



Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda daha önceden düzenli asetilsalisilik asit kullanımının TIMI akımı ve miyokardiyal hasar üzerine etkileri

Halil Aktaş¹

¹ Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye.

Öz

Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda daha önceden düzenli asetilsalisilik asit kullanımının TIMI akımı ve miyokardiyal hasar üzerine etkileri

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında önde gelen en önemli ölüm nedenidir. Kardiyovasküler hastalıkların sekonder korumasında antiagregan tedaviler önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışma ile; akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda, daha önceden düzenli asetilsalisilik asit kullanımının TIMI akımı ve miyokardiyal hasar üzerine olan etkileri araştırılacaktır.

Yöntem: Çalışmaya retrospektif olarak akut koroner sendrom kliniği ile başvurmuş ve koroner anjiyografi yapılmış hastalar alındı. Hastalar daha önceden düzenli asetilsalisilik asit kullanan (grup 1) ve hiç asetilsalisilik asit kullanmayanlar olarak (grup 2) iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında demografik veriler, laboratuvar verileri, TIMI akımları ve miyokardiyal hasar belirteci olarak troponin I değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 440 hasta alındı. Grup 1'de 122 hasta (yaş ortalaması 64.9±1 yıl; 25 (%20.5) kadın) ve grup 2'de 318 hasta (yaş ortalaması 61±0.7 yıl; 83 (%26.1) kadın) yer aldı. Grup 1'de ileri yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı öyküsü daha yüksek oranda gözlemlendi. Grup 1'deki hastalarda TIMI-0 akım grup 2'ye göre anlamlı olarak daha düşük oranda gözlemlendi (%30.3'e karşın, %47.8; p=0.004). Bunun yanı sıra; grup 1'deki hastaların maksimum ölçülen troponin I değerleri grup 2'deki hastalara göre anlamlı olarak daha düşük düzeyde bulundu (median 5486 pg/ml'ye karşın 15740 pg/ml; p <0.001).

Sonuç: Akut koroner sendrom kliniği ile başvurmuş ve daha önceden düzenli asetilsalisilik asit kullanan hastalarda TIMI akım dereceleri daha yüksek ve enzimatik miyokardiyal hasar miktarı daha az bulunmuştur. Böylelikle sekonder korumanın önemi bu çalışmayla bir kez daha vurgulanmıştır

Anahtar kelimeler: Asetilsalisilik Asit, Akut Koroner Sendrom, TIMI Akım Derecesi, Miyokardiyal Hasar

Abstract

The effects of previous regular use of acetylsalicylic acid on timi flow grade and myocardial damage in patients presenting with acute coronary syndrome

Objective: Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Antiagregant therapies have an important place in the secondary prevention of cardiovascular diseases. In this study, the effects of regular use of acetylsalicylic acid on TIMI flow grade and myocardial damage will be investigated in patients presenting with acute coronary syndrome.

Methods: The patients who admitted with the clinic of acute coronary syndrome and underwent coronary angiography were included in the study, retrospectively. The patients were divided into two groups as those who used acetylsalicylic acid regularly (group 1) and those who never used acetylsalicylic acid (group 2). Demographic data, laboratory data, TIMI flow grade and troponin-I values as a marker of myocardial damage were compared between the groups.

Results: 440 patients were included in the study. There were 122 patients in group 1 (mean age 64.9±1.0 years; 25(20.5%) women) and 318 patients in group 2 (mean age 61.0±0.7 years; 83(26.1%) women). Advanced age, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and history of coronary artery disease were observed at a higher rate in group 1. TIMI-0 flow was observed at a significantly lower rate in patients in group 1 (30.3% vs. 47.8%; p=0.004). Additionally, the maximum measured troponin values of the patients in group 1 were found significantly lower (median 5486 pg/ml vs. 15740 pg/ml; p<0.001).

Conclusion: TIMI flow grades were higher and the amount of enzymatic myocardial damage was found less in patients who admitted with the clinic of acute coronary syndrome and used previously regular acetylsalicylic acid. Thus, the importance of secondary protection was emphasized once again in this study.

Keywords: Acetylsalicylic Acid, Acute Coronary Syndrome, TIMI Flow Grade, Myocardial Damage

Nasıl Atıf Yapmalı: AKTAŞ H. Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda daha önceden düzenli asetilsalisilik asit kullanımının TIMI akımı ve miyokardiyal hasar üzerine etkileri. MKÜ Tıp Dergisi 2022;13(45): 54-61. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.975838>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Halil Aktaş, Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye.

Email: halilaktas_85@hotmail.com

ORCID id: 0000-0001-7229-1474

Geliş/Received: 29 Temmuz 2021

Kabul/Accepted: 7 Mart 2022

GİRİŞ

Asetilsalisilik asit (ASA) ile 1890'ların sonlarında tanışılmış olup o dönemde çeşitli inflamatuvar durumların tedavisinde kullanılmıştır; ancak ASA'nın antitrombotik etkisi ise 70 yıl sonrasına kadar fark edilememiştir. Trombositlerin kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisindeki merkezi rolünün anlaşılması, ASA'nın etki mekanizmalarının ve bu ajanın yaygın kardiyovasküler bozuklukların tedavisindeki klinik faydasının derinlemesine araştırılmasına yol açmıştır (1).

Kardiyovasküler hastalıklar, 2017 yılında 17,8 milyon ölüme neden olan dünya çapında önde gelen en önemli ölüm nedenidir (2). Koroner arter hastalığının (KAH) sekonder korunmasında antiagregan tedaviler önemli bir yer tutmaktadır. Düşük doz (75-150 mg/gün) ASA, tanımlanmış tüm kardiyovasküler hastalıkların (KAH, periferik arter hastalığı, miyokart infarktüsü öyküsü, inme öyküsü) sekonder korunmasında endikedir (3).

Akut koroner sendrom (AKS) hastalarında anjiyografide gözlenen Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) akımı derecesi, miyokardiyal hasar büyüklüğü ve mortaliteyle ilişkilidir (4). Kardiyak troponin T ve I, kardiyomiyositlerin kontraktıl aparatının komponentleridir ve AKS'den şüphelenilen hastalarda miyokardiyal nekrozun biyobelirteçleri olarak kullanılmaktadırlar (5).

Daha önceden düzenli ASA kullanımının AKS ile başvuran hastalarda TIMI akım derecesini ve kardiyak hasarı ne derece etkilediği konusu araştırılmamış ve belirsiz kalmıştır. Bu çalışma ile; AKS ile başvuran hastalarda, daha önceden düzenli ASA kullanımının TIMI akımı ve miyokardiyal hasar üzerine olan etkileri araştırılacaktır.

YÖNTEM

Hasta seçimi

Çalışmaya retrospektif olarak Ocak 2020–Temmuz 2020 tarihleri arasında Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne AKS tanısı ile başvurmuş ve koroner anjiyografi (KAG) yapılmış hastalar alındı. Çalışmaya 18 yaşından büyük, troponin pozitifliği olan ve en az 48 saat hastanede yatmış AKS hastaları alındı. Hastaların tümü KAG öncesi ASA ve diğer antiagregan yüklemesi (klopidogrel, prasugrel veya tikagrelor) yapılmış ve antikoagülan (unfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin) tedavi başlanmış olgulardı. Atriyal fibrilasyonlu olgular, KAG yapılmayan olgular, ASA dışında başka antiagregan veya antikoagülan kullanan olgular, verileri eksik olan olgular, KAG sonucu ciddi lezyon saptanmayan olgular ve ASA ile birlikte başka antiagregan veya antikoagülan kullanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastalar son 1 ay içinde düzenli ASA kullanıyorsa ASA kullananlar (grup 1) ve hiç ASA kullanmıyorsa ASA kullanmayanlar (grup 2) olarak iki gruba

ayrıldı. Daha sonra gruplar arasındaki veriler karşılaştırılarak istatistiksel analizler yapıldı. Ayrıca TIMI akımını etkileyen klinik risk faktörlerini belirlemek için düşük TIMI akımı (TIMI akım 0/1) ve yüksek TIMI akımı (TIMI akım 2/3) olarak farklı grup oluşturularak istatistiksel analizler tekrarlandı.

Tanımlamalar:

ST-elevasyonlu miyokart infarktüsü (STEMI); miyokardiyal iskemi ile uyumlu semptom olması ve iki ilişkili derivasyonda en az 1 mm ST segment yüksekliğinin olması olarak tanımlandı (6).

ST yükselmez miyokart infarktüsü (NSTEMI); miyokardiyal iskemi ile uyumlu semptom olması, ST segment yüksekliğinin olmaması, kardiyak troponin I değerinin 99. persentil üst referans değerinin üstünde olması olarak tanımlandı (7).

TIMI akım dereceleri tanımlaması

TIMI 0; lezyon sonrası akımın olmamasıdır.

TIMI 1; lezyon sonrasına akımın olması ancak distal yatağın tam dolmamasıdır.

TIMI 2; lezyon sonrası distal yatak dolumunun tam ancak gecikmeli olarak dolmasıdır.

TIMI 3; lezyon sonrası normal koroner akımın olmasıdır (8).

Başarılı işlem; perkütan koroner girişim (PKG) sonrası TIMI-3 akımın sağlanması ve rezidü lezyonun <%20 kalması olarak tanımlandı.

No-reflow fenomeni ise; anjiyografik olarak diseksiyon, trombüs, tıkanıklık gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi ve TIMI akımın 0 ve ya 1 olarak gerçekleşmesi olarak tanımlandı (9).

Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografiler, Siemens koroner anjiyografi cihazında (Siemens Healthineers, GmbH, Erlangen, Germany) gerçekleştirildi.

Hastaların KAG sırasındaki TIMI akım dereceleri, SYNTAX skorları, KAG sonrası alınan kararlar, PKG başarısı ve PKG sırasında no-reflow fenomeni gelişimi, geçmiş KAG kayıtlarındaki görüntüler izlenerek kaydedildi.

Biyokimyasal analiz

Hastaların laboratuvar verileri ilk başvuru sırasında venöz yoldan alınan kan örneklerinden elde edildi. Çalışmada miyokardiyal hasar belirteci olarak kardiyak troponin I düzeyine bakıldı. Başvuru troponin I değeri; hastaneye ilk başvuru esnasında ölçülen troponin I değeri olarak kabul edildi. Maksimum troponin I değeri ise; hastanın hastanede yattığı süre içerisinde en yüksek seviyede ölçülen troponin I değeri olarak kabul edildi. Troponin I kitinin (Beckmancoulter

DXI 800) referans değeri 0-17.5 pg/mL, ölçüm aralığı 0-26495 pg/mL'ydi.

İstatistiksel analiz

Veriler, Windows için SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar, normal dağılmış veriler için ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılmayan veriler için median (min -maks.) olarak ve kategorik veriler için yüzde (%) olarak belirtildi. Verilerin dağılım paternini belirlemek için Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanıldı. Normal dağılan değişkenler bağımsız Student t-testi kullanılarak karşılaştırılırken, normal dağılmayan değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. TIMI akım derecelerini etkileyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan faktörler lojistik regresyon analizinde değerlendirildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 108 (%24.5) kadın, 332 (%75.5) erkek hasta olmak üzere 440 hasta alındı. Tüm çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 62.1 ± 0.6 yıl olarak saptandı. Grup 1'de 122 hasta (yaş ortalaması 64.9 ± 1.0 yıl; 25 (%20.5) kadın) ve grup 2'de 318 hasta (yaş ortalaması 61.0 ± 0.7 yıl; 83 (%26.1) kadın) yer aldı. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.002$). Gruplar arasında cinsiyet açısından fark yoktu (tablo 1).

Demografik verilerden hipertansiyon (HT) öyküsü (%73.8'e karşın %33.6; $p<0.001$), diyabetes mellitus (DM) öyküsü (%48.4'e karşın %30.5; $p<0.001$), hiperlipidemi öyküsü (%36.1'e karşın %21.1; $p=0.001$) ve önceden KAH öyküsü (%60.6'ya karşın %4.0; $p<0.001$) grup 1'de daha yüksek oranda gözlenirken sigara kullanım öyküsü ise (%34.4'e karşın %52.5; $p=0.001$) grup 2'de daha yüksek oranda gözlemlendi (tablo 1).

Grup 1'deki hastaların sistolik kan basınçları (143.9 ± 2.3 mmHg'ye karşın 132.4 ± 1.5 mmHg; $p<0.001$), diyastolik kan basınçları (87.3 ± 1.2 mmHg'ye karşın 81.4 ± 0.8 ; $p<0.001$), kan glukoz düzeyleri (200.9 ± 9.9 mg/dl'ye karşın 174.1 ± 5.2 ; $p=0.017$) ve kreatinin düzeyleri (0.98 ± 0.02 mg/dl'ye karşın 0.90 ± 0.01 mg/dl; $p=0.002$) anlamlı olarak daha yüksek saptanırken, grup 2'deki hastaların lökosit düzeyleri (median $9\times 10^3/uL$ ' ye karşın $10.32\times 10^3/uL$; $p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek saptandı (tablo 1).

Ayrıca gruplar arasında başvuru troponin I değerleri benzer bulunurken; grup 2'deki hastaların maksimum ölçülen troponin I değerleri grup 1'deki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (median 5486 pg/ml'ye karşın 15740 pg/ml; $p<0.001$) (tablo 1).

Grup 1'de STEMI oranı grup 2'ye göre daha az gözlemlendi (%35.2'ye karşın %65.0; $p<0.001$). Gruplar arasında TIMI akım dereceleri arasında da anlamlı fark bulundu. Grup 1'deki hastalarda TIMI-0 akım daha düşük oranda gözlemlendi (%30.3'e karşın, %47.8; $p=0.004$) (tablo 2).

Grup 1'deki hastalarda no-reflow fenomeni gelişimi daha az gözlemlendi (%1.9'a karşın %7.1; $p=0.045$) ve Gp2b/3a inhibitörü kullanımı daha azdı (%5.6'ya karşın %13.9; $p=0.022$) (tablo 2).

Gruplar arasında hastane içi mortalite ise benzer bulundu (%2.5'a karşın %3.1; $p=0.704$) (tablo 2).

Düşük TIMI akımı olan grupta, HT (%39.3'e karşın %51.5; $p=0.010$), KAH öyküsü (%14.5'e karşın %25.8; $p=0.003$), önceden ASA kullanımı (%21.5'e karşın %35.4; $p=0.001$), önceden statin kullanımı (%11.6'ya karşın %19.7; $p=0.018$) ve önceden anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri/ anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanımı (%31'e karşın %43.9; $p=0.005$) daha düşük oranda saptanırken; STEMI oranı ise (%79.8'e karşın %22.8; $p<0.001$) daha yüksek oranda gözlemlendi. TIMI akım grupları arasında yaş, cinsiyet, DM, hiperlipidemi, sigara kullanımı, önceden B-bloker kullanımı ve önceden kalsiyum kanal blokeri kullanımı arasında fark saptanmadı (tablo 3).

Düşük TIMI akımını öngören bağımsız değişken ise lojistik regresyon analizinde sadece STEMI olarak bulundu (Olasılık oranı (OO)=13.41, güven aralığı (GA): 8.35-21.55, $p<0.001$) (tablo 4).

TARTIŞMA

Çalışmada, daha önceden düzenli ASA kullanan grupta daha az hasta yer almıştır (122 hastaya karşın 322 hasta). Bu çalışmaya, dahil edilme kriterlerine uyan tüm AKS hastaları alınmıştır. Buradan yola çıkılarak düzenli ASA kullanımının AKS oranını düşürdüğünü söyleyebiliriz. Daha önceden yapılan bir çalışmada da düzenli ASA tedavisinin, ilk kez akut miyokart infarktüsü geçirme riskini %32, önemli vasküler olayları %15 oranında azalttığı bildirilmiştir (10).

Çalışmada; daha önceden düzenli ASA kullanan grupta ileri yaş, HT, DM, hiperlipidemi gibi KAH risk faktörleri ve daha önceden KAH öyküsü olanlar daha sık gözlemlenmiştir. Bu yüzden bu grupta ASA kullanımının daha sık olması beklenen bir durumdur. Sekonder koruma amacıyla ASA alan hasta çoğunluktadır. Çünkü düşük doz ASA, tanımlanmış tüm kardiyovasküler hastalıkların sekonder korumasında endikedir (3). Ayrıca ASA, kardiyovasküler hastalığı olan HT hastalarında sekonder koruma amacı ile ve yüksek riskli DM hastalarında da primer koruma amacı ile de verilebilmektedir (10,11). Yine bu grupta daha az sigara kullanımının olması, sekonder koruma amacıyla hastaların sigara kullanmamasına bağlı olabilir.

Tablo 1. Gruplar arası demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Grup 1 (Önceden ASA kullananlar) (n=122)		Grup 2 (Önceden ASA kullanmayanlar) (n=318)		p değeri
Yaş (yıl)	64.9±1.0		61.0±0.7		0.002*
Cinsiyet (Kadın)	25	%20.5	83	%26.1	0.221
Hipertansiyon [n (%)]	90	%73.8	107	%33.6	<0.001*
Diyabetes mellitus [n (%)]	59	%48.4	97	%30.5	<0.001*
Hiperlipidemi [n (%)]	44	%36.1	67	%21.1	0.001*
Sigara [n (%)]	42	%34.4	167	%52.5	0.001*
KAH öyküsü [n (%)]	77	%60.6	13	%4.0	<0.001*
Önceki tedaviler					
-B-bloker [n (%)]	89	%73.0	17	%5.3	<0.001*
-Statin [n (%)]	55	%45.1	12	%3.8	<0.001*
-ACE inh/ARB [n (%)]	82	%67.2	80	%25.2	<0.001*
-KKB [n (%)]	23	%18.9	31	%9.7	0.009*
SKB (mmHg)	143.9±2.3		132.4±1.5		<0.001*
DKB (mmHg)	87.3±1.2		81.4±0.8		<0.001*
Kalp hızı (atım/dk)	75.2±1.2		76.0±1.0		0.617
Glukoz (mg/dl)	200.9±9.9		174.1±5.2		0.017*
CRP (mg/L)	10.7±1.7		10.6±1.1		0.974
AST (U/L)	35.8±2.7		44.6±3.6		0.147
Kreatinin (mg/dl)	0.98±0.02		0.90±0.01		0.002*
Total kolesterol (mg/dl)	210.1±5.2		207.8±2.8		0.673
Hemoglobin (g/dl)	14.4±0.1		14.6±0.1		0.275
Lökosit (10 ³ /uL)	9.00 (4.21-20.16)		10.32 (4.23-23.74)		<0.001*
Trombosit (10 ³ /uL)	243.5±6.1		247.2±3.7		0.606
Başvuru troponin (pg/mL)	100.7 (4.4-26495)		168.8 (1.9-26495)		0.340
Maksimum troponin (pg/mL)	5486 (24.8-26495)		15740 (70.8-26495)		<0.001*
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	53.5 (30-65)		53 (25-66)		0.313

ASA: Asetilsalisilik asit; KAH; Koroner arter hastalığı; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; CRP: C-reaktif protein; AST: Aspartat transaminaz; ACE inh.: Anjiyotensin converting enzim inhibitörleri; ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri; KKB: Kalsiyum kanal blokerleri; *İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo2. Gruplar arası klinik ve anjiyografik verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1 (Önceden ASA kullananlar) (n=122)		Grup 2 (Önceden ASA kullanmayanlar) (n=318)		p değeri
	STEMİ [n (%)]	43	%35.2	194	
SYNTAX score	13 (2-47.5)		13 (0-41)		0.474
Killip sınıfı					0.381
-Killip 1 [n (%)]	98	%80.3	231	%72.6	0.004*
-Killip 2 [n (%)]	15	%12.3	52	%16.4	
-Killip 3 [n (%)]	5	%4.1	23	%7.2	
-Killip 4 [n (%)]	4	%3.3	12	%3.8	
TIMI akım					0.004*
-TIMI 0 [n (%)]	37	%30.3	152	%47.8	0.883
-TIMI 1 [n (%)]	15	%12.3	38	%11.9	
-TIMI 2[n (%)]	29	%23.8	63	%19.8	
-TIMI 3 [n (%)]	41	%33.6	65	%20.4	
KAG sonrası alınan karar					0.883
-Medikal tedavi [n (%)]	9	%7.4	18	%5.7	0.949
-PKG [n (%)]	107	%87.7	280	%88.1	
-KABG [n (%)]	6	%4.9	20	%6.3	
Hastanede yatış süresi (gün)	2.5±0.3		2.5±0.1		0.704
Hastane içi mortalite [n (%)]	3	%2.5	10	%3.1	0.160
	PKG yapılan (n=107)		PKG yapılan (n=280)		0.045*
PKG başarısı [n (%)]	100	%93.5	257	%91.8	0.022*
No-reflow gelişimi [n (%)]	2	%1.9	20	%7.1	
Gp2b/3ainhibitörlerinin kullanımı [n (%)]	6	%5.6	39	%13.9	

ASA: Asetilsalisilik asit; STEMI: STElevasyonlu miyokart infarktüsü; KAG: Koroner anjiyografi; PKG: Perkütan koroner girişim; KABG: Koroner arter baypas greftleme; Gp2b/3a: Glikoprotein 2b/3a; *İstatistiki açıdan anlamlı

Tablo 3: TIMI akım derecesine göre klinik risk faktörlerinin karşılaştırılması

Veriler	Düşük TIMI akım grubu (TIMI akım 0/1) (n=242)		Yüksek TIMI akım grubu (TIMI akım 2/3) (n=198)		p değeri
	Yaş (yıl)	61.6±0.8		62.8±0.8	
Cinsiyet (Kadın)	62	%25.6	46	%23.2	0.563
Hipertansiyon [n (%)]	95	%39.3	102	%51.5	0.010*
Diyabetes mellitus [n (%)]	85	%35.1	71	%35.9	0.873
Hiperlipidemi [n (%)]	58	%24	53	%26.8	0.501
Sigara [n (%)]	121	%50	88	%44.4	0.246
KAH öyküsü [n (%)]	35	%14.5	51	%25.8	0.003*
Önceki tedaviler					
-ASA [n (%)]	52	%21.5	70	%35.4	0.001*
-B-bloker [n (%)]	50	%20.7	56	%28.3	0.063
-Statin [n (%)]	28	%11.6	39	%19.7	0.018*
-ACE inh/ARB [n (%)]	75	%31	87	%43.9	0.005*
-KKB [n (%)]	25	%10.3	29	%14.6	0.170
STEMİ [n (%)]	193	%79.8	44	%22.8	<0.001*

ASA: Asetilsalisilik asit; ACE inh.: Anjiyotensin converting enzim inhibitörleri; ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri; KKB: Kalsiyum kanal blokerleri; STEMI: ST elevasyonlu miyokart infarktüsü *İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4. Düşük TIMI akımını belirleyen faktörlerin lojistik regresyon analizinde değerlendirilmesi

Değişken	OO	%95 Güven aralığı		p değeri
		Alt	Üst	
Hipertansiyon	1.19	0.56	2.53	0.660
KAH öyküsü	1.02	0.46	2.27	0.969
ASA kullanımı	1.03	0.51	2.11	0.929
ACE inh./ARB kullanımı	0.73	0.33	1.60	0.430
Statin kullanımı	0.74	0.33	1.63	0.735
STEMİ	13.41	8.35	21.55	<0.001*

OO: Olasılık oranı; KAH: Koroner arter hastalığı; ASA: Asetilsalisilik asit; ACE inh.:Anjiyotensin converting enzim inhibitörleri; ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri; STEMİ: ST elevasyonlu miyokart infarktüsü *İstatistiksel olarak anlamlı (Cox&Snell R²: 0.298; Nagelkerke R²:0,398;p<0,001)

Daha önceden düzenli ASA kullanan grupta daha yüksek kan basıncı değerlerinin olması, daha yüksek kan glukoz ve kreatinin düzeylerinin gözlemlenmesi de; bu grupta HT ve DM oranının daha fazla olmasına bağlı olabilir.

Çalışmada lökosit sayısı, daha önceden düzenli ASA kullanan grupta daha düşük saptanmıştır. Bunun muhtemel sebebi ise bu grupta, TIMI akım derecesinin daha yüksek olmasıdır. Çünkü daha önceden yapılan bir çalışmada, daha yüksek lökosit sayısı olanlarda daha düşük TIMI akım derecelerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (13).

Çalışmada miyokardiyal hasar belirteci olarak kullanılan troponin I düzeyleri; her iki grupta başvuru esnasında benzer bulunurken maksimum ölçülen troponin I değeri, daha önceden düzenli ASA kullanan grupta daha düşük saptanmıştır. Bu sonuç, daha önceden düzenli ASA kullanımının AKS ile başvuran hastalarda miyokardiyal hasar oranını azalttığını düşündürmektedir. Miyokardiyal hasar oranının daha az olmasının sebebi ise TIMI-0 akımın daha önceden düzenli ASA kullanan grupta daha az görülmesine bağlı olabilir. Pan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada STEMİ hastalarında miyokardiyal kan akımı ile maksimum troponin düzeyi arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (14). Bir diğer çalışmada da, işlem öncesi TIMI akımının enzimatik infarkt alanı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (4).

Ndrepepa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise STEMİ ile başvurup primer PKG yapılan hastalarda kabuldeki veya işlem sonrası ölçülen maksimum yüksek duyarlıklı troponin T düzeylerinin 3 yıllık mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). Bu sebeple; daha önceden düzenli ASA kullanımı, sağladığı daha düşük troponin düzeyleri ile, uzun dönem mortaliteye de katkı sağlamış olabilir.

Çalışmada, TIMI akım derecelerinin daha önceden düzenli ASA kullanan hastalarda daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu durumun altında yatan muhtemel sebep ise; STEMİ oranının daha önceden düzenli ASA kullanan grupta daha az görülmesi olabilir. Bir başka deyişle daha önceden düzenli ASA kullanımının STEMİ oranlarını düşürdüğünü söyleyebiliriz.

Ayrıca no-reflow fenomeni gelişimi ve Gp2b/3a kullanımının daha önceden düzenli ASA kullanan grupta daha az gözlenmesi, düzenli ASA kullanımının trombus yükünü azalttığını düşündürmektedir.

ASA, siklooksijenaz-1(COX-1) ve COX-2 enzim aktivitelerini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek antitrombotik etki göstermektedir (16). Asıl olarak trombosit agregasyonuna neden olan tromboksan A₂ oluşumunu azaltmaktadır (17). ASA'nın plazma yarı ömrü sadece 20 dakikadır; ancak trombositler yeni COX üretmedikleri için ASA'nın etkileri trombosit ömrü boyunca sürmektedir(yaklaşık10 gün). Tek doz ASA'dan sonra trombosit COX aktivitesi, trombosit döngüsünün bir fonksiyonu olarak günde yaklaşık %10 oranında düzelmektedir (18). Bu yüzden çalışmada saptanan daha az trombus yükünün muhtemel sebebi, düzenli kullanılan ASA'nın uzamış etkisi olabilir.

ASA alındıktan sonra hızlıca üst gastrointestinal sistem kanalından emilmektedir ve antiagregan etkisi yaklaşık 60 dakika sonra gözlenmektedir (17). Hasta AKS kliniği ile hastaneye ilk başvurduğu anda verilen ASA'nın etkisinin başlaması bu yüzden biraz zaman almaktadır. Ancak düzenli ASA alan birinde, ASA'nın antitrombotik etkisinin devam etmesi nedeniyle, bu hastalarda TIMI akım derecesinin daha yüksek bulunduğunu söyleyebiliriz.

Daha önceden düzenli ASA kullanan grupta; HT, DM, KAH ve hiperlipidemi öyküsünün daha fazla olması nedeniyle ASA yanında başka medikal ajanların (ACE inhibitörleri/ARB, statinler, B-blokerler gibi) daha yüksek oranda kullanılması beklenen bir bulgudur. Bu ajanlar da trombus oluşumunu azaltmış ve daha az miyokardiyal hasar görülmesini sağlamış olabilir. Nitekim yapılan bir çalışmada; STEMI ile başvuran hastalarda başlangıçta TIMI 2 ve 3 akım olanlarda, TIMI 0 ve 1 akım olanlara göre daha yüksek oranda ACE inhibitörü ve statin kullanıldığı belirtilmiştir (19).

Düşük TIMI akım grubunda; daha düşük oranda HT, KAH öyküsü, önceden statin kullanımı, önceden ACE inh/ARB kullanımı gözlenmesi ve daha yüksek oranda STEMI görülmesi daha önceki yapılan çalışmaları destekleyici niteliktedir (19,20). Ancak lojistik regresyon analizinde TIMI akımını asıl belirleyen etkenin STEMI olduğu saptanmıştır. Buradan yola çıkarak düzenli ASA kullananlarda kullanmayanlara göre TIMI akım derecelerinin daha yüksek ve enzimatik miyokardiyal hasarın daha az olmasının muhtemel sebebi, bu kişilerde daha düşük oranda STEMI görülmesi olabilir.

Çalışmanın retrospektif olması çalışmanın önemli kısıtlılıklarındandır. Çalışmaya alınan her hasta, KAG öncesi ASA ve diğer antiagregan ajan yüklemesi yapılmış hastaları ancak yükleme yapılan zaman ile KAG'ye başlama zamanı arasındaki süre belirsizdi. Bu yüzden yükleme yapılan ajanların etkisinin, hasta KAG laboratuvarına alındığında, başlayıp başlamadığı bilinmemektedir. Ancak bu durum her iki grup içinde geçerlidir.

Kısıtlılıklardan biri de çalışma popülasyonunda ASA direnci sıklığının bilinmemesidir. ASA direnci, ASA'nın antiagregan etkinliğini azaltan önemli bir sorundur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, ASA direncinin sağlıklı bireylerde %27.5 olduğu bildirilmiştir (21).

Kısıtlılık oluşturan bir diğer durum ise, sekonder korumada kullanılan diğer medikal ajanların gruplar arasında homojen dağılmasıdır. Bu durum çalışmanın sonuçlarına etki etmiş olabilir. Ancak diğer bir açıdan bakıldığında çalışmanın sekonder korumanın önemini yansıtmış olması da önemli bir bulgudur.

Bir diğer kısıtlılık ise çalışmanın NSTEMI ve STEMI hastalarından oluşmasıdır. Sadece STEMI hastaları alınsa daha farklı sonuç çıkabilirdi. Fakat çalışmanın amacı, tüm AKS hastalarında, daha önceden düzenli ASA kullanımının etkisini değerlendirmektir. Bununla birlikte, daha önceden düzenli ASA kullananlarda daha az STEMI görülmesi de önemli bir bulgudur.

SONUÇ

Sonuç olarak, AKS kliniği ile başvuran ve daha önceden düzenli ASA kullanan hastalarda TIMI akım dereceleri daha yüksek ve enzimatik miyokardiyal hasar miktarı daha az bulunmuştur. Böylelikle sekonder korumanın önemi bu çalışmayla bir kez daha vurgulanmıştır.

BİLDİRİMLER

Değerlendirme

Dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma sırasında herhangi bir finansal destek kullanmamışlardır.

Etik Beyan

Bu çalışma için Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.07.2021 tarih ve 2021/07-02 sayılı yazı ile etik izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Yazarlık Katkıları

Halil Aktaş bu çalışmanın tek yazarı olup, konsept, dizayn, veri toplama veya işleme, analiz veya yorumlama, literatür arama ve yazma görevlerinde rol almıştır.

KAYNAKLAR

1. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101:1206–18. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.10.1206>
2. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–88. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
3. Łabuz-Roszak B, Horyniecki M, Beata Łacka-Gaździk B. Acetylsalicylic acid in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Wiad Lek* 2018;71(8):1608-14.
4. De Luca G , Ernst N, Zijlstra F, van 't Hof AWJ, Hoorntje JCA, Dambrink JHE, et al. Preprocedural TIMI Flow and Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated by Primary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1363-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.042>
5. Gupta S, de Lemos JA. Use and misuse of cardiac troponins in clinical practice. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;50:151–65. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2007.01.002>

6. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeart J*. 2018; 39 (2): 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
7. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeart J*. 2021; 42(14): 1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
8. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI framecount: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996; 93: 879-88. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.879>
9. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: From the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. 2008;72 (7): 950-7. <https://doi.org/10.1002/ccd.21715>
10. Hennekens CH. Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 2002; 8: 691-700.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
12. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Victoria Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* (2020) 41, 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
13. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, Peter M Di Battiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial)substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 20;40(10):1761-8. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02484-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02484-1)
14. Pan J, Yuan M, Yu M, Gao Y, Shen C, Wang Y, et al. Myocardial Blood Flow Quantified by Low-Dose Dynamic CT Myocardial Perfusion Imaging Is Associated with Peak Troponin Level and Impaired Left Ventricle Function in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction. *Korean J Radiol*. 2019 May; 20(5): 709–18. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0729>
15. Ndrepepa G, Kufner S, Hoyos M, Harada Y, Xhepa E, Hieber J, et al. High-sensitivity cardiac troponin T and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiology* 72 (2018) 220–6. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.02.014>
16. Anis A, Shakhnoza K, Shoira K. Role of the acetylsalicylic acid in the treatment of coronary artery disease. *Biomedical Research* 2020; 31 (4): 82-5.
17. Jimenez AH, Stubbs ME, Toffler GH, Winther K, Williams GH, Muller JE. Rapidity and duration of platelet suppression by enteric-coated aspirin in healthy young men. *Am J Cardiol*. 1992; 69:258–62. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91316-V](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91316-V)
18. Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthase by oral aspirin. *J Clin Invest*. 1979; 61:314–9. <https://doi.org/10.1172/JCI108941>
19. Schaaf MJ, Newton N, Rioufol G, Angoulvant D, Cayla G, Delarche N, et al. Pre-PCI angiographic TIMI flow in the culprit coronary artery influences infarct size and microvascular obstruction in STEMI patients. *Journal of Cardiology* 67 (2016) 248–53. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.05.008>
20. Namas W, Pietilä M, Romppanen H, Sia J, DeBelder A, Karjalainen PP. Outcome of poor initial TIMI flow in patients presenting with acute coronary syndrome, *Scand Cardiovas J*. 2017; 51:5; 248-254. <https://doi.org/10.1080/14017431.2017.1346278>
21. Akay OM, Canturk Z, Akin E, Bal C, Gulbas Z. Aspirin-resistance frequency: a prospective study in 280 healthy Turkish volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 Feb;15(1):98-102. <https://doi.org/10.1177/1076029607306806>