu hastaların 317'sinden çeşitli (sistemde telefon numarası olmaması, telefon numarasının doğru olmaması, ulaşıldığı halde bilgi vermek istememesi vb.) nedenlerle bilgi alınamadığı için dışlandı. 132'si KAG sonrası CABG operasyonu kararı alınıp stent implante edilmediği için dışlandı. 138 hasta KAG sonrası saptanan lezyonların revaskülarizasyona uygun olmaması nedeni ile medikal tedavi kararı alınıp stent implante edilmediği için dışlandı. 10 hasta başarısız PKG nedeni ile dışlandı. 48 hasta AKS ön tanısı ile yatırılıp, KAG yapıldıktan sonra anlamlı koroner arter darlığı saptanmaması üzerine stent implante edilmediği için dışlandı. 32 hasta çeşitli nedenlerle oral antikoagülan kullandığı için dışlandı. 8 hasta aktif malignite, 1 hasta Crohn Hastalığı öyküsü olması nedeni ile dışlandı. AKS ile başvuran 2 hasta KAG esnasında vasospazm saptanıp stent implante edilmemesi nedeni ile çalışmaya

dahil edilmemiştir. Çalışmaya geriye kalan, AKS ile başvuran ve stent implante edilen 260 hasta dahil edilmiştir.

3.3. Dahil Edilme Kriterleri

- ✓ 18 yaş üstü olmak
- ✓ AKS kliniği ile DEÜTF Hastanesi Kardiyoloji kliniğine başvurması ve stent implante edilmesi

3.4. Dışlama Kriterleri

- ✓ 18 yaş altında olmak
- ✓ Herhangi bir nedenle oral antikoagülan tedavi kullanıyor olmak
- ✓ Aktif kanser öyküsü
- ✓ Kanamaya yatkınlık oluşturacak tanı konmuş hastalıklarının olması (Crohn Hastalığı, Hematolojik hastalıklar vb.)
- ✓ Platelet sayısı <100 000 olması

3.5. Hasta Bilgilerinin Elde Edilmesi

Hastanemizde kullanılan PROBEL HBYS hasta bilgi sistemi üzerinden hastaların tıbbi kayıtları incelenmiştir. Hastalara telefonla ulaşılmış olup soru cevap şeklinde olgu veri kayıt formu doldurulmuştur. Hastaların kanama öyküleri, İATT'yi kullanım süreleri, tekrarlayan ME öyküsü ve KAG öyküleri, İATT altında veya sonrasında kanama öyküleri ve hastaların ilaç uyumu ayrıntılı bir şekilde sorgulandı. Hastaların laboratuvar sonuçları, ekokardiyografi ve KAG raporları, hastalık geçmişlerine sistem üzerinden kayıtlı bilgilerinden ulaşıldı. Bu veriler ışığında hastaların PRECİSE-DAPT ve DAPT skorları hesaplandı. Ayrıca her hastanın ilaç uyumunu değerlendirme amacıyla Morisky ilaç uyum ölçeği ile anket formu doldurulmuştur. Hastalara sorulan soruların yanıtlarına göre olgu veri kayıt formu doldurulmuştur.

3.6. Standart Kanama Tanımlarına Göre Kanamaların Sınıflandırılması

Hastalar; sağlık kurumuna başvuru ve tedavi gerektiren kanama, ölüme neden olan kanama, intrakraniyal veya diğer önemli anatomik organ kanamaları, 3-5 mg/dL ve üzerinde hemoglobin düşüşüne neden olan kanamalar, kan transfüzyonu gerektiren kanamalar açısından sorgulanmıştır. Bu bilgiler ışığında kanamalar BARC (Bleeding Academic Research Consortium) (105), TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (106) ve GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) (107) kanama sınıflamalarına göre sınıflandırılmıştır.

Telefonla ulaşılabilen hastalara kanama ile karşılaşmış ve karşılaşmadıkları sorulmuştur. Evet yanıtı alınan hastalara kanama odağı sorgulanmıştır. Oluşan kanama durumunda hekime başvurup başvurmadıkları, hekimlerin ne öneride bulunduğu, ilacı bırakıp bırakmadıkları ve hastaneye yatırılan hastalara kan transfüzyonu yapılıp yapılmadığı sorgulanmıştır.

Tablo 3 BARC Kanama Sınıflaması(105)

Tip 0	Kanama yok
Tip 1	Harekete geçmeye gerek olmayan ve hastanın tedavi aramasına neden olmayan kanama
Tip 2	Herhangi bir harekete geçmeye değer yani bir sağlık uzmanı tarafından tetkik edilmesi, hastaneye yatma veya tedavi gerektiren kanama belirtisi
Tip 3	a. Aşırı kanama ve buna eşlik eden hemoglobinin 3-5 g/dL düşmesi (kanamayla ilişkisi düşüş olması gerekmekte); aşırı kanama ile birlikte transfüzyon ihtiyacı b. Aşırı kanamaya eşlik eden hemoglobin düşüşü ≥ 5 g/dL (hemoglobin düşüşünün kanama ile ilişkili olması şartıyla); kardiyak tamponat; kontrol altına almak için cerrahi müdahale gerektiren kanama; IV vazoaktif ajan gerektiren kanama c. Otopsi, görüntüleme veya lomber ponksiyon ile doğrulanan intrakraniyal kanama; görmeyi tehdit eden göz içi kanama
Tip 4	48 saat içinde CABG ile ilişkili kanama
Tip 5	a. Olası ölümcül kanama b. Açık veya otopsi veya görüntüleme ile onaylanmış kesin ölümcül kanama

Tablo 4: TİMİ Kanama Sınıflaması (106)

Minimal	Minör veya Majör kriterlerini karşılamayan kanama
Minör	3-5 g/dL hemoglobin düşüşüne yol açan klinik olarak aşikâr kanama
Majör	Ölümcül kanama, intrakraniyal kanama veya ≥ 5 g/dL'den fazla hemoglobin düşüşüne yol açan kanama

Tablo 5: GUSTO Kanama sınıflaması (107)

Hafif	Orta veya Ciddi kanama kriterlerini karşılamayan kanama
Orta	Hemodinamik instabiliteye yol açmayan fakat kan transfüzyonu gerektiren kanama
Ciddi veya Hayatı Tehdit eden	Intrakraniyal kanama veya tedavi gerektiren hemodinamik instabiliteye yol açan kanama

3.7. İlaç Uyumu Belirlenmesi

Telefonla ulaşılan hastalara sekiz soruluk Morisky klinik ilaç uyum ölçeği soruları sorulmuştur. Alınan yanıtlara göre hastaların puanları hesaplanmış ve bu puan sonucuna göre hastaların uyum dereceleri belirlenmiştir. Bu ölçeğe göre 8 puan alan hastalar yüksek uyum gösteren hastalar olarak belirlenirken; 6 ve puan alan hastalar orta dereceli ilaca uyumlu olarak belirlenmiş, 5 ve altında olan hastalar ise düşük ilaç uyumu gösteren hastalar olarak değerlendirilmiştir.

3.8. İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz SPSS 24.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına bakıldı. Normal dağılıma uyanlar T testi ile normal dağılıma uymayanlar Mann Whitney U testi ile analiz edildi. İki den fazla değişkenin olduğu ve normal dağılıma uyanlar ANOVA testi ile, uymayanlar Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin analizi için Chi Square (Pearson Chi Square, Fisher's Exact Test) testi yapıldı. Farklı grupların Kaplan-Meier sağkalım eğrileri değerlendirildi ve bu gruplar Log Rank Testi ile karşılaştırıldı. Chi Square testleri sonunda anlamlı çıkan sonuçlar Binary Logistic Regresyon ile istatiksel analize tabi tutuldu. P değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.1. Hasta Özellikleri

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğine, AKS ile başvuran ve stent implante edilen 260 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 49'u (% 18,8) kadın, 211'i (% 81,2) erkek; yaş ortalaması ise $60.06 \pm 12,71$ (min:26, max:91) olarak bulunmuştur. Hastaların tıbbi öykülerine bakıldığında hipertansiyon 149 (% 57,3), diyabetes mellitus 78(% 30) , KAH öyküsü 56 (%21,5), serebrovasküler olay 9 (% 3,5) , periferik arter hastalığı 5 (% 1,9), kalp yetmezliği 4 (%1,5) hastada olduğu saptandı. Hastaların sigara öyküleri değerlendirildiğinde 70'i (%26,9) sigara içmiyordu. Sigara içenler DAPT skorunda olduğu gibi üç alt gruba ayrıldı (22). Hastaların 121'i(%46,5) aktif olarak sigara içmekte olduğu, 21'i(%8,1) sigarayı iki yıl içinde, 48'i(%18,5) sigarayı iki yıldan daha önce bıraktığı saptandı. PRECİSE-DAPT ve DAPT skorları ortalamaları sırasıyla $17,84 \pm 11,14$ ve $2.21 \pm 1,31$ olarak hesaplandı. Hastaların bazal klinik ve demografik karakteristik özelliklerinin olduğu veriler tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6: Bazal Klinik Ve Demografik Özellikler

Yaş-yıl ($\pm$ SD)		60,12(12,71)
Cinsiyet	Erkek-n (%)	211(81,2)
	Kadın-n (%)	49(18.8)
Vücut Kitle İndeksi kg/m^2 ($\pm$ SD)		27,81(13,6)
Hipertansiyon %		57,3
Diyabet %		30
Serebrovasküler Olay %		3,5
Koroner Arter Hastalığı %		21,5
Periferik Arter Hastalığı %		1,9
Sigara %	Aktif İçmeye Devam Edenler	46,5
	2 Yıl İçinde Bırakanlar	8,1
	2 Yıldan Daha Önce Bırakanlar	18,5
	İçmeyenler	26,9
Kanama Öyküsü %		5
PRECİSE-DAPT Skoru ($\pm$ SD)		17,84(11,14)
DAPT Skoru ($\pm$ SD)		2,21(1,31)

4.1.2. İndeks Girişim Esnasındaki Anjiyografik ve Prosedürel Özellikler

Hastaların başvuru kliniği, işlem esnasındaki anjiyografik ve prosedürel özellikleri değerlendirildiğinde 153'ü(%58,8) ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü

(STEMİ), 93'ü(%35,8), 14'ü(%5,4) anstabil angina pectoris (UAP) ile merkezimize başvurduğu saptanmıştır. Bu hastaların Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) ortanca değeri %50(40-60 IQR) olduğu gözlenmiştir ve 35 (%13,9) hastanın EF'si %40'ın altında olduğu saptanmıştır. 114(%43,9) hastanın hedef damarı sol ön inen arter (LAD), 51(%19,6) hastanın sirkumflex (Cx), 81(%31,2) hastanın sağ koroner arter (RCA), 14(%5,4) hastanın ise safen ven grefti (SVG) olduğu gözlenmiştir. Kompleks PKG, ESC 2017 İATT odaklanmış güncelleme kılavuzunda tanımlanmıştır (3 damara stent uygulaması, 3 veya daha fazla stent, 3 veya daha fazla lezyon tedavi edilmesi, Bifurkasyon stentleme, Total stent uzunluğu >60 mm, Kronik total oklüzyon tedavi edilmiş mi?)(1).Bizim çalışma grubumuzda kompleks PKG oranı 19(%7,3) olarak saptanmıştır. 44(%16,6) hastaya çok damar girişim uygulanmıştır. Kişi başına ortalama 1,39($\pm$ 0,66) stent implante edilmiştir. Hastaların 48'ine(%18,5) sadece çıplak metal stent (ÇMS), 12'sine (4,6) sadece birinci nesil ve 176'sına sadece ikinci nesil stent implante edilmiştir. 260 hastanın alındığı çalışmamızda toplam 361 adet stent implantasyonu uygulanmıştır. İmplant edilen stentlerin ortalama uzunluğu 27,98($\pm$ 15,8)'dir. Hastaların işlem esnasındaki anjiyografik ve prosedürel özelliklerinin olduğu veriler tablo 7de gösterilmektedir.

Tablo 7: İndeks Girişim Esnasındaki Anjiyografik ve Prosedürel Özellikler

Başvuru Kliniği	STEMİ-n(%)	153(58,8)
	Non-STEMİ-n(%)	93(35,8)
	UAP-n(%)	14(5,4)
Ejeksiyon Fraksiyonu % -(IQR)		50(40-60)
EF < %40 –sayı (%)		35(13,9)
Hedef Damar-n(%)	LAD	114(43,8)
	Cx	51(19,6)
	RCA	81(31,2)
	Safen Ven Grefti	14(5,4)
Kompleks PKG-sayı (%)		19(7,3)
Stent Sayısı (kişi başına Ort.)		1,39 (0,66)
Stent Tipi-sayı %	ÇMS	48/260 (18,5)
	Birinci Nesil Stent	12/260 (4,6)
	İkinci Nesil Stent	176/260 (67,7)
	Eriyebilen Stent	1/260 (0,4)
	ÇMS ve Birinci Nesil	3/260 (1,2)
	ÇMS ve İkinci Nesil	17/260 (6,5)
	Bir ve İkinci Nesil	3/260 (1,2)
Toplam İmplant Edilen Stent Sayısı		361
Çok Damar Girişim		44/264 (16,6)
Toplam Stent Uzunluğu-mm		27,98(15,8)

4.1.3 Taburculukta Reçete Edilen İlaçlar

Taburculukta reçetelenen ilaç bilgileri, hastane sistemi ve SGK(Sosyal Güvenlik Kurumu) sistemlerinden taranarak hastaların indeks hastane yatışı sonrası taburculuk reçeteleri baz alındı.

Çalışmamıza alınan 260 hastanın, taburculuk esnasında 259'una (%99,6) aspirin, 254'üne (%97,7) klopidoğrel, 5'ine(%1,9) tikagrelor, 1'ine(%1,9) prasugrel, 236'sına(%90,8) ACE İnhi./ARB, 241'ine(%92,7) beta-bloker, 256'sına(%98,5) statin, 240'ına(%92,3) proton pompa inhibitörü(PPI) reçete edilmiştir. Hastalara taburculuk esnasında reçete edilen ilaçların olduğu veriler tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8: Taburculukta Reçete Edilen İlaçlar

Aspirin-n (%)	259/260 (99,6)
Klopidogrel n (%)	254/260 (97,7)
Tikagrelor n (%)	5/260 (1,9)
Prasugrel n (%)	1/260 (0,4)
ACE İnhi/ARB n (%)	236/260 (90,8)
Beta-Bloker n (%)	241/260 (92,7)
Statin n (%)	256/260 (98,5)
PPI n (%)	240/260 (92,3)

4.1.4. Biyokimyasal bulgular

Hastaların biyokimya(CrCl vb.) ve hemogram sonuçları değerlendirildi. Hastaların laboratuvar bulguları tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 9: Laboratuvar Bulguları

WBC (u/mcL)	11,715(6,800)
Hg (g/dL)	13,69(1,83)
Hg< 11 g/dL	24(9,2)
Kreatinin (mg/dl)	0,86(0,75-1,04)
GFR mL/dk	95,37(29,13)
GFR <60 mL/dk	28(10,8)

4.1.5. İATT Kullanım süreleri

Anket formu doldurulan hastalarda İATT kullanım süresi sorgulanmıştır. Eş zamanlı olarak hastaların reçete kayıtları ve İATT süresi ile ilgili hastane kayıt sistemindeki bilgiler baz alınmıştır. Reçete bilgilerine ulaşılamayan ve anket formu doldurulamayan hastaların verileri kayıp veri olarak değerlendirilmiştir. İATT ortalama kullanım süresi 17,61±16,72 ay olarak hesaplanmıştır. İATT süresilerinin bulunduğu veriler Tablo 10’da ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 10: İATT Kullanım Süreleri

İATT Kullanım Süresi-ay	17,61±16,72
Kullanmayan-n %	5(1,9)
<1 ay n %	6(2,3)
1-3 ay n %	5(1,9)
3-6 ay n %	5(1,9)
6-12 ay n %	177(68,1)
12-24 ay n %	25(9,6)
24-36 ay n %	8(3,1)
> 36 ay n %	29(11,2)

4.1.6. Hastalardaki Kanama Oranları

Hastalarda meydana gelen kanamalar BARC (Bleeding Academic Research Consortium) (105), TİMİ (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (106) ve GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) (107) kanama sınıflamalarına göre sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya alınan 260 hastadan 35'inde(%13,59) kanama olayı gerçekleşmiştir. Bunların 4'ü(%11,4) hematüri, 13'ü(%37,1) melena, 8'i(%22,9), 1'i(%2,9) hemoptizi ve 9'u%(25,7) diğer kanamalar olarak meydana gelmiştir. Bu kanamalar nedeniyle hastaların 20'si(%57,1) hastaneye başvurmuştur. Kanama gerçekleşen hastaların 21'inde (%60) ilaç değişikliği yapılmamış olup, 13'ünde(%37,1) ilaç kesilmiş ve 1(%2,9) hastada tedaviye ara verilmiştir. Bu kanamalar; TİMİ sınıflamasına göre sınıflandırılırsa 28'inde(%80) minimal, 5'inde(%14,3) minör ve 2(%5,7) hastada majör kanama gerçekleşmiştir. GUSTO sınıflamasına göre sınıflandırılırsa 28'inde(%80) minimal, 5'inde(%14,3) minör ve 2(%5,7) hastada majör kanama gerçekleşmiştir. BARC sınıflamasına göre sınıflandırılırsa 15'inde(%42,9) tip 1, 13'ünde (%37,1) tip 2, 5'inde(%14,3) tip 3A ve 2'sinde(%5,7) tip 3B kanama gerçekleşmiştir. Ayrıca gerçekleşen 35 kanama olayının 15'i(%42,8) İATT altında gerçekleşmiştir.

Kanama gerçekleşen hastalara baktığımızda majör kanama olarak değerlendirilen BARC3 kanama 7 hastada gerçekleşmiş olup çalışmaya alınan tüm hastaların %2,8'i, kanama gerçekleşen hastaların ise %20'sidir. Bu hastalarda gerçekleşen kanama olaylarını incelediğimizde 4(%11,4) hastanın İATT altında, diğer 3(%8,5) hastanın ise tekli antitrombotik tedavi altında kanama geçirdiğini gözlemledik. İATT altında kanama geçiren hastaların 1'i(%2,8) hemorajik

serebrovasküler olay (SVO) geçirmiştir ve bu olay ölümle sonuçlanmıştır. Diğer 3(%8,5) hasta ise gastrointestinal sistem(GİS) kanaması ile hastaneye başvurup yatırılmış ve en az 2 ünite eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı yapılmıştır. Tekli antitrombosit tedavi altında kanama geçiren 3(%8,5) hastanın ikisi GİS kanama ile hastaneye başvurup en az 2 ünite ES replasmanı yapılmıştır ve diğer 1(%2,8) hasta ise hemorajik SVO geçirmiştir. Tekli antitrombosit tedavi altında kanama gerçekleşen 2(%5,6) hasta aspirin altında, 1(%2,8) hasta klopidoğrel altında kanama geçirmiştir.

BARC 3 majör kanama geçiren 7(%20) hastanın 4' ü(%11,4) çeşitli nedenlere bağlı ölmüştür. Ölümü İATT altında gerçekleşen vakalardan 1'i(%2,8) hemorajik SVO'ya bağlı, diğer 2(%5,6) hasta ise kanamayla ilişkisiz nedenlere bağlıdır (Trafik kazası ve kalça kırığı nedeni ile exitus). Ölümü tekli antitrombosit altında gerçekleşen hasta ise klopidoğrel altında GİS kanama geçirmiş olup yapılan endoskopik inceleme ile mide karsinomu tanısı almıştır ve bu hastanın ilerleyen dönemde sepsis nedeniyle ölümü gerçekleşmiştir.

Hastalarda gerçekleşen kanama oranları ile ilgili veriler Tablo11'de ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 11: Kanama Oranları

Kanama-n %		35/260 (13,5)
Kanama Tipi-n(%)	Hematüri-n(%)	4(11,4)
	Melena-n(%)	13(37,1)
	Epistaksis-n(%)	8(22,9)
	Hemoptizi-n(%)	1(2,9)
	Diğer-n(%)	9(25,7)
Kanama nedeniyle hastaneye başvuru		20/35 (57,1)
Kanama Yönetimi-n(%)	İlaç değişikliği yok	21(60,0)
	İlacı ara verme	1(2,9)
	İlacı kesme	13(37,1)
İkili Antiplatelet Altında Kanama		15/35 (42,8)
TİMİ	Minimal	28(80)
	Minor	5(14,3)
	Major	2(5,7)
GUSTO	Hafif	28(80)
	Orta	5(14,3)
	Ciddi	2(5,7)
BARC	Tip 1	15(42,9)
	Tip 2	13(37,1)
	Tip 3A	5(14,3)
	Tip 3B	0 (0)
	Tip 3C	2(5,7)
	Tip 4	0 (0)
	Tip 5	0 (0)

4.1.7. Mortalite Oranları

Çalışmaya alınan 260 hastanın 49'unda(%18,8) ölüm gerçekleşmiştir. Bu ölümlerin 27'si(%55,1) kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümdür. Kardiyovasküler ölümlerin 7'si(%25,9) ME, 6'sı(%22,2) KKY, 2'si(%7,4), 8'i(%29,6) ani kardiyak ölüm, 4'ü(%14,8) diğer nedenlere bağlı gerçekleşmiştir. Diğer nedenler incelendiğinde 2(%7,4) hastanın CABG operasyonu esnasında, 1(%3,7) hastanın aort anevrizması operasyonuna esnasında ve 1(%3,7) hastada ise aritmik nedenlere bağlı ölüm gerçekleşmiştir. Ölüm gerçekleşen hastaların 11'i(%22,4) onkolojik nedenlere bağlı olarak kaybedilmiştir. Diğer nedenlere bağlı gerçekleşen ölümler 11'dir(%22,4). Bu nedenler ayrıntılı incelendiğinde 5(%10,2) hastanın ölüm nedeni ile

ilgili herhangi bir bilgiye ulaşamadı. 2(%4) hastanın kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı(KOAH), 2(%4) hastanın çoklu organ yetmezliğine bağlı, 1(%2) hastanın kalça kırığına bağlı, 1(%2) hastanın da trafik kazası nedeniyle öldüğü öğrenilmiştir.

İndeks AKS sonrasında ölüme kadar geçen süre ortalama 34 ± 21 aydır. Ölümlerin 10'u(%20,4) ilk bir yıl içinde gerçekleşirken 39'u(%79,6) bir yıldan sonraki dönemde gerçekleşmiştir. Hastalarda meydana gelen mortalite oranları ile ilgili veriler Tablo 12'de ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 12: Mortalite oranları

Mortalite-n %		49(18,8)
Kardiyovasküler Nedenlere Bağlı Ölüm-n %		27 (55,1)
Kardiyovasküler Nedenlere Bağlı Ölüm-n %	ME	7(25,9)
	KKY	6(22,2)
	İnme	2(7,4)
	Ani Kardiyak Ölüm	8(29,6)
	Aritmi/Diğer	4(14,8)
Onkolojik Nedenler-n %		11(22,4)
Diğer Nedenler-n %		11 (22,4)
Mortaliteye Kadar Geçen Süre-ay		34(21)
Bir Yıl İçinde Ölüm-n %		10 (20,4)
Bir Yıldan Sonra Ölüm-n %		39 (79,6)

Mortalite gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların bazal klinik ve demografik özellikleri karşılaştırıldı. İki grup arasında, yaş ortalamasının mortalite gerçekleşen grupta ($72,86 \pm 10,71$ 'e karşı $57,16 \pm 11,24$) belirgin yüksek olduğu gözlemlendi($p < 0,001$).

KAH öyküsünün, mortalite gerçekleşen grupta anlamlı olarak daha fazla (%38,8'e karşı %17,5) olduğu saptandı($p = 0,001$).

SVO öyküsünün, mortalite gerçekleşen grupta anlamlı olarak daha fazla (%10,2'e karşı %1,9) olduğu saptandı($p = 0,004$).

PAH öyküsünün, mortalite gerçekleşen grupta anlamlı olarak daha fazla (%6,1'e karşı %0,9) olduğu saptandı($p = 0,018$).

DM öyküsünün, mortalite gerçekleşen grupta anlamlı olarak daha fazla (%49'a karşı %25,6) olduğu saptandı($p = 0,001$).

Aktif sigara içicilerin, mortalite gerçekleşen grupta belirgin olarak daha az (%26,5'e karşı %51,2) olduğu gözlemlendi($p = 0,002$).

Kanama öyküsü iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (%6,1'e karşı %4,7) olduğu gözlemlendi(p=0,68).

Mortalite gerçekleşen grupta hemoglobin(Hg) değerlerinin [12,4'e (11,20-13,7IQR) karşı 14,3(12,8-15,2 IQR) p<0,001] anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi.

Mortalite gerçekleşen grupta GFR değerlerinin (77,76±32,4'e karşı 99,46±26,78 p<0,001] anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi.

Beyaz küre sayıları iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı saptandı [10000'e(7900-12300 IQR) karşı 1080(8500-13800 IQR) p=0,081].

Mortalite gerçekleşen grupta EF değerlerinin [50'ye (35-55 IQR) karşı 50(45-60 IQR) p=0,008] anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi.

Mortalite gerçekleşen grupta VKİ değerlerinin [25,39'a (22,03-28,57 IQR) karşı 26,79(24,67-29,71 IQR) p=0,031] anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi.

MORİSKY ilaç uyum ölçeği ile değerlendirilen ilaç uyumları karşılaştırıldı ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı[8(5-8 IQR) karşı 8(7-8 IQR) p=0,052].

Tablo 13: Mortalite Gerçekleşen ve Gerçekleşmeyen Hastaların Bazal Klinik ve Demografik Özellikleri

	YAŞAYAN: n=211	ÖLÜM: n=49	P DEĞERİ
Yaş- Ort.(±SD)	57,16±11,24	72,86±10,71	P<0,001
Kadın n -%	16,6	28,6	0,053
HT %	55,5	65,3	0,209
DM %	25,6	49,0	0,001
SVO %	1,9	10,2	0,004
KAH %	17,5	38,8	0,001
PAH %	0,9	6,1	0,018
SİGARA içiyor %	51,2	26,5	0,002
Kanama Öyküsü %	4,7	6,1	0,68
KKY %	0	8,2	0,001
Kreatinin-median (IQR)	0,85(0,74-1,01)	0,94(0,80-1,33)	0,002
GFR (±SD)	99,46±26,78	77,76±32,40	P<0,001
WBC median (IQR)	10800(8500-13800)	10000(7900-12300)	0,081
Hg median (IQR)	14,30(12,80-15,20)	12,40(11,20-13,70)	P<0,001
EF median (IQR)	50(45-60)	50(35-55)	0,008
BMI median (IQR)	26,79(24,67-29,71)	25,39(22,03-28,57)	0,031
MORİSKY median (IQR)	8(5-8)	8(7-8)	0,052

4.1.8. PRECİSE-DAPT ve DAPT Skorları

Çalışmaya alınan 260 hastanın PRECİSE-DAPT ve DAPT skorları ortalamaları sırasıyla $17,84 \pm 11,14$ ve $2.21 \pm 1,31$ olarak hesaplandı. PRECİSE-DAPT Skoru ≥ 25 üzerinde olan yani kanama açısından yüksek riskli hasta sayısı 62'ydi(%23,8). DAPT Skoru ≥ 2 ve üzerinde olan yani iskemi açısından yüksek riskli hasta sayısı ise 193(%74,2) olduğu saptandı.

4.1.9. İlaç Uyumu

Hastalar Morisky klinik ilaç uyum ölçeği ile ilaç uyumu açısından ve değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 260 hastadan 252'sinin Morisky ilaç uyum ölçeği değerlendirildi. 8 hasta kayıp veri olduğu saptandı. Bu hastaların 101'inin(%38,8) ilaçlara yüksek uyumlu olduğu saptandı.

4.2 Mortalite ile İlişkili Faktörler

4.2.1. PRECİSE-DAPT ve DAPT Skorunun Mortalite İle İlişkisi

Çalışmaya alınan 260 hastanın PRECİSE-DAPT skoru ortalama $17,84 \pm 11,14$ olarak hesaplandı. PRECİSE-DAPT Skoru ≥ 25 üzerinde olan, kanama açısından yüksek riskli hasta sayısı 62'ydi(%23,8). PRECİSE-DAPT ≥ 25 üzerinde olan hastalar ile PRECİSE-DAPT < 25 altında olan hastalar mortalite açısından karşılaştırıldığında skoru yüksek olan grupta mortalitenin belirgin yüksek olduğu gözlemlendi [$P < 0,001$ OR 6,94 Cİ (3,53-13,62)].

Hasta grubunun DAPT skoru ortalamaları $2.21 \pm 1,31$ olarak hesaplandı ve DAPT Skoru ≥ 2 ve üzerinde olan iskemi açısından yüksek riskli hasta sayısı ise 193(%74,2) olduğu saptandı. DAPT skoru ≥ 2 üzerinde olan hastalar ile DAPT skoru < 2 'nin altında olan hastalar mortalite açısından karşılaştırıldı ve DAPT skoru düşük olan grupta mortalitenin belirgin yüksek olduğu gözlemlendi [$P = 0,021$ OR 0,465 (0,241-0,898)].

Tablo 14: DAPT Skoru Mortalite İlişkisi

	DAPT<2	DAPT≥2	TOPLAM
YAŞAYAN	48(%71,6)	163(%84,5)	211
ÖLÜM	19(%28,4)	30(%15,5)	49
TOPLAM	67	193	260

P değeri = 0,021

DAPT skoru kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler açısından karşılaştırıldı ve kardiyovasküler mortalite üzerine de anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi (P=0,38).

Tablo 15: DAPT Skoru ve Kardiyovasküler Nedenlere Bağlı Mortalite İlişkisi

	DAPT<2	DAPT≥2	TOPLAM
Non-KVAH bağlı ölüm	10(%52,6)	12(%40,0)	22
KVAH bağlı ölüm	9(%47,4)	18(%60,0)	27
TOPLAM	19	30	49

P değeri = 0,38

DAPT skoru düşük olan hasta grubunun mortalitesinin yüksek saptanması nedeni ile bazal karakteristik özellikleri incelendi ve mortalite ile ilişkisi değerlendirildi.

DAPT skoru yüksek ve düşük hastaların bazal karakteristik özellikleri karşılaştırıldı. İki grup arasında yaş ortalaması DAPT skoru düşük olan grupta(71,25±10,67'e karşı 56,25±10,97) belirgin yüksek olduğu gözlemlendi(p<0,001).

KAH öyküsü iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı saptandı(p=0,402).

Aktif sigara içicilerin DAPT skoru yüksek olan grupta belirgin olarak daha fazla (%58,5'e karşı %11,9) olduğu gözlemlendi(p<0,001).

Kanama öyküsü açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı saptandı(p=0,085).

DAPT skoru düşük olan grupta hemoglobin(Hg) değerleri [12,8'e (11,3-14,2IQR) karşı 14,3(12,85-15,2 IQR) p<0,001] anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi.

DAPT skoru düşük olan grupta GFR değerleri (87,82±29,81'e karşı 97,99±28,50 p=0,014] anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Hastalar GFR'nin 60'ın altında olduğu hastalar açısından karşılaştırıldı fakat anlamlı bir fark saptanmadı(p=0,203).

Beyaz küre sayıları, DAPT skoru düşük anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi [10000'e(8000-11700 IQR) karşı 11100(8550-14150 IQR) p=0,005].

İki grup EF değerleri açısından karşılaştırıldığında [50'ye (40-56,25 IQR) karşı 50(42,5-60 IQR) p=0,36] anlamlı fark olmadığı gözlemlendi.

DAPT skoru düşük olan grupta VKİ değerlerinin [25,34'e (23,65-28,65IQR) karşı 26,85(24,94-29,73 IQR) p=0,008] anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi.

MORİSKY ilaç uyum ölçeği ile değerlendirilen ilaç uyumları arasında DAPT skoru düşük olan grupta ilaç uyumu daha fazla olduğu gözlemlendi[8(5-8 IQR) karşı 8(6,75-8 IQR) p=0,012].

Tablo 16: DAPT Skoru Düşük ve Yüksek Hastaların Bazal Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması

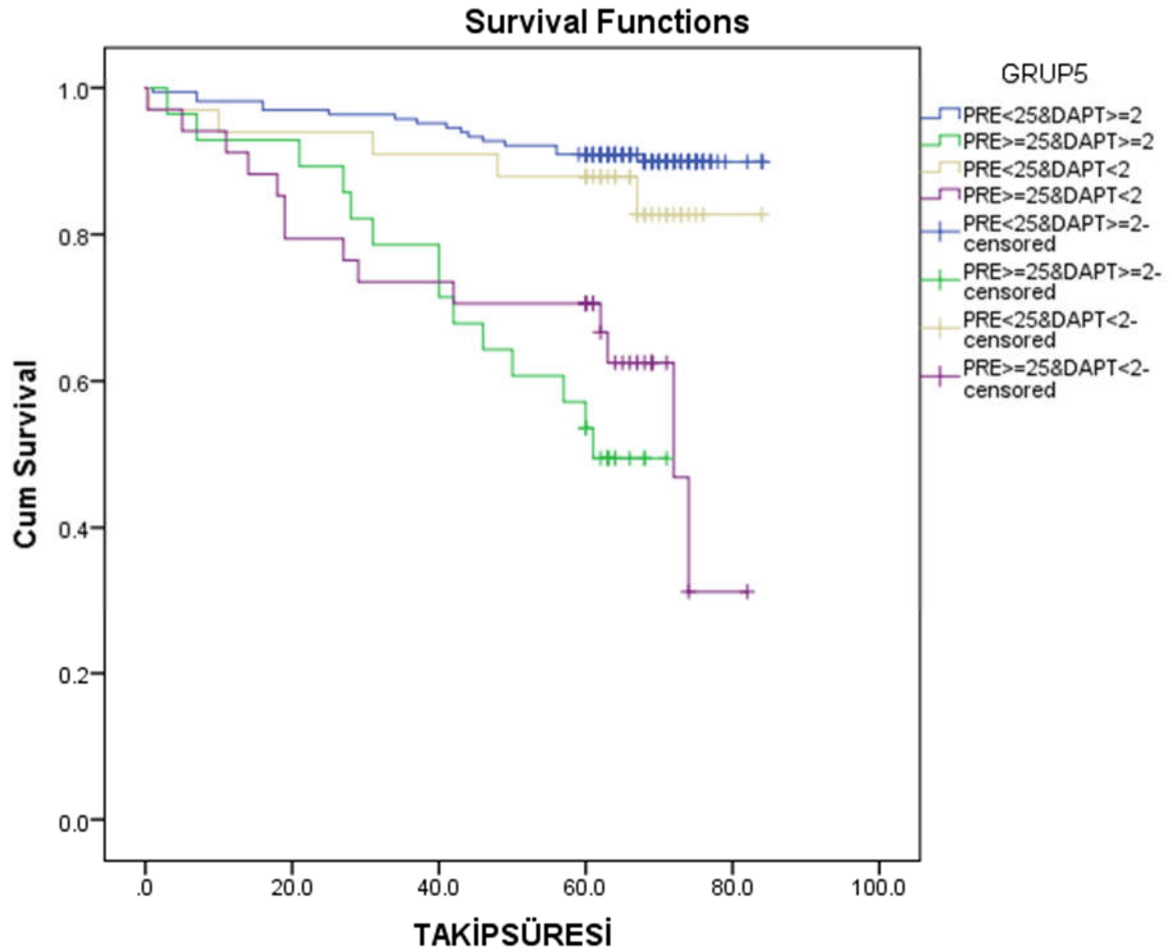
	DAPT<2 n=67	DAPT≥2 n=193	P DEĞERİ
YAŞ-ort(±SD)	71,25±10,67	56,25±10,97	P<0,001
Kadın %	26,9	16,1	0,051
HT %	58,2	57,0	0,86
DM %	13,4	35,8	0,001
SVO %	6	2,6	0,192
KAH %	17,9	22,8	0,402
PAH %	1,5	2,1	0,61
SİGARA içiyor %	11,9	58,5	P<0,001
Kanama Öyküsü %	9	3,6	0,085
KKY %	0	2,1	0,301
Kreatinin median (IQR)	0,93(0,76-1,12)	0,85(0,75-1,01)	0,062
GFR (±SD)	87,82±29,81	97,99±28,50	0,014
WBC median (IQR)	10000(8000-11700)	11100(8550-14150)	0,005
Hg median (IQR)	12,8(11,3-14,20)	14,3(12,85-15,20)	P<0,001
EF median (IQR)	50(40-56,25)	50(42,5-60)	0,36
BMI median (IQR)	25,34(23,65-28,65)	26,85(24,94-29,73)	0,008
MORİSKY median (IQR)	8(7-8)	8(5-8)	0,012

DAPT skoru düşük olan hastaların mortalitesinin daha yüksek olması; bu grubun daha yaşlı olması ve aneminin bu grupta anlamlı olarak daha fazla olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu bulgular tartışmada ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Literatürde iskemik ve kanama riski yüksek hastalarda tedavinin nasıl yönlendirileceği soru işareti olmaya devam etmektedir. Bizim bu çalışmamızdaki amaçlarımızdan biri, kanama ve iskemik riski yüksek hastalarda hangi risk faktörünün mortaliteyi daha fazla etkilediğini değerlendirmektir. Belli risk faktörlerini bir arada bulunduran hastaların mortalite ile ilişkisini değerlendirmek üzere hastalar dört gruba ayrıldı.

- 1) PRECİSE-DAPT < 25 ve DAPT ≥ 2 olan hastalar
- 2) PRECİSE-DAPT ≥ 25 ve DAPT ≥ 2 olan hastalar
- 3) PRECİSE-DAPT < 25 ve DAPT < 2 olan hastalar
- 4) PRECİSE-DAPT ≥ 25 ve DAPT < 2 olan hastalar

Bu hastalar Kaplan-Meier sağkalım analizi yöntemi ile incelendi (Şekil 1). Yapılan analiz sonucunda PRECİSE-DAPT skorunun, DAPT skorundan bağımsız olarak mortaliteyi anlamlı oranda arttırdığı gözlemlendi ($p<0,001$).



Şekil 1. Kaplan-Meier Sağ Kalım Analizi (PRECİSE-DAPT ve DAPT Skorlarına Göre) **Log Rank p değeri <0,001**

PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan grupta mortalitenin yüksek saptanması nedeniyle skoru yüksek ve düşük hastaların bazal karakteristik özellikleri karşılaştırıldı. İki grup arasında yaş ortalaması PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan grupta ($71,63 \pm 11,31$)'e karşı $56,25 \pm 10,86$) belirgin yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$).

Beklenildiği üzere bu farkın oluşması, PRECİSE-DAPT skorunun parametreleri içinde yaşı bulunması ve yaş arttıkça skorun yükselmesi ile açıklanabilir.

KAH öyküsü PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan grupta anlamlı olarak daha fazla (%32,3'e karşı %18,2') olduğu saptandı($p=0,019$).

Aktif sigara içicilerin PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan grupta belirgin olarak daha az (%27,4'e karşı %52,5) olduğu gözlemlendi($p=0,001$).

PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan grupta kanama öyküsü belirgin olarak yüksek (%16,1'e karşı %1,5'e) olduğu gözlemlendi($p<0,001$). Yaş faktörü gibi bu farkın oluşması da, PRECİSE-DAPT skorunun parametreleri içinde kanama öyküsü bulunması ve kanama öyküsünün tek başına var olmasının bile skorlamada 25 puan olan en yüksek puanı alması nedeni ile açıklanabilir.

PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan grupta hemoglobin(Hg) değerleri [12,5'e (10,77-14,1IQR) karşı 14,2(12,9-15,1 IQR) $p<0,001$] anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Bu farkın oluşması, PRECİSE-DAPT skorunun parametreleri içinde Hg'nin bulunması ve azaldıkça skorun yükselmesi ile açıklanabilir.

PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan grupta GFR değerleri ($72,62\pm30,15$ 'e karşı $102,49\pm24,9$ $p<0,001$) anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Bu farkın oluşması, PRECİSE-DAPT skorunun parametreleri içinde GFR'nin bulunması ve azaldıkça skorun yükselmesi ile açıklanabilir.

Beyaz küre sayıları, PRECİSE-DAPT skoru düşük olan grupla yüksek olan arasında anlamlı fark saptanmadı [10500 'e(8300 - 13350 IQR) karşı 11450 (8800 - 15250 IQR) $p=0,10$].

PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan grupta EF değerlerinin [50 'ye (40 - 55 IQR) karşı 50 (45 - 60 IQR) $p<0,001$] anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi.

PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan grupta VKİ değerlerinin [$25,71$ 'e ($23,18$ - $28,85$ IQR) karşı $26,80$ ($24,71$ - $29,75$ IQR) $p=0,024$] anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi.

MORİSKY ilaç uyum ölçeği ile değerlendirilen ilaç uyumları arasında PRECİSE-DAPT skoru düşük olan grupla yüksek olan arasında anlamlı fark saptanmadı[8 (5 - 8 IQR) karşı 8 ($6,75$ - 8 IQR) $p=0,11$].

Tablo 17: PRECİSE-DAPT Skoru Düşük ve Yüksek Hastaların Bazal Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	PRECİSE-DAPT<25 n=198	PRECİSE-DAPT≥25 n=62	P Değeri
YAŞ	56,52±10,86	71,63±11,31	<0,001
Kadın %	17,2	24,2	0,21
HT %	54,0	67,7	0,57
DM %	28,3	35,5	0,28
SVO %	3,0	4,8	0,49
KAH %	18,2	32,3	0,019
PAH %	1,5	3,2	0,39
SİGARA içiyor	52,5	27,4	0,001
Kanama Öyküsü %	1,5	16,1	<0,001
KKY	1	3,2	0,21
Kreatinin	0,82(0,73-0,96)	1,10(0,89-1,38)	<0,001
GFR	102,49±24,9	72,62±30,15	<0,001
WBC	10500(8300-13350)	11450(8800-15250)	0,10
Hg	14,2(12,9-15,1)	12,5(10,77-14,40)	<0,001
EF	50(45-60)	50(40-55)	0,008
VKİ	26,80(24,71-29,75)	25,71(23,18-28,85)	0,024
MORİSKY	8(5-8)	8(6,75-8)	0,11

4.2.2 PRECİSE-DAPT Skoru Parametrelerinin ve Diğer parametrelerin Mortalite ile ilişkisi

PRECİSE-DAPT kanamayı öngörmek için beş parametreden (yaş, CrCl, hemoglobin, beyaz kan hücresi sayısı ve önceki spontan kanama) oluşturulmuş bir skora sistemidir. PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan hastaların DAPT skorundan bağımsız olarak mortalitesinin yüksek olduğu çalışmamızda saptanmıştır. PRECİSE-DAPT skora sisteminde yer alan parametrelerin mortaliteyle ilişkisi ve bu parametrelerin dışında mortaliteyi arttıran diğer parametreler bu bölümde incelenecektir. Bu bölümde elde edilen bulgular tartışma kısmında tartışılacaktır.

Çalışmamızda yaş ; < 75 yaş altı ve ≥75 yaş üstü olarak iki gruba ayrılarak mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Yaşı ≥ 75 yaş üstü olan hastalarda mortalitenin anlamlı olarak yüksek çıktığı saptanmıştır [P<0,001 OR 13,47 Cİ(6,09-29,79)].

Çalışmamızda GFR < 60 ml/dk/1.73m² altı ve ≥ 60 ml/dk/1.73m² üstü olarak iki gruba ayrılarak mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. GFR < 60 ml/dk/1.73m² altında

olan hastalarda mortalitenin anlamlı olarak yüksek çıktığı saptanmıştır $P<0,001$ OR 8,04 Cİ (3,49-18,51).

Çalışmamızda Hg < 11 g/dL altı ve ≥ 11 g/dL üstü olarak iki gruba ayrılarak mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Hg < 11 g/dL altında olan hastalarda mortalitenin anlamlı olarak yüksek çıktığı saptanmıştır $P=0,003$ OR 3,6 Cİ(1,49-8,70).

Çalışmamızda beyaz küre sayılarının (WBC) ortalamaları alınarak mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Yaşayan 211(%81,2) hastanın beyaz küre ortalaması 11975 ± 7275 u/mcL ve ölen 49(%18,8) hastanın 10593 ± 4043 u/mcL olduğu saptandı. İki grup mortalite açısından karşılaştırıldığında mortalitede anlamlı olarak fark olmadığı saptanmıştır ($P=0,08$).

Çalışmamızda kanama öyküsü olan ve olmayan hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu iki grup mortalite açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,526$).

Çalışmamızda cinsiyetin mortalite, kanama ve skorlamalarla ilişkisi değerlendirilmiştir. Mortalite açısından iki grup karşılaştırıldığında, erkeklerle kadınlar arasında p değeri sınırda anlamsız olduğu saptanmıştır ($p=0,053$) ve kadınlar içinde ölüm oranının sayısal olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir (%28,6'ya karşı %16,6). İki grup arasında PRECİSE-DAPT ve DAPT skorları arasında anlamlı fark saptanmazken (sırasıyla $p=0,21$ ve $p=0,051$), kadınların PRECİSE-DAPT skorunun daha yüksek olmaya meyilli olduğu (%30,6'ya karşı %22,3 PRECİSE-DAPT ≥ 25) erkeklerin DAPT skorunun daha yüksek olmaya meyilli olduğu gözlenmiştir(%76,8'e karşı %63,3).

Tablo 18: Cinsiyet ile Mortalite, Kanama ve Risk Skorlarının İlişkisi

	KADIN n=49	ERKEK n=211	P değeri
KANAMA %	20,4	11,8	0,11
MORTALİTE %	28,6	16,6	0,053
PRECİSE-DAPT ≥ 25 %	30,6	22,3	0,21
DAPT ≥ 2 %	63,3	76,8	0,051

Çalışmamızda KAH öyküsü olan ve olmayan hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu iki grup mortalite açısından karşılaştırıldığında KAH öyküsü olan grupta mortalitenin anlamlı olarak yüksek çıktığı saptanmıştır [$P=0,001$ OR 2,97 Cİ (1,5-5,8)].

Çalışmamızda periferik arter hastalığı(PAH) öyküsü olan ve olmayan hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu iki grup mortalite açısından

karşılaştırıldığında PAH öyküsü olan grupta mortalitenin anlamlı olarak yüksek çıktığı saptanmıştır (P=0,04 OR 6,81 (1,10-41,95))

Çalışmamızda SVO öyküsü olan ve olmayan hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu iki grup mortalite açısından karşılaştırıldığında, SVO öyküsü olan grupta mortalitenin anlamlı olarak yüksek çıktığı saptanmıştır [P=0,04 OR 5,88 Cİ(1,51-22,78)]

Çalışmamızda DM öyküsü olan ve olmayan hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir Bu iki grup karşılaştırıldığında, DM öyküsü olan grupta mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir [P=0,001 OR 2,79 Cİ(1,47-5,29)].

Çalışmamızda tekrarlayan ME olan ve olmayan hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. İki grup mortalite açısından karşılaştırıldığında mortalitede anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (P=0,96).

Çalışmamızda hastaların resmi ekokardiyografi bilgilerine hastane bilgi sisteminden ulaşıldı. 9(%3,5) hastanın resmi ekokardiyografi raporu olmadığı için verilerine ulaşılamadı. Geriye kalan 251 hasta EF<%40 ve $\geq$ %40 olarak iki gruba ayrıldı ve bu iki grubun mortalite ile ilişkisi değerlendirildi. İki grup mortalite açısından karşılaştırıldığında EF< %40'ın altında olan hastalarda mortalitenin belirgin olarak yüksek çıktığı saptanmıştır [p<0,001 OR 4,29 Cİ(1,96-9,38)].

Morisky ilaç uyumu ölçeği ile toplanan veriler ışığında ilaç uyumu ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastalar yüksek uyumlu (8 puan) ve düşük uyumlu (<8 puan) olarak ikiye ayrılarak değerlendirildi. İki grup karşılaştırıldığında ilaç uyumu ile mortalite arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (P=0,123).

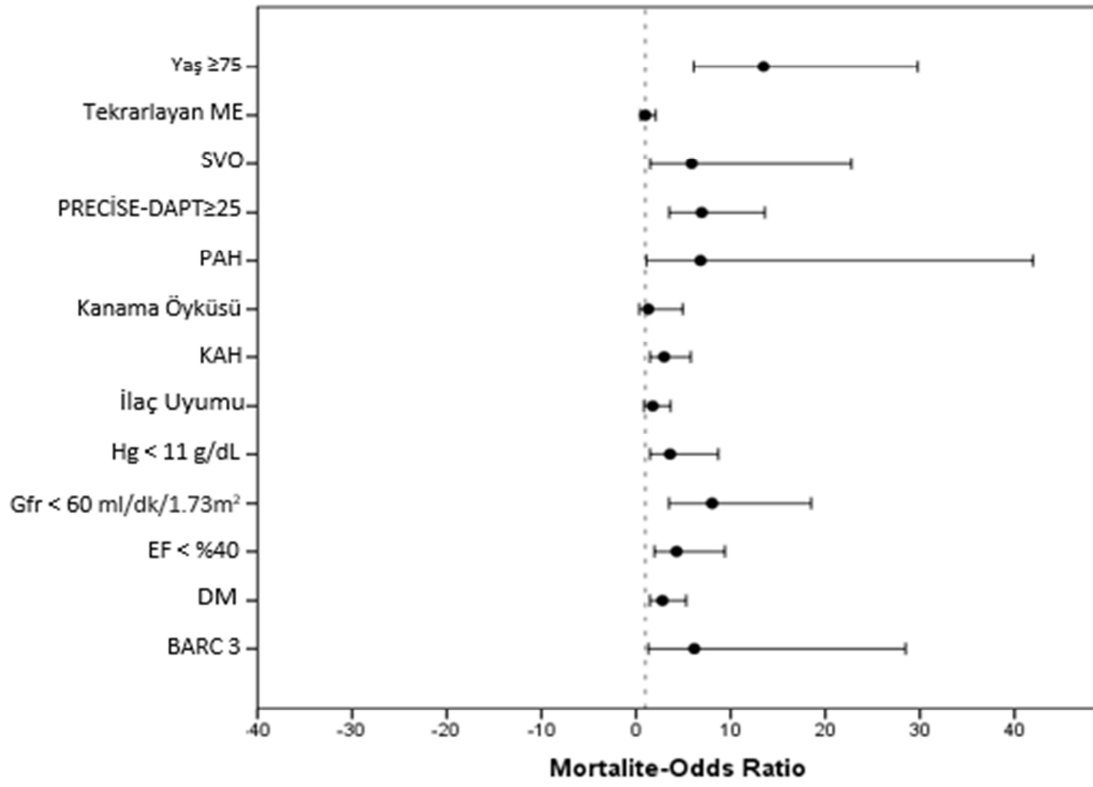
Risk faktörlerinin ve skorlamaların mortalite ile ilişkisini gösteren veriler tablo 19'da ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir. Univariate analiz sonucunda mortaliteyi arttıran faktörler tablo 21'de gösterilmiştir

Mortalite ile ilgili skorlamalar ve parametrelerin ilişkisi ayrı ayrı değerlendirildi. Bu karşılaştırmaların yapıldığı veriler ayrıntılı olarak tablo da verilmiştir. Bu bulgular yapılan univariate analizler(Chi Square) sonucunda saptanmıştır. Sonrasında mortalite açısından bağımsız risk faktörlerini saptamak açısından multivariate analiz (Binary Logistik Regresyon) yapılmıştır. Multivariate analiz sonucunda yaş(≥ 75), DM, GFR(<60 ml/dk/1.73m²), SVO, PAH, BARC3 kanama öyküsü mortalitenin bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır(tablo 21).

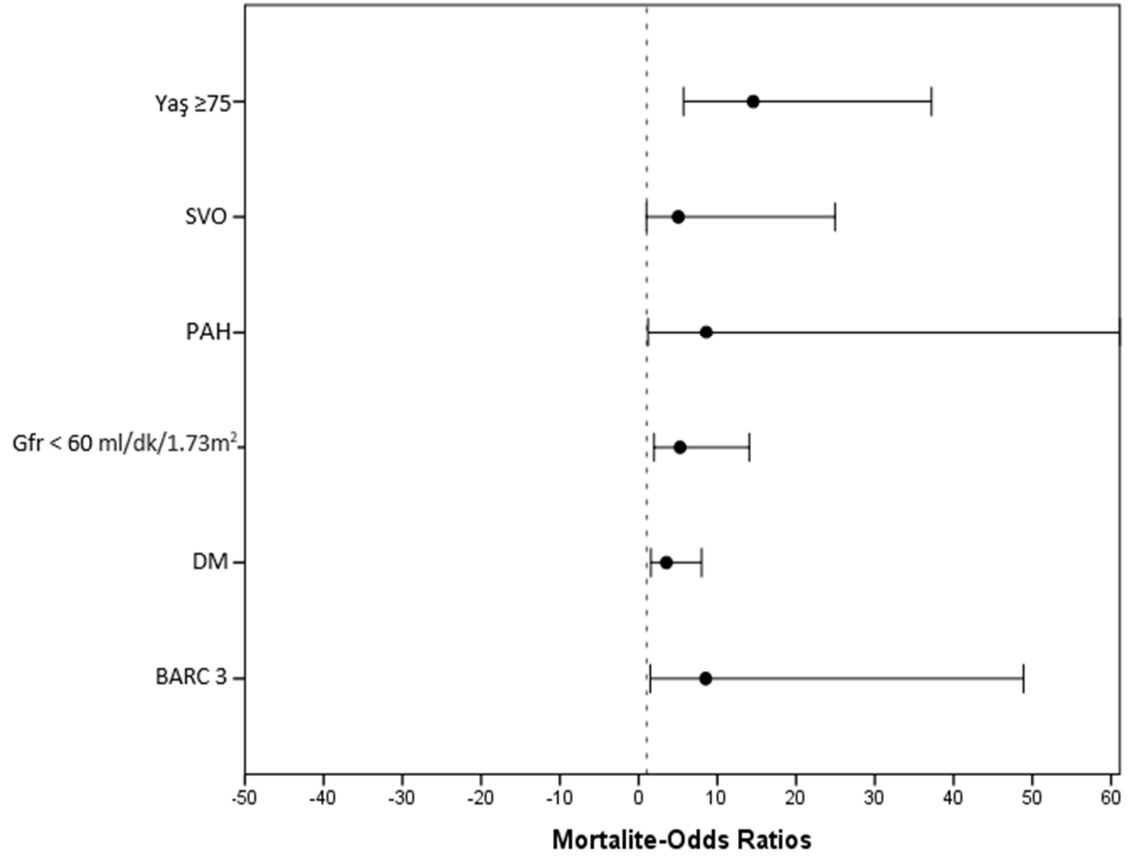
Tablo 19: Risk Faktörler ve Mortalite İlişkisi

Subgrup	Yaşayan Olay sayısı/Total	Ölüm	OR (Cİ %95)	p değeri
Yaş				
<75	193/224(%88,4)	26/224(%11,6)	13.47(6.09-29.79)	<0,001
≥75	13/36(%36,1)	23/36 (%63,9)		
Gfr				
<60 ml/dk/1.73m2	12/28(%42,9)	16/28(%57,1)	8.04(3.49-18.51)	<0,001
≥60 ml/dk/1.73m2	199/232(%85,8)	33/232(%14,2)		
Hg				
<11 g/dL	10/24(%41,7)	14/24(%58,3)	3.60(1.49-8.70)	0,003
≥11 g/dL	197/236(%83,5)	39/236(%16,5)		
Kanama Öyküsü				
Var	10/13(%76,9)	3/14(%23,7)	1.30(0.35-4.95)	0,52
Yok	201/247(%84,4)	46/247(%16,6)		
DM				
Var	54/78(%69,2)	24/78(%30,8)	2,79(1,47-5,29)	0,001
Yok	157/182(%86,3)	25/182(%13,7)		
KAH Öyküsü				
Var	37/56(%66,1)	19/56(%33,9)	2.97(1.50-5.80)	0,001
Yok	174/204(%85,3)	30/204(%14,7)		
PAH Öyküsü				
Var	2/5(%40)	3/5(%60)	6.81(1.10-41.95)	0,04
Yok	209/255(%82)	46/255(%18)		
SVO Öyküsü				
Var	4/9(%44,4)	5/9(%55,6)	5.88(1.51-22.78)	0,04
Yok	207/251(%82,5)	44/251(%17,5)		
Tekrarlayan ME				
Var	48/59(%81,4)	11/59(%18,6)	0.98(0.47-2.07)	0,96
Yok	163/201(%81,1)	38/201(%18,9)		
Ejeksiyon Fraksiyonu				
<%40	21/35(%60)	14/35(%40)	4.29(1.96-9.38)	<0,001
≥%40	187/216(%86,6)	29/216(%13,4)		
BARC 2				
Var	11/13(%85,6)	2/13(%15,4)	0,77(0,17-3,608)	1
Yok	200/247(%81)	47/247(%19)		
BARC 2 veya BARC 3				
Var	14/20(%70)	6/20(%30)	1,96(0,71-5,4)	0,18
Yok	197/240(%82,1)	43/240(%17,9)		
BARC 3				
Var	3/7(%42,9)	4/7(%57,1)	6.16(1.33-28.49)	0,025
Yok	208/253(%82,2)	45/253(%17,8)		
İlaç Uyumu				
Var (8 puan)	122/151(%80,8)	29/151(%19,2)	1.76(0.85-3.64)	0,123
Yok (<8 puan)	89/101(%63,4)	12/101(%11,9)		
İATT Süresi				
<12 ay	167/198(%84,3)	44/62(%71)	2,20(1,12-4,30)	0,019
≥12 ay	31/198 (%15,7)	18/62(%29)		
PRECİSE-DAPT				
≥ 25 puan	34/62(%54,8)	28/62(%45,2)	6.94(3.53-13.62)	<0,001
< 25 puan	177/198(%89,4)	21/198(%10,6)		

Tablo 20: Risk Faktörleri ve Mortalite (Univariate Analiz)



Tablo 21: Mortalite Açısından Bağımsız Risk Faktörleri (Multivariate Analiz)



Bu sonuçlar ışığında yaşı ≥ 75 üstü olması 14,5 kat, PAH öyküsü 8,5 kat, BARC3 kanama meydana gelmesi 8,5 kat, GFR <60 ml/dk/1.73m² olması 5 kat, SVO öyküsü 5 kat, Diyabet 3,5 kat, mortaliteyi arttırmaktadır.

İlaç uyumu ile tekrarlayan miyokart enfarktüsünün ilişkisi değerlendirildi. İlaç uyumu düşük olan grupta tekrarlayan miyokart enfarktüsünün anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı [$p<0,001$ OR 3,78 Cİ (2,036-7,044)].

Tablo 22: Tekrarlayan ME Öyküsü ile İlaç Uyumu İlişkisi

	MORİSKY YÜKSEK UYUM	MORİSKY DÜŞÜK UYUM	TOPLAM
Tekrarlayan ME YOK	131(%86,8)	64(%63,4)	195
Tekrarlayan ME VAR	20(%13,2)	37(%36,6)	57
TOPLAM	151	101	252

p değeri <0,001 OR 3,78 Cİ (2,036-7,044)

4.3. Kanama İle İlişkili Sonuçlar

Kanamalar BARC (Bleeding Academic Research Consortium) (105), TİMİ (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (106) ve GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) (107) kanama sınıflamalarına göre sınıflandırılmıştır. Çalışmalarda önemli veya majör kanamalar TİMİ minör ve majör, GUSTO orta ve ciddi, BARC 3 ve üzeri kanamalar olarak sınıflandırılmıştır. Kanama gerçekleşen hastalara baktığımızda majör kanama olarak değerlendirilen BARC3 kanama 7 hastada gerçekleşmiş olup çalışmaya alınan tüm hastaların %2,8'i, kanama gerçekleşen hastaların ise %20'sidir. Bu 7 hasta TİMİ veya GUSTO sınıflaması ile de aynı grupta oldukları için analizler BARC sınıflaması üzerinden yapılmıştır.

PRECİSE-DAPT skorlaması öncelikle İATT'ye rehberlik edebilmesi açısından kanama riskini öngördürücü olarak oluşturulmuştur. Bizde çalışmamızda PRECİSE-DAPT skoru ile meydana gelen tüm kanamalar arasındaki ilişkiyi değerlendirildik. PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan grupta düşük olan grup karşılaştırıldığında tüm kanama olaylarında anlamlı fark olmadığı saptandı. ($P=0,56$)

Tablo 23: PRECİSE-DAPT Skoru ile Meydana Gelen Kanamaların İlişkisi

	KANAMA YOK	KANAMA VAR	TOPLAM
PRECİSE-DAPT<25	170(%85,9)	28(%14,1)	198
PRECİSE-DAPT≥25	55(%88,7)	7(%11,3)	62
TOPLAM	225	35	260

p değeri =0,56

PRECİSE-DAPT skorlaması ile meydana gelen tüm kanama olayları arasında anlamlı ilişki olmaması üzerine majör kanamalar (BARC3) ile PRECİSE-DAPT skorunun ilişkisi değerlendirildi. İki grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (P=0,23).

Tablo 24: PRECİSE-DAPT Skoru ile Meydana Gelen BARC3 Kanamaların İlişkisi

	BARC3 YOK	BARC3 VAR	TOPLAM
PRECİSE-DAPT<25	194(%98,0)	4(%2,0)	198
PRECİSE-DAPT≥25	59(%95,2)	3(%4,8)	62
TOPLAM	253	7	260

p değeri =0,23

PRECİSE-DAPT skorunun da parametrelerinden olan kanama öyküsü ile meydana gelen tüm kanama olayları çalışmamızda karşılaştırıldı. Daha önceden kanama öyküsü olan hastalarda meydana gelen tüm kanama olaylarında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (P=0,526).

Tablo 25: Kanama Öyküsü Olan Hastalarda Meydana Gelen Kanamaların İlişkisi

	KANAMA ÖYKÜSÜ VAR	KANAMA ÖYKÜSÜ YOK	TOPLAM
KANAMA VAR	10(%76,9)	215(%87)	225(%86,5)
KANAMA YOK	3(%23,1)	32(%13)	35(%13,5)
TOPLAM	13	247	260

p değeri=0,526

Kanamalı öyküsü ile meydana gelen BARC3 kanama olayları çalışmamızda karşılaştırıldı. Daha önceden kanama öyküsü olan hastalarda meydana gelen BARC3 kanama olaylarında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (p=0,538)

Tablo 26: Kanama Öyküsü Olan Hastalarda Meydana Gelen Majör Kanamaların İlişkisi

	KANAMA ÖYKÜSÜ VAR	KANAMA ÖYKÜSÜ YOK	TOPLAM
BARC3 YOK	13(%100)	240(%97,2)	253(%81,2)
BARC3 VAR	0(%0)	7(%2,8)	7(%(18,8)
TOPLAM	13	247	260

p değeri=0,538

Kanama meydana gelen hastalar mortalite açısından karşılaştırıldı. Kanama meydana gelen hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirildiğinde mortalitede anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p=0,689$)

Tüm meydana gelen kanama olaylarının mortalite ile ilişkisi olmadığı gözlemlenmesi üzerine majör ve minör kanamaların mortalite ile ilişkisi ayrı ayrı değerlendirildi. Meydana gelen tüm kanama olaylarının mortalite ile anlamlı ilişkisi çıkmaması üzerine BARC1 kanamalar (hastaneye başvurmayı dahi gerektirmeyen kanamalar) dışlanarak BARC2 veya BARC3 kanama geçiren hastalar ile mortalite ilişkisi değerlendirildi. BARC2 veya BARC3 kanamaların mortalite üzerine anlamlı etkisi olmadığı gözlemlendi ($p=0,18$). (Tablo 19)

BARC2 kanama meydana gelen hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirildi ve mortalite üzerine anlamlı etkisi olmadığı gözlemlendi ($p=1$) (Tablo 19)

Sonrasında majör kanama olarak kabul edilen BARC3 kanama meydana gelen hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirildi. BARC3 kanama meydana gelen hastalarda mortalitenin anlamlı olarak arttığı saptandı [$P=0,025$ OR 6,16(1,33-28,49)]. (Tablo 19)

4.4.Kısa İATT'ye karşı Uzun İATT

Çalışmamızda İATT alan hastalar; standart tedavi olan 12 ay veya daha az İATT alan grup ve > 12 aydan daha uzun tedavi alan grup olarak İATT süresine göre iki gruba ayrıldı. Kısa (≤ 12 ay) ve uzun (>12 ay) İATT alan hastalar karşılaştırıldı.

Kısa İATT alan grupla, uzun İATT alan grup mortalite açısından karşılaştırıldı. Uzun İATT alan grupta ölümler kısa İATT'ye göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı [$P=0,019$ OR 2,20 Cİ (1,12-4,30)].(Tablo 19)

Uzun İATT alan grupta mortalitenin anlamlı olarak fazla çıkması nedeniyle bu iki grubu PRECİSE-DAPT skoru açısından karşılaştırdık fakat iki grup arasında PRECİSE-DAPT skoru açısından anlamlı fark olmadığı saptandı($p=0,44$).

Tablo 27: İATT Süresi ve PRECİSE-DAPT Skoru İlişkisi

	İATT≤12 AY	İATT>12 AY	TOPLAM
PRECİSE-DAPT<25	153 (%77,3)	45(%72,6)	198
PRECİSE-DAPT≥25	45(%22,7)	17(%27,4)	62
TOPLAM	198	62	260

p değeri =0,44

Uzun İATT grubunda mortalite nedenlerine göre ikiye ayırarak (Kardiyak nedenler ve non-kardiyak nedenler) artan total mortalitenin alt grup analizini yapmayı amaçladık. Kardiyak ve non-kardiyak nedenlere bağlı ölümler, uzun İATT ve kısa İATT grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığını gözlemledik(p=0,51).

Tablo 28: İATT Süresi ve Kardiyak Ölüm İlişkisi

	Non-Kardiyak ölüm	Kardiyak ölüm	TOPLAM
İATT≤12 AY	15 (%48,4)	16(%51,6)	31
İATT>12 AY	7(%38,9)	11(%61,1)	18
TOPLAM	22	27	49

p değeri =0,51

Uzun İATT'nin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi arttırmasının nedeni araştırmak için iki grup arasında bazal klinik karakteristik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Kısa İATT grubunda sigara içenlerin daha fazla (%49,5'e karşı %37,1) olduğu gözlemlendi (p=0,008). Uzun İATT grubunda KAH öyküsünün (%32,3'e karşı %18,2) daha fazla olduğu gözlemlendi(p=0,019). Fakat diğer bazal karakteristik özellikler anlamlı fark olmadığını gözlemlendi.

Tablo 29: İATT Süresine Göre Hastaların Bazal Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	İATT ≤ 12 ay n=198	İATT >12 ay n=62	P Değeri
YAŞ	59,44±12,55	62,27±13,06	0,12
Kadın n -%	35/198(17,7)	14/62(22,6)	0,38
HT %	54,5	66,1	0,10
DM %	29,3	32,3	0,65
SVO %	3,0	4,8	0,49
KAH %	18,2	32,3	0,019
PAH %	1,5	3,2	0,39
SİGARA içiyor %	49,5	37,1	0,008
Kanama Öyküsü %	4,5	6,5	0,54
KKY	1	3,2	0,21
Kreatinin	0,86(0,75-1,03)	0,86(0,73-1,06)	0,82
GFR	96,50±29,51	91,76±27,80	0,26
WBC	10750(8500-14125)	10300(7975-12800)	0,072
Hg	14,1(12,67-15,1)	13,6(12,0-14,55)	0,06
EF	50(40-50)	50(45-60)	0,72
BMi	26,80(24,71-29,75)	25,71(23,18-28,85)	0,25
MORİSKY	8(5-8)	8(6-8)	0,44

Sonrasında uzun İATT'nin mortalite artışının daha uzun süre kullanım ile ilişkili olup olmadığını araştırmak açısından uzun İATT alan grup (12-36 ay ve > 36 ay olarak) ikiye ayrıldı. Bu iki grup mortalite açısından karşılaştırıldı, iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (P=0,055). Hatta sayısal olarak 12-36 ay kullanan grupta mortalitenin sayısal olarak daha fazla olduğu gözlemlendi (%39,4'e karşı %17,2)

Tablo 30: Uzun İATT'ye karşı Daha Uzun İATT ve Mortalite İlişkisi

	YAŞAYAN	ÖLEN	TOPLAM
İATT 12-36 AY	20 (%60,6)	13(%39,4)	33
İATT>36 AY	24(%82,8)	5(%17,2)	29
TOPLAM	44	18	62

p değeri =0,055

Ayrıca çalışmamızda meydana gelen kanamalar açısından uzun İATT ve kısa İATT karşılaştırıldı. Uzun İATT kullanan grupta kanamaların belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi [P<0,001 OR 3,77 (1,80-7,9)].

Tablo 31: İATT süresi ve Kanama ilişkisi

	KANAMA YOK	KANAMA VAR	TOPLAM
İATT≤12 AY	180(%90,9)	18(%9,1)	198
İATT>12 AY	45(%72,6)	17(%27,4)	62
TOPLAM	225	35	260

p değeri <0,001 OR 3,77 (1,80-7,9)

Uzun İATT'nin tüm kanamaları belirgin arttırdığı gözlemlendikten sonra majör kanamalar üzerine etkisini araştırmak için iki grup karşılaştırıldı. Uzun İATT alan grupta BARC3 kanamalar sayısal olarak fazla olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlemlendi [p=0,056 OR 4,48 Cİ (0,975-20,607)].

Tablo 32: İATT süresi ve BARC3 Kanama ilişkisi

	BARC3 YOK	BARC3 VAR	TOPLAM
İATT≤12 AY	195(%77,1)	3(%42,9)	198
İATT>12 AY	58(%22,9)	4(%57,1)	62
TOPLAM	253	7	260

p değeri=0,056 OR 4,48 Cİ (0,975-20,607)

5.TARTIŞMA

AKS sonrası İATT'nin, stent ilişkili ME ve spontan ME'yi azalttığı gösterilmiştir(4, 77, 78). Fakat İATT'nin bu faydası kanamalarda artış ile sonuçlanmaktadır (77, 78, 108). Tarihsel olarak, İATT'nin faydaları yanında kanamanın zararları kabul edilebilir olarak düşünölmekteydi. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda, meydana gelen kanamaların mekanizmaları tam olarak anlaşılmamasına rağmen ölüm oranını bağımsız olarak etkilediğı gösterilmiştir ve genel olarak bu etkinin nedensel bir ilişki olduğı kabul edilmektedir(75, 109-111). Bu nedenle uluslararası kılavuzlar, AKS veya koroner stent implantasyonundan sonra en az 12 aylık İATT önerir fakat İATT tedavi süresine karar verirken kanama riskinin göz önünde bulundurulmasını da önermektedir(1, 3, 112-116). İATT tipi ve süresi ile ilgili, koroner trombotik olayları önleme etkinliğı ve güvenliğı açısından karar vermek kolay değildir(117). Son yıllarda yapılan çalışmalar, 1 yıldan uzun İATT'nin kanama oranlarında yaptığı artışla benzer oranlarda iskemik olayları da azaltması, daha fazla hastanın uzun İATT rejimine aday olabileceğini göstermektedir(18, 81). Bu nedenle klinisyenlerin İATT süresi ve tipi ile ilgili karar verirken spontan ME/iskemik sonlanımlar ve kanama olaylarının prognoza olan etkilerini anlamaları çok önemlidir. Daha önceki dönemlerde yapılan çalışmaların çoğunluğu, hastane içi veya işlem ile ilişkili kanamaların iskemik olaylara karşı prognostik etkilerini değerlendirmiştir(118, 119). Bununla birlikte, tedavi sırasında ve taburculuk sonrası ortaya çıkan spontan (işlem ile ilişkisiz) kanamaların prognoza etkisi daha az araştırılmıştır(120, 121) Bu nedenle iskemik olaylar ile kanama olayları, prognoza etki açısından karşılaştırıldığında hasta için net faydanın hangi tarafa olduğı hala tartışmalı bir konudur.

ACC/AHA 2016 yılında yayınladığı İATT'ye odaklanmış güncelleme kılavuzunda, iskemik risk değerlendirilmesinde DAPT skorunun kullanılabileceğini sınıf IIB (Kanıt Düzeyi A) olarak önerilmiştir. Hastanın İATT süresine karar verirken kanama riskinin göz önünde bulundurulması gerektiğı önerilmiş olup herhangi bir skorlama önerilmemiştir(3). Bu güncellemeden sonra çıkan yayınları da kapsayacak şekilde ESC, 2017 yılında İATT üzerine odaklanmış güncellemesini yayınlamıştır(1). Bu güncelleme, her hastanın indeks olay esnasında (AKS veya stabil KAH) kanama riski açısından değerlendirilmesini önermektedir. Kanama riskini değerlendirirken PRECİSE-DAPT skorunun kullanılmasını sınıf IIB (Kanıt Düzeyi A) ile önermiştir. ESC kılavuzu, hastaların kanama riski değerlendirildikten sonra düşük kanama

riskine sahip hastalarda uzun İATT açısından iskemi riskinin değerlendirilmesinde DAPT skorunun kullanılmasını yine sınıf IIB (Kanıt Düzeyi A) ile önermiştir. 2018 yılında yeni çalışmalar ve bilgiler ışığında ACC/AHA ve ESC'nin İATT kılavuzlarını karşılaştıran bir makale JACC'de(Journal of The American College Of Cardiology) yayınlanmıştır. Bu yayınlanan güncellemede, hastaların iskemi ve kanama riski açısından DAPT ve PRECİSE-DAPT skoru ile değerlendirilmesi sınıf IIB(Kanıt Düzeyi A) ile önerilmiştir(116). Bu skorlamalar randomize kontrolü çalışmalar ile denenmediği için iki kılavuzda sınıf IIB düzeyinde öneride bulunmuş ve bu skorlamaların validasyonu açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Bu skorlamalar hastanın kanama ve iskemi riskini değerlendirmek üzere oluşturulmuştur; fakat hangi riskin mortalite üzerine etkisinin daha fazla olduğu hala araştırılmaktadır.

5.1 Skorlamalar ve Mortalite İlişkisi

Biz çalışmamızda, AKS ile merkezimize başvuran ve stent implante edilen 260 hastanın uzun dönem mortalite sonuçlarını PRECİSE-DAPT ve DAPT skorları ışığında değerlendirdik. Çalışmamızın amacı bu skorlamaların mortalite ile olan ilişkisini değerlendirmektir. Aynı zamanda bu skorlamalarının alt parametreleri ve diğer parametrelerin mortalite ile olan ilişkisi değerlendirildi. Bu skorlamalar ışığında meydana gelen kanama ve tekrarlayan ME olayları değerlendirildi.

PRECİSE-DAPT ≥ 25 üzerinde olan hastalar ile PRECİSE-DAPT < 25 altında olan hastalar mortalite açısından karşılaştırıldığında skoru yüksek olan grupta mortalitenin belirgin yüksek olduğu gözlemlendi [(P<0,001 OR 6,94 Cİ (3,53-13,62)].

Daha sonra DAPT skoru ≥ 2 üzerinde olan hastalar ile DAPT skoru < 2 'nin altında olan hastalar mortalite açısından karşılaştırıldı ve skoru < 2 olan grupta mortalite anlamlı olarak yüksek saptandı(P=0,021). Bu sonucu anlamak için DAPT skorunu daha iyi analiz etmek gereklidir. DAPT skoru aslında sadece iskemiye değerlendiren bir skorlama olarak oluşturulmamıştır(102). DAPT çalışmasına alınan hastalar, iskemi veya kanama olayı ortaya çıkmasına göre karşılaştırılmıştır. Bu analizlerin sonucu olarak, bazı risk faktörlerinin iskemi lehine [ven greft stentleme, başvuru esnasında ME, önceden geçirilmiş ME veya PKG, diyabet, stent çapı < 3 mm, sigara ve paklitaksel salınımlı stent, (konjestif kalp yetmezliği / düşük EF)], bazı risk faktörlerinin ise kanama lehine(yaş) riski arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle yaş bu skorlamada üç kategoriye ayrılıp (≥ 75 y, 65 - 75y, < 65 y) 75 yaş ve üstü -2 puan, 65-75 yaş arası -1 puan olarak skorlamada yer almıştır. Bazı risk faktörlerinin ise

hem iskemi hem kanama riskini anlamlı arttırdığı gözlenmiştir (HT, Böbrek yetmezliği, PAH). Bu faktörler hem kanama hem iskemi riskini arttırdığı için skorlamaya dahil edilmemiştir. Sonuç olarak DAPT skoru ≥ 2 olan hastalarda iskemi riski belirgin artarken DAPT skoru < 2 'nin altında olan hastalarda ise kanama olaylarının daha yüksek olduğu internal validasyon kolunda saptanmıştır. Bu bulgular PROTECT çalışmasında external olarak valide edilmiştir. Bu çalışmada DAPT skorunun; MACE ($p=0,02$), ME ($p=0,001$) ve stent trombozunu ($p<0,001$) saptamada başarılı olduğu fakat ölüm ($p=0,33$), orta ($p=0,33$) veya ciddi ($p=0,08$) kanamaları saptamada başarılı olmadığı gözlenmiştir(102). Bizim çalışmamızda DAPT skoru düşük olan hastaların mortalitesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim hasta popülasyonumuzun homojen olmaması bunun nedenlerinden biri olabilir. AKS ile başvuran ve stent implante edilen hastalar iskemi açısından yüksek riskli bir gruptur ve beklenildiği üzere DAPT skoru yüksek olan hastaların sayısının daha fazla olduğu gözlenmiştir ($n=193, \%74,2$). AKS ile başvuran ve stent implante edilen grupta DAPT skorunun düşük gruba(DAPT <2) girmesi skorlamada yer alan yaş faktörü (≥ 75 y = -2 puan, $65 - 75$ y = -1 puan) ile ilişkilidir. Bu sonucu daha iyi anlamak için, iki grup mortaliteyi arttıran risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda mortalitenin bağımsız risk faktörü olan GFR($p=0,203$), DM (DAPT ≥ 2 olan grupta anlamlı olarak fazla $p=0,001$), BARC3($p=0,054$), PAH ($p=0,76$), SVO (0,19) açısından anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Fakat DAPT skoru düşük olan grubun daha yaşlı olduğu ve aneminin bu grupta anlamlı olarak fazla olduğu gözlemlendi. DAPT <2 olan grupta yaş ortalaması $71,25\pm 1,30$ olarak saptanırken DAPT ≥ 2 olan grupta $56\pm 0,79$ olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Yaşın mortaliteyi bağımsız olarak 14,5 kat arttırdığı ve DAPT <2 olan grupta yaş ortalamasının anlamlı olarak yüksek olması nedeni ile bu sonuca varıldığı düşünülmüştür. Aynı zamanda DAPT skoru <2 olan grupta anemi ($Hg< 11g/dL$) anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır ($p=0,001$). Univariate analizde aneminin, mortaliteyi anlamlı olarak arttırdığı gözlenmiştir. DAPT skoru düşük olan hastaların mortalitesinin daha yüksek olması; bu grubun daha yaşlı olması ve aneminin bu grupta anlamlı olarak daha fazla olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda bu skorlamaları oluşturan parametrelerin ve diğer parametrelerin mortalite üzerine olan etkileri değerlendirildi. PRECISE-DAPT skorunun parametrelerinin (yaş, CrCl, hemoglobin, beyaz kan hücresi sayısı ve önceki spontan kanama) mortalite üzerine etkileri ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda daha yaşlı olan grupta (< 75 yaş altı ve ≥ 75 yaş üstü) mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. [$P < 0,001$ OR 13,47 Cİ(6,09-29,79)]. GFR'nin düşük olduğu (< 60 ml/dk/1.73m²) hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu saptanmıştır $P < 0,001$ OR 8,04 Cİ (3,49-18,51). Anemisi olan (Hg < 11 g/dL) hastalarda mortalitenin anlamlı olarak yüksek çıktığı saptanmıştır $P = 0,003$ OR 3,6 Cİ(1,49-8,70). Literatürde, AKS sonrası yaş⁽¹²²⁾(≥ 75 yaş), düşük GFR⁽¹²³⁾, aneminin⁽¹²⁴⁾ mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Kanama öyküsü olan ve olmayan hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirildiğinde iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,526$). WBC sayılarının ortalamaları alınarak mortalite açısından karşılaştırıldığında mortalitede anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($P = 0,08$). WBC sayısının PRECİSE-DAPT skoru parametreleri içinde yer alıp almaması, skurun yayınlandığı makalede de tartışılmıştır. Diğer dört parametre ile (yaş $p = 0,005$, kanama öyküsü $p = 0,023$, her 1g/dL Hg düşüşü $p = 0,001$, her 10 ml/dk GFR'deki düşüş $p = 0,004$) anlamlı sonuçlar elde edilirken, WBC sayısında her 1000 cell/ μ L artışın mortaliteye etkisinin p değeri 0,078 olarak saptanmıştır. Çalışmanın yazarları, bu çalışmanın istatistik kısmında anlamlı p değerinin bu çalışma için $p = 0,10$ olarak kabul edildiğini belirtmişlerdir ve WBC sayısı skorlamanın içinde yer almıştır. Makalenin son kısmında skorlamanın WBC sonucu dahil edilmese de başarılı olabileceği belirtilmiştir.

Literatürde iskemi ve kanama riski yüksek hastalarda tedavinin nasıl yönlendirileceği, soru işareti olmaya devam etmektedir. İki skorlamanın mortalite ile ilişkisi değerlendirildikten sonra kanama ve iskemi riski yüksek/düşük hastaların mortalitesinin karşılaştırılması amaçlandı. Hastalar skorlarına göre dört gruba ayrıldı (PRECİSE-DAPT < 25 ve DAPT ≥ 2 , PRECİSE-DAPT ≥ 25 ve DAPT ≥ 2 , PRECİSE-DAPT < 25 ve DAPT < 2 , PRECİSE-DAPT ≥ 25 ve DAPT < 2). Bu gruplar Kaplan-Meier sağ kalım analizi yöntemi ile mortalite açısından karşılaştırıldı. PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan hastaların, DAPT skorundan bağımsız olarak daha yüksek mortaliteye sahip olduğu gözlemlendi $p < 0,001$ (Şekil 1). Literatürde, AKS sonrası PRECİSE-DAPT skoru ile mortalite ilişkisinin değerlendirildiği veya DAPT ve PRECİSE-DAPT skorunun bir arada mortalite üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışma henüz yoktur.

Çalışmamızda DM, KAH, PAH ve SVO öyküleri olan hastalar ve olmayan hastaların mortalitesi değerlendirilmiştir.

KAH öyküsü olan ve olmayan hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirildiğinde, KAH öyküsü olan grupta mortalitenin anlamlı olarak yüksek çıktığı saptanmıştır [P=0,001 OR 2,97 Cİ (1,5-5,8)]. PAH öyküsü olan ve olmayan hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirildiğinde, PAH öyküsünün mortaliteyi anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır (P=0,04 OR 6,81 (1,10-41,95)). SVO öyküsü olan ve olmayan hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirildiğinde, SVO öyküsünün mortaliteyi anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır [P=0,04 OR 5,88 Cİ(1,51-22,78)]. DM öyküsü olan ve olmayan hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirildiğinde, DM öyküsünün mortaliteyi anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır [P=0,001 OR 2,79 Cİ(1,47-5,29)].

Sonuç olarak; KAH⁽¹²²⁾, PAH⁽¹²⁵⁾, SVO⁽¹²⁶⁾, DM⁽¹²⁷⁾ öyküleri olan hastaların mortalitesinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir ve literatürde AKS sonrası mortalitenin değerlendirildiği çalışmalar ile çalışmamızın sonuçlarının uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda, univariate analizler sonucu saptadığımız mortaliteyi anlamlı olarak arttıran risk faktörlerini multivariate analiz yöntemleri ile karşılaştırarak mortalite açısından bağımsız risk faktörlerini saptamayı amaçladık. Bizim çalışmamız sonucunda; yaş(≥75), DM, GFR(<60 ml/dk/1.73m²), SVO, PAH, BARC3 kanama öyküsü mortalitenin bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında yaşı ≥75 üstü olması 14,5 kat, PAH öyküsü 8,5 kat, BARC3 kanama meydana gelmesi 8,5 kat, GFR<60 ml/dk/1.73m² olması 5 kat, SVO öyküsü 5 kat, Diyabet 3,5 kat mortaliteyi arttırmaktadır.

5.2 Skorlamaların Kanama Olayları ile İlişkisi ve Kanama Olaylarının Mortaliteye Etkisi

PRECİSE-DAPT skorlaması öncelikle İATT'ye rehberlik edebilmesi açısından kanama riskini öngördürücü olarak oluşturulmuştur. Bizde çalışmamızda PRECİSE-DAPT skoru ile meydana gelen tüm kanamalar arasındaki ilişkiyi değerlendirildik. PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan grupta düşük olan grup karşılaştırıldığında tüm kanama olaylarında anlamlı fark olmadığı saptandı(P=0,56). PRECİSE-DAPT skorlaması ile meydana gelen tüm kanama olayları arasında anlamlı ilişki olmaması üzerine majör kanamalar (BARC3) ile PRECİSE-DAPT skorunun ilişkisi değerlendirildi. İki grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (P=0,23).

Bizim çalışmamızda PRECİSE-DAPT skorunun kanama olaylarını öngörmede başarısız olması birkaç şekilde açıklanabilir. Öncelikle çalışmaya alınan hasta sayısı,

bu risk skorunun kanama olayları ile olan ilişkisini göstermede yeterli olmayabilir. Çalışma grubuna alınan hastalar iskemi açısından yüksek riskli fakat kanama riski açısından düşük riskli grup olması nedeni ile olabilir. Aynı zamanda çalışmamızda yer alan hastaların %97,7'si kanama profili açısından daha güvenli bir P₂Y₁₂ inhibitörü olan klopidoğrel kullanmaktadır. Buna ek olarak çalışmamızda yer alan hastaların kanama riskinden bağımsız %92,3'üne PPI reçete edilmiştir. PRECISE-DAPT skorunun bizim çalışmamızda kanamayı öngörmeye başarısız olmasının nedenleri bu faktörler olabilir. Çalışmamıza alınan hasta grubu AKS ile başvuran ve stent implante edilen hastalardır. CABG ve medikal tedavi ile takip edilen hastalar çalışmamızdan dışlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları tüm AKS hastalarını yansıtmamaktadır. Bir diğer dikkat edilmesi gereken nokta PRECISE-DAPT skoru mortaliteyi öngörmeye başarılı olmuş olmasıdır. Bu da yüksek kanama riski mi, yüksek riskli hasta mı sorusunu akla getirmektedir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda meydana gelen kanamaların, mekanizmaları tam olarak anlaşılmamasına rağmen ölüm oranını bağımsız olarak etkilediği gösterilmiştir.(75, 109-111). PRECISE-DAPT skoru, 14 963 (dokümente KAH olan ve stent implante edilen) hastanın alındığı ve kanama olayı gerçekleşen hastaların verilerinin çeşitli istatistiksel yöntemlerle analiz edildiği bir çalışma sonucu ortaya çıkmıştır. Kanama olayı meydana gelen hastalarda mortalitenin bağımsız olarak arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir(75, 109-111). Bu hasta popülasyonunda kanama olayı gerçekleşmese de uzun takipte PRECISE-DAPT skoru yüksek olan grupta mortalitenin daha fazla olduğu çalışmamızda saptanmıştır. Bu da, PRECISE-DAPT skorunun aslında yüksek riskli hastaları seçmemizde başarılı bir skorlama olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca Akademik Araştırma Konsorsiyum (ARC) 2019 yılında PKG uygulanan hastalarda yüksek kanama riskinin tanımlanması ile ilgili bir uzlaşma raporu yayınlamıştır(128). Bu yayında, antitrombosit tedavi alan hastalarda uzun dönem kanama riskini değerlendiren altı risk skoru karşılaştırılmıştır(REACH⁽¹²⁹⁾ 2010, Dutch ASA skor⁽¹³⁰⁾ 2014, DAPT skoru⁽¹⁰²⁾ 2016,PARİS skor⁽¹⁰³⁾ 2016, PRECISE-DAPT ⁽²³⁾ 2017, BleMACS⁽¹³¹⁾ 2018). Bu skarlardan hiç birinin kanamayı öngörmeye veya yüksek kanama riskine sahip hastayı tanımlamakta yeterince başarılı olmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle yüksek kanama riskinin tanımı bu uzlaşma raporunda yeniden yapılmıştır. Yüksek kanama riski, yılda $\geq$ %4 BARC 3 veya 5 kanama riski ya da yılda $\geq$ %1 intrakraniyal kanama (ICH) riski olarak tanımlanır. Kanamayı arttıran kriterler majör veya minör olarak iki gruba ayrılmıştır. Yüksek

kanama riskine sahip olan hasta en az 1 majör veya 2 minör kritere sahip hastalar olarak tanımlanmıştır. Gelecekte yapılan çalışmalarda, bu kanama sınıflamasına göre yüksek kanama riskine sahip hastanın tanımlanması ve çalışmaların bu perspektifte yapılması gerektiği önerilmiştir.

Bu saptadığımız bilgiler ışığında, çalışmamızda kanama meydana gelen hastaların mortalite ile ilişkisi değerlendirildi. Kanama meydana gelen hastalarda, mortalitede anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p=0,689$). Tüm meydana gelen kanama olaylarının mortalite ile ilişkisi olmadığı gözlenmesi üzerine majör ve minör kanamaların mortalite ile ilişkisi ayrı ayrı değerlendirildi. Majör kanama (BARC3) meydana gelen hastalarda mortalitenin anlamlı olarak arttığı saptandı [$P=0,025$ OR 6,16(1,33-28,49)]. Literatürde The Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome randomized trial (TRACER) çalışmasının verileri ile spontan ME ile kanama olaylarının (BARC sınıflamasına göre) mortalite üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. BARC1 kanamaların mortalite ile ilişkisi olmadığı gözlenmiştir[%3,95'e karşı %3,76 HR0.89 Cİ (0.61–1.31) $p=0.551$]. BARC2 kanamaların hafif [%3.79'a karşı %6.32 HR1.70 (1,23-2,36) $p=0.001$], BARC3 kanamaların ise belirgin[%3.41'e karşı %22.83 HR5.73 (4,32-7,59) $P<0.001$] mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir(132). Bizim çalışmamızda majör kanama geçiren hastaların mortalitesinin arttığı saptanmış olup literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir.

5.3 Uzun İATT'nin Mortalite ve Kanama Olayları ile İlişkisi

İATT'nin uzatılması iskemik sonlanımlarda anlamlı azalma sağlarken, majör kanamalarda anlamlı artışa yol açmaktadır(133, 134). Bu nedenle İATT süresine karar verirken hastaların iskemi ve kanama riskinin değerlendirilip, tedavinin bireyselleştirilmesi önerilmektedir. Kısa İATT rejimi ile uzun İATT rejimini karşılaştıran bugüne kadar yapılmış birçok çalışma ve meta-analiz mevcuttur(90, 91, 135, 136). Bu çalışmaların ve meta-analizlerin sonucunda kısa İATT'nin standart veya uzatılmış İATT'ten daha aşağı olmadığı (non-inferior değil) ve kısa İATT rejiminin daha az kanamaya yol açtığı saptanmıştır(136). Bu çalışmaların kısıtlılıkları değerlendirildiğinde; hasta sayılarının yetersiz olduğu, beklenen olay sıklığına göre gerçekleşen olayların az sayıda gözlenmesi ve birçok hastanın çalışma dışı bırakılması(AKS vb.) nedeni ile düşük riskli hasta popülasyonlarını kapsadığı belirtilmektedir. Bu nedenle uzatılmış İATT'yi standart tedavi ile karşılaştırmak üzere 11 648 hastanın dahil edildiği DAPT çalışması dizayn edilmiştir(18). Bu çalışmada, tienopiridin tedavisine 1 yıldan fazla devam eden grupta ME'de %53 azalması ve

stent trombozunda %71 rölatif risk azalması sağladığı saptanmıştır. Fakat bu faydaya karşın tüm nedenlere bağlı ölümün uzatılmış İATT grubunda anlamlı olarak arttığı gözlemlendi [% 2.0'ye karşı % 1.5 (HR 1.36,% 95 GA 1.00-1.85; P = 0.05)](18).

Çalışmamızda, kısa (≤ 12 ay) ve uzun (>12 ay) İATT alan hastalar mortalite ve meydana gelen kanama olayları açısından karşılaştırıldı. Uzun İATT alan grupta ölümler kısa İATT'ye göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı [P=0,019 OR 2,20 Cİ (1,12-4,30)]. Uzun İATT kullanımının mortalitenin bağımsız belirleyicilerinden biri olup olmadığı multivariate analiz yöntemi ile değerlendirildi. Yapılan analiz sonucunda uzun İATT kullanımının mortalitenin bağımsız belirleyicisi olmadığı saptandı(p=0,136) Mortalitedeki bu farkın ölüm nedenleri ile ilişkili olup olmadığını saptamak açısından kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler açısından iki grup karşılaştırıldı. Kardiyak ve non-kardiyak nedenlere bağlı ölümlere bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark olmadığını gözlemledik(p=0,51). Uzun İATT grubunun mortalitesinin yüksek saptanması üzerine PRECISE-DAPT skoru açısından gruplar değerlendirildi. İki grup arasında PRECISE-DAPT skoru açısından anlamlı fark olmadığı saptandı(p=0,44). Uzun İATT ile kısa İATT arasında bazal demografik özellikler incelendi (Tablo 29). Sadece KAH öyküsünün anlamlı olarak uzun İATT grubunda fazla olduğu (p=0,019), diğer bazal karakteristik özellikler arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Uzun İATT kullanımı ile mortalite arasında literatürde de çelişkili sonuçlar mevcuttur. DAPT çalışması sonucunda uzun İATT kullanan hastaların tüm nedenlere bağlı mortalitesinin yüksek olduğu saptanmıştır. DAPT çalışmasında gerçekleşen ölümlerin değerlendirildiği bir altgrup analizinde uzun İATT alan grupta non-kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümün bu farka yol açtığı saptanmıştır(82). Non-kardiyovasküler nedenler incelendiğinde bu ölümlerin kanama ile ilişkili ölümler olmadığı altgrup analizi sonuçlarında belirtilmiştir. Bu farkın kanser ilişkili ölümlerden kaynaklanabileceği açıklanmış olup, bu durumun şansa bağlı olarak gerçekleşmiş olabileceği belirtilmiştir. Uzatılmış İATT'nin mortalite ile ilişkisini daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ortadadır.

Meydana gelen kanamalar açısından uzun İATT kullanan grupta kanamaların belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi [P<0,001 OR 3,77 (1,80-7,9)]. Uzun İATT'nin tüm kanamaları belirgin arttırdığı gözlemlendikten sonra majör kanamalar üzerine etkisini araştırmak için iki grup karşılaştırıldı. Uzun İATT alan grupta BARC3 kanamalar sayısal olarak fazla olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlemlendi [p=0,056 OR 4,48 Cİ (0,975-20,607)]. Uzun İATT'nin majör kanamalar ile ilişkisinin sınırda

anlamsız olması çalışmamızda majör kanama geçiren hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Uzun İATT rejiminin kanamayı arttırdığına dair literatürde birçok kanıt mevcuttur(18, 133, 136).



6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda gruplar arasında hasta sayılarının homojen olmaması kısıtlılıktır. Ayrıca hastalarda görülen tüm klinik olaylara hastane bilgi sisteminden erişilememesi ve bu nedenle hastaların olgu veri kayıt formu doldurulurken sözel ifadelerine dayanarak verilerin elde edilmesi bir diğer kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamıza alınan hasta grubu AKS ile başvuran ve stent implante edilen hastalardır. CABG ve medikal tedavi ile takip edilen hastalar çalışmamızdan dışlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları tüm AKS hastalarını yansıtmamaktadır. Çalışmamızda aynı zamanda yüksek oranda klopidoğrel kullanımı mevcuttur. Bu sonuçlar tüm P₂Y₁₂ inhibitörlerini yansıtmamaktadır.



7. SONUÇ

İATT'nin uzatılması iskemik sonlanımlarda anlamlı azalma sağlarken, majör kanamalarda anlamlı artışa yol açmaktadır. İskemik sonlanımların ve kanama olaylarının bağımsız şekilde mortaliteyi arttırmaları, hekimlerin İATT tipi ve süresi ile ilgili karar vermesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle uluslararası kılavuzlar indeks olay esnasında İATT ile ilgili karar verirken kanama ve iskemi riskini değerlendirmemizi sağlayan skorlamaları önermektedir. Fakat bu skorlamalar büyük prospektif RKÇ ile test edilmediği için değerleri tartışmalıdır. Biz araştırmamızda yeni risk skorları olan DAPT ve PRECİSE-DAPT skorlarının mortalite ile olan ilişkilerini değerlendirdik. PRECİSE-DAPT skoru yüksek olan hasta grubunun, DAPT skorundan bağımsız olarak mortalitesinin yüksek olduğunu gözlemledik.

Kanamayı öngörmek için oluşturulan PRECİSE-DAPT skorunun çalışmamızda meydana gelen kanama olayları ile anlamlı ilişkisi olmadığı gözlemlendi. Araştırmamızda PRECİSE-DAPT skorunun meydana gelen kanamaları öngörmeye başarısız olup mortaliteyi göstermekte belirgin başarılı olması yüksek kanama riski mi, yüksek riskli hasta mı sorusunu akıllara getirmektedir. İATT süresi ve seçiminde bu skorlamaların kılavuzluk edebilmesi için daha geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm kanama olaylarının mortalite ile ilişkisi olmadığı çalışmamızda gözlemlenirken, majör kanamaların mortaliteyi arttırdığı literatürle uyumlu olarak araştırmamızda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak majör kanama meydana gelen hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu da yüksek kanama riskine sahip hastayı daha net bir şekilde tanımlama ihtiyacı doğurmuştur. ARC yüksek kanama riskini ve yüksek kanama riskine sahip hastaları nasıl seçeceğimiz ile ilgili 2019 yılında bir uzlaşma raporu yayınlamıştır. Bu tanımlamalar ve risk skorlamalarının yüksek kanama riskine sahip hastayı ve mortalite açısından yüksek riskli hastayı tanımlamadaki başarısı birçok RKÇ ile ispatlanması gerekmektedir.

Uzun ve kısa İATT'nin karşılaştırıldığı araştırmamızda uzun İATT'nin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi arttırdığı gözlenmiş olup bu konunun daha iyi anlaşılması için daha fazla RKÇ'ye ihtiyaç olduğu aşikârdır. Aynı zamanda uzatılmış İATT beklenildiği gibi kanamaları anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır. Optimal İATT tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. İATT süresi, P₂Y₁₂ inhibitörü seçimi, skorlamaların tedaviyi yönlendirmedeki yeri, yüksek kanama riski ve iskemik riske sahip hastalarda yaklaşım ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ortadadır.

8.KAYNAKLAR:

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2017;39(3):213-60.
2. 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. *The New England journal of medicine*. 1996;334(17):1084-9.
3. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10):1082-115.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(7):494-502.
5. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9281):527-33.
6. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *Jama*. 2013;310(23):2510-22.
7. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1340-8.
8. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125(3):505-13.
9. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, et al. Six Versus 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent: Randomized Substudy of the I-LOVE-IT 2 Trial. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2016;9(2):e003145.
10. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled

trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1252-63.

11. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, et al. 6-Month Versus 12-Month Dual-Antiplatelet Therapy Following Long Everolimus-Eluting Stent Implantation: The IVUS-XPL Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2016;9(14):1438-46.

12. Lee BK, Kim JS, Lee OH, Min PK, Yoon YW, Hong BK, et al. Safety of six-month dual antiplatelet therapy after second-generation drug-eluting stent implantation: OPTIMA-C Randomised Clinical Trial and OCT Substudy. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2018;13(16):1923-30.

13. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2086-97.

14. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10127):1274-84.

15. De Luca G, Damen SA, Camaro C, Benit E, Verdoia M, Rasoul S, et al. Final results of the randomised evaluation of short-term dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with a new-generation stent (REDUCE trial). *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2019;15(11):e990-e8.

16. Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, Buszman P, von Birgelen C, Roolvink V, et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;363:k3793.

17. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van Belle E, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9954):1577-85.

18. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *The New England journal of medicine*. 2014;371(23):2155-66.

19. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2014;129(3):304-12.

20. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, Georges JL, Carrie D, Dreyfus X, et al. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J*. 2016;37(4):365-74.

21. Costa F, Windecker S, Valgimigli M. Dual Antiplatelet Therapy Duration: Reconciling the Inconsistencies. *Drugs*. 2017;77(16):1733-54.
22. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand S-LT, 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.
23. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber 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. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10073):1025-34.
24. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9444):1519-21.
25. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Smits PC, et al. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):299-307.
26. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1569-77.
27. Camenzind E, Wijns W, Mauri L, Kurowski V, Parikh K, Gao R, et al. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9851):1396-405.
28. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *The New England journal of medicine*. 2007;356(10):1020-9.
29. McAllister KS, Ludman PF, Hulme W, de Belder MA, Stables R, Chowdhary S, et al. A contemporary risk model for predicting 30-day mortality following percutaneous coronary intervention in England and Wales. *International journal of cardiology*. 2016;210:125-32.
30. Pilgrim T, Vranckx P, Valgimigli M, Stefanini GG, Piccolo R, Rat J, et al. Risk and timing of recurrent ischemic events among patients with stable ischemic heart disease, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction. *American heart journal*. 2016;175:56-65.
31. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009;360(10):961-72.
32. Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, Richardt G, Vranckx P, Serruys PW, et al. 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-

Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(16):1617-25.

33. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2608-20.

34. Taniwaki M, Windecker S, Zaugg S, Stefanini GG, Baumgartner S, Zanchin T, et al. The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36(32):2167-76.

35. Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, Bell M, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation*. 2007;116(21):2391-8.

36. Raber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation*. 2012;125(9):1110-21.

37. Yamaji K, Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Inoue K, Soga Y, et al. Very long-term (15 to 20 years) clinical and angiographic outcome after coronary bare metal stent implantation. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2010;3(5):468-75.

38. Raber L, Wohlwend L, Wigger M, Togni M, Wandel S, Wenaweser P, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation*. 2011;123(24):2819-28, 6 p following 28.

39. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9867):629-38.

40. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *The New England journal of medicine*. 2002;346(23):1773-80.

41. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *The New England journal of medicine*. 2003;349(14):1315-23.

42. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(3):221-31.

43. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873-91.

44. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, Raber L, Stefanini GG, Valgimigli M, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(8):977-87.
45. Gada H, Kirtane AJ, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Mahaffey KW, et al. 5-year results of a randomized comparison of XIENCE V everolimus-eluting and TAXUS paclitaxel-eluting stents: final results from the SPIRIT III trial (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovascular interventions*. 2013;6(12):1263-6.
46. Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, de Vries T, Buszman P, Linke A, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2013;6(8):777-89.
47. Wijns W, Steg PG, Mauri L, Kurowski V, Parikh K, Gao R, et al. Endeavour zotarolimus-eluting stent reduces stent thrombosis and improves clinical outcomes compared with cypher sirolimus-eluting stent: 4-year results of the PROTECT randomized trial. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2812-20.
48. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Jimenez-Quevedo P, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10016):357-66.
49. Valgimigli M, Sabaté M, Kaiser C, Brugaletta S, de la Torre Hernandez JM, Galatius S, et al. Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. *BMJ : British Medical Journal*. 2014;349:g6427.
50. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, Vranckx P, Parrinello G, Ferrari R. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart J*. 2013;34(12):909-19.
51. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C, et al. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(1):20-8.
52. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Monti M, Ferrari F, Tumscitz C, et al. Randomized comparison of 6- versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet

treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). American heart journal. 2010;160(5):804-11.

53. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. Jama. 2015;313(11):1113-21.

54. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. J Am Coll Cardiol. 2015;65(8):805-15.

55. Ariotti S, Adamo M, Costa F, Patialiakas A, Briguori C, Thury A, et al. Is Bare-Metal Stent Implantation Still Justifiable in High Bleeding Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention?: A Pre-Specified Analysis From the ZEUS Trial. JACC Cardiovascular interventions. 2016;9(5):426-36.

56. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. The New England journal of medicine. 2015;373(21):2038-47.

57. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. The New England journal of medicine. 2016;375(13):1242-52.

58. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):447-54.

59. Guerra E, Ndrepepa G, Schulz S, Byrne R, Hoppmann P, Kufner S, et al. Impact of in-hospital stent thrombosis and cerebrovascular accidents on long-term prognosis after percutaneous coronary intervention. American heart journal. 2014;168(6):862-8.e1.

60. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation. 2007;115(17):2344-51.

61. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. Eur Heart J. 2015;36(47):3320-31.

62. Adriaenssens T, Byrne R. PREvention of late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European effort: PRESTIGE. Eur Heart J. 2014;35(32):2128-9.

63. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. The New England journal of medicine. 1998;339(23):1665-71.

64. Neumann F-J, Gawaz M, Ott I, May A, Mössmer G, Schömig A. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. Journal of the American College of Cardiology. 1996;27(1):15-21.

65. Kastrati A, Schuhlen H, Hausleiter J, Walter H, Zitzmann-Roth E, Hadamitzky M, et al. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) Trial. *Circulation*. 1997;96(2):462-7.
66. Chaves AJ, Sousa AG, Mattos LA, Abizaid A, Staico R, Feres F, et al. Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab: results of the Diabetes Abciximab steNT Evaluation (DANTE) randomized trial. *Circulation*. 2004;109(7):861-6.
67. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9621):1353-63.
68. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation*. 2013;128(10):1055-65.
69. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2012;5(4):532-40.
70. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2004;350(15):1495-504.
71. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(19):2411-20.
72. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Cutlip DE, Steg PG, Wiviott SD, et al. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2492-502.
73. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2211-21.
74. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1133-42.
75. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114(8):774-82.
76. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position

paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854-64.

77. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2007;357(20):2001-15.

78. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009;361(11):1045-57.

79. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England journal of medicine*. 2006;354(16):1706-17.

80. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982-8.

81. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2015;372(19):1791-800.

82. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, Cutlip DE, Steg PG, Windecker S, et al. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J*. 2016;37(4):378-85.

83. Elmariah S, Mauri L, Doros G, Galper BZ, O'Neill KE, Steg PG, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9970):792-8.

84. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9985):2371-82.

85. Food U, Administration D. FDA Drug Safety Communication: FDA review finds long-term treatment with blood-thinning medicine Plavix (clopidogrel) does not change risk of death. 2015.

86. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1298-310.

87. 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 (Clinical research ed)*. 2015;350:h1618.

88. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 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):1116-39.

89. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37(4):390-9.
90. Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):777-86.
91. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125(16):2015-26.
92. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *The New England journal of medicine*. 2010;362(15):1374-82.
93. Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(2):162-8.
94. 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.
95. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101(22):2557-67.
96. 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 (Clinical research ed)*. 2006;333(7578):1091.
97. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
98. 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.
99. 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. *The American journal of cardiology*. 2011;107(8):1136-43.
100. 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. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(12).

101. Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, White HD, Goodman SG, et al. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *Journal of general internal medicine*. 2008;23(3):310-6.
102. 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.
103. Baber U, Mehran R, Giustino G, Cohen DJ, Henry TD, Sartori S, et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(19):2224-34.
104. 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. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2015;8(5).
105. 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.
106. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76(1):142-54.
107. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1993;329(10):673-82.
108. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2933-44.
109. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology*. 2005;96(9):1200-6.
110. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1362-8.
111. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):690-7.
112. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-

segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.

113. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajjan RA, ten Berg J, Cattaneo M, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3238-49.

114. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.

115. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651.

116. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(23 Pt A):2915-31.

117. Valgimigli M, Ariotti S, Costa F. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: will we ever reach a consensus? *European Heart Journal*. 2015;36(20):1219-22.

118. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J*. 2009;30(12):1457-66.

119. Pocock SJ, Mehran R, Clayton TC, Nikolsky E, Parise H, Fahy M, et al. Prognostic modeling of individual patient risk and mortality impact of ischemic and hemorrhagic complications: assessment from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circulation*. 2010;121(1):43-51.

120. Kikkert WJ, Zwinderman AH, Vis MM, Baan J, Jr., Koch KT, Peters RJ, et al. Timing of mortality after severe bleeding and recurrent myocardial infarction in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2013;6(4):391-8.

121. Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM, Contant CF, Guo J, Giugliano RP, et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel--Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation*. 2011;123(23):2681-9.

122. Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RCdO, Bittencourt MS, Sitnik D, et al. One-year mortality after an acute coronary event and its clinical predictors: the ERICO study. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015;105(1):53-64.

123. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2004;147(4):623-9.
124. Mamas MA, Kwok CS, Kontopantelis E, Fryer AA, Buchan I, Bachmann MO, et al. Relationship Between Anemia and Mortality Outcomes in a National Acute Coronary Syndrome Cohort: Insights From the UK Myocardial Ischemia National Audit Project Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(11).
125. Modi V, Bandyopadhyay D, Beydoun H, Haddadin F, Estrella AM, Herzog E. PRESENCE OF PERIPHERAL ARTERY DISEASE IS ASSOCIATED WITH INCREASED MORTALITY AND MORBIDITY IN PATIENTS ADMITTED WITH ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION: AN INSIGHT FROM MOST RECENT NATIONAL INPATIENT DATABASE (2016). *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(9 Supplement 1):1295.
126. Zhang D, Song X, Chen Y, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Henriques JPS, et al. Outcome of Patients With Prior Stroke/Transient Ischemic Attack and Acute Coronary Syndromes. *Angiology*. 2019;3319719889524.
127. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *Jama*. 2007;298(7):765-75.
128. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2019;140(3):240-61.
129. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, Ravaud P, Alberts MJ, Wilson PW, et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2010;31(10):1257-65.
130. de Groot NL, Hagenaars MP, Smeets HM, Steyerberg EW, Siersema PD, van Oijen MG. Primary non-variceal upper gastrointestinal bleeding in NSAID and low-dose aspirin users: development and validation of risk scores for either medication in two large Dutch cohorts. *Journal of gastroenterology*. 2014;49(2):245-53.
131. Raposeiras-Roubin S, Faxen J, Iniguez-Romo A, Henriques JPS, D'Ascenzo F, Saucedo J, et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleeMACS score. *International journal of cardiology*. 2018;254:10-5.
132. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017;38(11):804-10.
133. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791-800.
134. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2155-66.

135. Nakamura M, Iijima R, Ako J, Shinke T, Okada H, Ito Y, et al. Dual Antiplatelet Therapy for 6 Versus 18 Months After Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10(12):1189-98.
136. Palmerini T, Bacchi Reggiani L, Della Riva D, Romanello M, Feres F, Abizaid A, et al. Bleeding-Related Deaths in Relation to the Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(16):2011-22.

