

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALINDA
HAZİRAN 2007-ARALIK 2008 TARİHLERİ ARASINDA İZLENEN
AKUT KORONER SENDROM OLGULARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Bahadır ALAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. L. Meral KAYIKÇIOĞLU

İZMİR

2011

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde destek ve yardımlarını gördüğüm başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. İnan SOYDAN'a, tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlanmasında desteğini sunan sorumlu öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU'na ve asistanlık eğitimim ve öğrenimim boyunca üstümde emeği olan başta Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri olmak üzere tüm Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Beş yılı geçen asistanlık süremde birçok mutluluğu beraberce yaşayıp, birçok zorluğu birlikte göğüslediğimiz değerli asistan arkadaşlarıma ve uzman olup kliniğimizden ayrılmış olan ağabey ve ablalarıma teşekkür ederim.

Tezimin veri toplama aşamasında düzenli ve uyumlu çalışmalarından dolayı Kardiyoloji Anabilim Dalı arşiv çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzun soluklu ve yorucu geçen tez çalışması sürecinde, kendisinden çalınan zamana karşı hep sabırlı ve anlayışlı olan, hiçbir zaman yardımını esirgemeyen sevgili eşim Yeşim ALAN'a ve moral destekleri ile hep yanımda olan aileme yürekten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bahadır ALAN

İzmir – Şubat 2011

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

| | |
|-----------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR..... | ii |
| İÇİNDEKİLER..... | iii |
| TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ | v |

BÖLÜM I

| | |
|---|----|
| 1.1. GİRİŞ..... | 1 |
| Araştırmanın Amacı..... | 1 |
| 1.2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 1.2.1.Epidemiyoloji | 4 |
| 1.2.2. Fizyopatoloji..... | 5 |
| 1.2.3. Aterosklerotik plaktaki dinamik değişiklikler..... | 6 |
| 1.2.4. Akut koroner sendrom tanısı ve bulguları..... | 8 |
| 1.2.5. Akut koroner sendromda fizik muayene..... | 11 |
| 1.2.6. Akut koroner sendromun sınıflamasında EKG bulguları..... | 11 |
| 1.2.7. Kardiyak enzimler ve biyokimyasal belirteçler | 13 |
| 1.2.8. Akut koroner sendromda risk değerlendirmesi | 15 |
| 1.2.9. Akut koroner sendromda tedavi | 18 |

BÖLÜM II

| | |
|--|----|
| GEREÇ VE YÖNTEM | 34 |
| 2.1. Etik kurul onayı | 34 |
| 2.2. Araştırmanın Tipi..... | 34 |
| 2.3. Araştırmanın Yeri ve zamanı | 34 |
| 2.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklem | 34 |
| 2.5 Veri Toplama Yöntemi..... | 35 |
| 2.6 Bulguların Değerlendirilmesi | 36 |
| 2.7 Araştırma Süreci ve Bütçe | 36 |

BÖLÜM III

| | |
|--|-----------|
| BULGULAR | 38 |
| 3.1. Olguların genel başvuru semptomları | 38 |
| 3.2. KV risk faktörleri ve yandaş hastalık öyküsü | 39 |
| 3.3. Olguların hastane yatışı öncesinde kullandıkları ilaç grupları | 41 |
| 3.4. Klinik ve laboratuvar özellikler | 42 |
| 3.5. EKG bulguları | 45 |
| 3.6. Tanı ve tedavi yöntemleri | 45 |
| 3.7. Sorumlu lezyonun bulunduğu damar | 47 |
| 3.8. STEMI alt tipleri | 48 |
| 3.9. STEMI olgularında reperfüzyon tedavileri | 48 |
| 3.10. Hastanede verilen ilaç grupları | 49 |
| 3.11. Hastane içi komplikasyonlar ve ölüm | 51 |
| 3.12. Taburculuk sırasında tedavi planı | 52 |
| 3.13. Taburculuk sırasında verilen ilaç grupları | 52 |
| 3.14. Taburculuk sonrası uzun dönemde ölüm oranları | 53 |
| 3.15. Uzun dönem mortalite ile hastane içi ve taburculukta statin, ACE/ARB ve beta bloker kullanımı arasındaki ilişki | 55 |

BÖLÜM IV

| | |
|---|-----------|
| TARTIŞMA | 59 |
| ÖZET | 70 |
| ABSTRACT | 72 |
| ADI GEÇEN ÇALIŞMA İSİMLERİNİN KISALTMALARI | 74 |
| KAYNAKÇA | 77 |

TABLolar DİZİNİ

- Tablo-1: Olguların genel başvuru semptomları
- Tablo-2: Olguların KV hastalık ve risk faktörleri açısından özellikleri
- Tablo-3: Tanı gruplarının eşlik eden hastalık özellikleri
- Tablo-4: Tanı gruplarına göre hastane yatış öncesinde kullanılan ilaç grupları
- Tablo-5: Alt grupların klinik ve laboratuvar özellikleri
- Tablo-6: Tanı gruplarının başvuru EKG bulguları
- Tablo-7: Gruplara uygulanan tanı ve tedavi yöntemleri
- Tablo-8: Anjiyografik olarak bildirilen sorumlu damar
- Tablo-9: Tanı gruplarına hastanede verilen ilaç grupları
- Tablo-10: Tanı gruplarında izlenen hastane içi komplikasyonlar
- Tablo-11: Olguların taburculuğundaki tedavi planı
- Tablo-12: Tanı gruplarına taburculuk sırasında verilen ilaç grupları
- Tablo-13: Tanı gruplarına göre uzun dönemde ölüm oranları
- Tablo-14: Tanı gruplarına göre uzun dönem ölüm nedenleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil-1: Analiz edilen olguların cinsiyet dağılımları
- Şekil-2: Olguların Killip Sınıflarına göre dağılımları
- Şekil-3: Hasta gruplarında kullanılan tanısal yöntemler
- Şekil-4: STEMİ olgularının EKG bulgularına göre sınıflaması
- Şekil-5: STEMİ olgularında uygulanan tedaviler
- Şekil-6 Tanı alt gruplarına göre genel izlem mortalite oranları
- Şekil-7: Uzun dönem sağkalım ve hastanede statin kullanımı arasındaki ilişki
- Şekil-8: Uzun dönem sağkalım ve hastanede ACE/ ARB kullanımı arasındaki ilişki
- Şekil-9: Uzun dönem sağkalım ve hastanede beta bloker kullanımı arasındaki ilişki
- Şekil-10: Uzun dönem sağkalım ve taburculukta statin verilmesi arasındaki ilişki
- Şekil-11: Uzun dönem sağkalım ve taburculukta ACE/ARB verilmesi arasındaki ilişki
- Şekil-12: Uzun dönem sağkalım ve taburculukta beta bloker verilmesi arasındaki ilişki

1.1. GİRİŞ

Araştırmanın Amacı

Günümüz gelişmiş ülkelerinde, aterosklerotik sürecin en ciddi ve en sık karşılaşılan klinik sonucu olan koroner arter hastalığı, ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Ani olarak gerçekleşen miyokard iskemisi ile klinikte karşımıza çıkan tabloya akut koroner sendrom (AKS) adı verilmektedir. AKS'lar klinik açıdan, iskeminin şiddeti, koroner arterlerin anatomik özelliği ve prognostik özellikler açısından heterojen bir gruptur. AKS terimi; ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMİ), ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ile karasız angina pectoris (UAP) tanımlarını içeren geniş bir kavramdır.

AKS'lar bir aterom plağının akut aterotrombotik olayıdır. Mortalitesinin yüksek olması nedeniyle olgulara mümkün olan en kısa sürede tanı koyup antiiskemik tedavinin ve uygun olan revaskülarizasyon prosedürünün (trombolitik tedavi ve/veya perkütan koroner girişim endikasyonu olduğunda) uygulanması klinik başarının en önde gelen belirleyicisidir. Gelişmiş tedavi uygulamaları, medikal tedavi seçeneklerinin artışı ve geniş ölçekli çalışmaların ışığında kazanılan klinik deneyimlerle, akut koroner sendromlarda hem morbidite hem de mortalite oranlarında ciddi azalmalar bildirilmiştir. Nitekim, klinik çalışmaların ışığında oluşturulmuş güncel tedavi kılavuzlarında akut koroner sendromlarda akut, kısa ve uzun dönemde mortalite ve morbiditeyi azaltan girişim ve tedavi yöntemleri ayrıntılı olarak önerilmektedir. Ancak, bu kılavuzlarda önerilen ilaç ve uygulamalara ait veriler tedavi rejimlerinin optimal koşullarda uygulandığı klinik araştırmalardan elde edilen verilerdir. Gerçek klinik pratikte akut koroner sendromlarda tedavi yaklaşımı ve bunların kardiyovasküler (KV) olaylara etkisine dair yeterli araştırma yoktur. Yani, akut koroner sendromlarda kılavuzlarda gösterilen tedavilerin olumlu sonuçlarının, gerçek klinik pratiğe ne oranda yansıdığı bilinmemektedir.

Bu noktadan hareketle, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne, Haziran 2007 ile Aralık 2008 tarihleri arasında AKS tanısı ile yatırılıp tedavi edilen olguların, hastane dosya kayıtlarından uygulanan tedavi stratejileri ve klinik verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve günümüze kadar geçen sürede KV olay gelişimine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın gerçek klinik uygulamayı yansıtmalarını sağlamak amacıyla retrospektif yöntem kullanılması

planlanmıştır. Haziran 2007 ile Aralık 2008 arasında AKS tanısı ile yatırılarak tedavi edilen hasta sayısı EÜTF Hastanesi elektronik veri kayıtlarına göre 985'dir. Bu hastaların hastane kayıtlarına gerek elektronik veri kayıt sistemi, gerekse hasta dosyaları aracılığı ile ulaşılıp hastane içi döneme ait klinik verilerin toplanması planlanmıştır. KV olay gelişimi ise dosyalarında telefon numaraları olan olgulara (veya hasta yakınlarına) telefonla ulaşılıp yaklaşık son iki yıllık döneme ait KV olay gelişimi ve klinik durumları hakkında sözel bilgi alınarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Retrospektif hastane veri kayıt sistemine dayalı dosya taraması ve ardından sağlanan telefon görüşmesi ile kliniğimizin AKS uygulamalarının başarı oranını ve tedavi kılavuzlarına ne kadar sadık kalındığını daha gerçekçi olarak ortaya koyacaktır.

EÜTF Kardiyoloji Kliniği'nde Haziran 2007 ve Aralık 2008 arasında Akut Koroner Sendrom (kararsız angina pectoris, NSTEMİ ve STEMI) tanısı ile yatırılan olguların demografik, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemi ile elde edilmiş özelliklerinin, olguların uzun dönemdeki (hedef en az 2 yıllık sağkalım verisi elde etmek) mortaliteleriyle olan ilişkilerinin saptanması çalışmanın temel amacını oluşturmaktadır.

1.2. GENEL BİLGİLER

Ülkemizde ölüm nedenlerinin başında koroner arter hastalığının oluşturduğu klinik tablolar ilk sırayı çekmektedir (1). AKS'da, çoğunlukla koroner arter hastalığı sonucunda meydana gelen mortalitesi yüksek ve çoğu kez aterotrombotik süreçlerin fizyopatolojisinde yer aldığı klinik tablolardır. AKS klinik, fizyopatolojik ve tedavi stratejileri açısından geniş bir spektrumunu oluşturmaktadır. Bu spektrum, yeni başlayan angina pektoristen, akut miyokard infarktüsü (Mİ) ve ani ölüme kadar yayılır. Ancak, tüm bu klinik tabloların ortak özelliği; ateroskleroz zemininde gelişen inflamasyon, plak rüptür veya erozyonu, bunun sonucunda koroner arterde trombus ve distal embolizasyondan oluşan ve zaman zaman buna koroner vazospazmın da eşlik ettiği ortak bir fizyopatolojik yol izliyor olmalarıdır (2).

Akut koroner sendrom tanımı içinde yer alan stabil olmayan/kararsız angina pektoris (UAP), NSTEMİ ve STEMİ patogenez açısından ortak olan aterosklerotik sürecin farklı basamaklarında meydana gelir, bununla beraber klinik tabloları ve tedavi yaklaşımları da farklıdır.

Akut miyokard iskemisine bağlı gelişen klinik tabloların tümü AKS olarak tanımlanır. Başvuru EKG'sinde ST-segmentin özelliğine göre, ST-segment yükselmesi olan ve olmayan AKS olarak iki grupta incelenir. ST-segment yükselmesi olan AKS hastalarının büyük çoğunluğunda Q dalgalı, daha azında Q dalgasız Mİ gelişir. ST-segment yükselmesi olmayan AKS, kararsız angina ve NSTEMİ'dan oluşur. Bu iki klinik durum kardiyak enzim yüksekliği ile birbirinden ayrılabilir. Kardiyak enzimlerde anlamlı yükselme olursa NSTEMİ denir. NSTEMİ hastalarının büyük bir kısmında, Q dalgası gelişmezken az bir kısmında Q dalgalı MI gelişebilir (3).

Kararsız angina pektoris ve NSTEMİ birbiriyle sıkı ilişkili klinik tablolardır. Patogenez ve klinik tabloları benzerdir, ancak NSTEMİ 'de iskemi daha şiddetli, daha yaygın ve daha uzun sürelidir. Bunun sonucu olarak NSTEMİ'de miyokard hasarı oluşur. Kararsız angina ve NSTEMİ, ST segment yükselmesi olmadan ve uyumlu klinik tablo varlığında EKG'de ST segment çökmesi veya belirgin T dalgası tersleşmesi ve/veya troponin gibi nekroz biyobelirteçlerinin yüksek olması ile tanı alır. ST segment yüksekliğinin 20 dakikadan uzun sürmesi STEMİ'yi ortaya koyar ve tedavi yönetimi ve takibi açısından farklılıklar gösterir.

1.2.1. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalar, tüm dünyada KV hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında % 28,9'dan % 36,3'e yükseleceğini göstermektedir. Yılda, bir milyon Amerikalının akut Mİ (AMİ) geçirdiği bildirilmektedir. Bu hastaların %40'nın öldüğü saptanmıştır. Bu ölümlerin yarısı klinik olarak tanı konmadan gerçekleşmektedir. Benzer şekilde İngiltere'de her yıl 500 kişiden biri AMİ' ne maruz kalmaktadır. Avrupa genelinde ise yıllık AKS görülme sıklığı 1/80-1/170 arasında değişmektedir (4).

KV mortalitenin Türkiye'deki oranları konusundaki tahminler TEKHARF çalışması sonuçlarına dayanmaktadır. TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri koroner kalp hastalığı mortalitesinin; 45-74 yaş grubunda erkeklerde binde 8,2, kadınlarda binde 4,3 olduğunu bildirmiştir. Diğer Avrupa ülkeleriyle karşılaştırıldığında, koroner ater hastalığı nedeni ölüm oranlarımız, erkeklerde üç Baltık ülkesi dışında en yüksek, kadınlarda ise birinci olarak hesaplanmıştır. Bu rakamların KV değil, koroner mortaliteyi yansıttığı hatırlanırsa, genel KV mortalitemizin 45-74 yaş grubunda binde 7,5 civarında olduğu tahmin edilebilir (5).

Ülkemizde 2000-2001 verilerine dayanarak yapılan ve 2005 Ocak ayında sonlanan UHY-ME çalışmasında Türkiye'de ölümlerin temel hastalık gruplarına göre yüzde dağılımına bakıldığında; 1. sırayı %47,7 ile KV hastalıklar çekmektedir (1).

ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendrom (NSTE-AKS) tanısını koymak STEMİ'ye göre daha zor olduğu için, prevalansını belirlemek daha güçtür (6). Son çalışmalar doğrultusunda, NSTE-AKS yıllık insidansı STEMİ'ye oranla daha yüksek olarak saptanmıştır. Zamanla oranın NSTEMİ lehine artmasıyla, NSTEMİ ve STEMİ arasındaki oran değişmiştir. Buna yol açan nedenler tam anlamıyla açıklanamamıştır (4). NSTEMİ sıklığı oranlarındaki bu değişim, koroner arter hastalığından korunma konusunun daha yoğun olarak ele alınması ve tedavi aşamasındaki yenilikler (gerek daha etkin farmakolojik tedavilerin kullanıma girmesi, gerekse görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler) ile daha fazla olgunun NSTE-AKS tarafına kaymasına katkıda bulunuyor olabilir. Çalışmalar sonucunda yıllık NSTE-AKS'a bağlı hastane kabul insidansının % 0,3 olduğu gösterilmiştir. Hastane içi mortalite STEMİ hastalarında NSTE-AKS hastalarına göre daha yüksekken (%7'ye karşın %5), 6. aydaki ölüm hızları her iki durumda da çok benzerdir (%12'ye karşın %13) (7-8). Hastaneye ulaşabilen hastalarda yapılan uzun süreli

izlemlerde, 4.yılda NSTE-AKS tanılı hastaların ölüm oranlarının STEMI tanılı hastalara göre 2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9).

Bilindiği gibi, NSTE-AKS hastalarının özellikleri arasında ileri yaş ve (özellikle diyabetes mellitus ve böbrek yetersizliği olmak üzere) birçok yandaş hastalığın varlığı gelmektedir. NSTE-AKS olgularıyla, STEMI olgularının mortaliteleri arasında yıllar sonrasında açılan fark, aynı zamanda inflamasyon gibi devamlı tetikleyici bir faktöre veya koroner arter hastalığının daha büyük tutulumlu olmasına bağlı olabilir.

1.2.2. Fizyopatoloji

Ateroskleroz ve AKS fizyopatolojisi, histopatolojik ve moleküler düzeyde oldukça ayrıntılı olarak ortaya konmuştur. Günümüzde tedavi amaçlı, hedef hücelere ve hedef araçılara yönelik bir çok deneysel çalışma sürdürülmektedir. Aterosklerozun gelişiminde yaşamın daha ilk dekadında oluşuma başlayan yağlı çizgilenmeler intimal yüzeyde kabarıklıklar oluştururlar. Yapılarında, köpük hücreleri ve T lenfositler bulunmaktadır. Yağlı çizgilenmeler ilerleyerek matür plaklara dönüşebilir. Trombositler başlangıç lezyonuna yapışır ve mediadan intimaya düz kas hücresi göçünü başlatan trombosit kökenli büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin salgılanma sürecini başlatırlar. Bu olay plağın bağ doku çatısını oluşturan ve plağa yapısal dayanıklık veren; kollajen, elastin ve glikoproteinlerin üretimini uyarır. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) veya lipid yüklü köpük hücrelerinin parçalanmasından kaynaklanan hücre dışı kolesterol birikerek lipid çekirdeğini oluşturur ve lezyonun lümenine doğru büyümesine neden olur. Takip eden süreçte, düz kas hücreleri ve kollajen ile birlikte tek kat endotel tabakasından oluşan fibromusküler bir başlık ile kaplanır. Bu oluşuma *ilerlemiş plak* adı verilir. Bu fibrolipid yapıları plak, sonrasında gelişecek komplikasyonlardan da sorumlu tutulmaktadır.

Bu plakların bazıları, ciddi derecede lümenine doğru darlık yaratırken, bazıları da anjiyografik olarak tespit edilemez. Bunun sebebinin ise, plağın lümenine doğru değil, adventisyaya doğru büyümesinden kaynaklanmaktadır. '*Glagov yeniden şekillenmesi*' olarak bilinen bu olayda arterin media tabakasının kesitsel alanının artması ve lümen alanında azalma olmaksızın plağı barındırmasına olanak tanıyacak şekilde yeniden şekillenme söz konusudur mektedir (10).

1.2.3. Aterosklerotik plaktaki dinamik değişiklikler

Ateroskleroz fizyopatolojisinde tarihsel olarak sırasıyla bakıldığında, kabul görmüş dört teori mevcuttur (11).

Kaplanma teorisi: 1851 yılında Rokitansky tarafından ortaya atılmıştır. Aterosklerozun intima tabakasında, trombositler ile ikincil lipid birikmesi ve bu sürece fibroblast infiltrasyonu eklenmesi ile başladığını savunmaktadır (11).

Lipid teorisi: 1856 yılında Virchow tarafından ileri sürülmüştür. Aterosklerozun, damar duvarında hücreiçi ve hücre dışı elementlerle etkileşerek intimal proliferasyona yol açan lipid birikimiyle başladığını savunmaktadır (11).

Endotel hasarına yanıt teorisi: Ross tarafından oluşturulan teoriye göre aterosklerotik süreç, lipid ve trombosit birikimine neden olan endotel hasarı ve endotelin zedelenmesi sonrasında başlar. Ross bu teorisinde aterosklerozun yangısal bir hastalık olduğunu ve basit bir lipid biriminden daha karmaşık fizyopatolojik süreçleri içerdiğini öne sürmüştür (11).

Damarsal hasara yanıt teorisi: Günümüzde en son kabul görmüş olan Fuster ve arkadaşları tarafınca ortaya konan bu teoriye göre, aterosklerotik süreç damar hasarlanmasıyla başlar. Meydana gelen damar hasarı; lipoprotein geçirgenliğinin artışı ve lökosit adezyonu gibi minimal yapısal değişikliklerle karakterize olan endotel fonksiyon bozukluğu ile başlar. Damarsal hasar küçük miktarda trombus birikimi ile karakterize olabilir ya da stabil olamayan koroner lezyonlardaki gibi tromboza neden olan media tabakasının hasarına kadar ilerleyebilir. Bu teoriye göre endotel hasarında; Arteriyel sistemde dallanma noktalarında başta olmak üzere, bozulmuş bölgesel kan akımı, sigara, dislipidemi, hiperglisemi, ileri yaş ve infeksiyon (chlamydia pneumoniae, CMV) gibi etmenler rol almaktadır (11).

Akut koroner sendromun gelişimini belirleyen en önemli fizyopatolojik süreç plak yırtılması ile başlamaktadır. Koroner arterlerde sık görülen plak yırtılmaları genellikle sessiz atlatılır. Klinik durumu, miyokard iskemisinin yeri, ciddiyeti ve süresi belirler. Akut koroner tıkanmada fizyopatolojik olarak iki temel süreç söz konusudur. Bunlardan biri aterosklerotik plağı kaplayan endotelin erozyonu sonucunda, trombus oluşumuna meyilli olan endotel altı bölgenin dolaşımdaki kanla temasa geçmesi, diğeri ise fibröz başlığın yırtılarak açılması sonucu, ileri derecede pıhtı oluşturabilme yeteneğine sahip lipid çekirdeğin açığa çıkması şeklinde sonuçlanan plak yırtılmasıdır. Plak yırtıldıktan sonra oluşan pıhtı genellikle

STEMI'de fibrinden ve eritrositten zengin ve koroner arterde tam tıkanıklığa neden olurken (kırmızı pıhtı), NSTEMI'da ise trombositten zengindir ve kısmi ya da aralıklı tıkaçıcı özelliktedir (beyaz pıhtı) (12).

Plak yırtılmasını belirleyen faktörler içinde en önemli olanları; plak tipi, bileşimi ve büyüklüğüdür (13). STEMI'de infarktla ilişkili pıhtıların yaklaşık %75'inin, hafif ya da orta şiddette darlığa neden olan plaklar üzerinden geliştiği öngörülmektedir. Koroner anjiyografide lümen açıklığı normal görülen olgularda bile [örneğin; damar içi ultrason görüntülemesi (IVUS) ile] dışı doğru yeniden şekillenme ile açıklanabilecek olan ciddi derecede aterosklerotik lezyonlar saptanabilmektedir (14).

Plak hassasiyetini belirleyen değişkenler ise bölgesel ve sistemik olarak sınıflanabilir. Aterom plağındaki çekirdeğin boyutu, fibröz başlığın kalınlığı, yangısal olaya neden olan araçların yoğunluğu [C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A protein, IL-6, IL-8, TNF- α , monosit kemoatraktan protein, ICAM-1, VCAM-1, E selektin, P selektin, nükleer faktör κ -B vs.], doku yıkımını tetikleyen araçların (örneğin; matriks metalloproteinaz (MMP) tip 1, 3, 9, 13) varlığı, aterosklerotik sürecin hızlanmasına neden olan diğer araçlar (örneğin; anjiyotensin II), plak şekli (ekzantrik oluş), makaslama kuvveti ve yangısal hücrelerin yoğunluğu başlıca bölgesel belirleyicilerken; artmış adrenerjik tonus, genel yangısal olay ve güçlü duygusal gerginlik hali sistemik fokterler içinde sayılabilir (15, 16).

Akut koroner sendromdaki koroner tromboz, genellikle hassas plağın üzerinde gelişir. Plak yırtılması sonrası açığa çıkan lipidden zengin çekirdek, yüksek derecede pıhtı oluşturabilme yetisine sahiptir ve yüksek konsantrasyonlarda doku faktörü içerir (17). Plak yırtılması veya hasarlanmasında gelişen pıhtı, darlığın ciddiyetini hızlı bir şekilde değiştirerek, damarın tam veya tama yakın tıkanmasına neden olabilir. Trombositten zengin pıhtının, küçük parçalara bölünüp distale embolizasyonu ile küçük arterioller ve kapillerlerde tıkanma oluşabilir. Trombosit embolileri miyokarda küçük nekroz alanları oluşturarak, nekrozun biyokimyasal belirteçlerinin (örneğin troponin) salınımına yol açabilirler (18). Koroner arter tonusundaki küçük değişiklikler bile miyokardın kan teminini büyük oranda etkileyerek, dinlenme veya efor sırasında yetersiz akıma yol açar. Damar büzülmesi genellikle aterosklerotik plağın kenarında; burada yer alan trombosit ve pıhtıdan salınan, serotonin, tromboksan A2, trombin gibi maddeler aracılığıyla olur. Normal tonusun ayarlanmasında, çok işlevli bir organ olan endotelin bütünlüğü önemlidir. Endotel işlev bozukluğu prognoz ile ilişkilidir. Koroner kan akımında damar kasılmasına bağlı azalma ile karakterize 'Prinzmetal's angina', dinamik koroner tıkanıklığının akut

koroner sendrom etyolojisindeki ilk örneğidir ve genellikle orta ve ciddi derecedeki darlıklarda olur (19). Ciddi endotel hasarının, hızlanmış aterosklerozda düz kas hücresi çoğalmasına yol açan kritik başlangıç olayı olduğu görülmektedir. Bunu, yoğun trombosit etkinliği ve pıhtı oluşumunun tetiklediği ilerleyici koroner daralma takip eder (20).

Önceden koroner darlık olsun ya da olmasın, bazı kalp kökenli olmayan olaylar da, miyokardın oksijen ihtiyacında, oksijen temininden fazla artış sağlayarak akut koroner sendrom gelişimine yol açabilirler. Miyokardın artmış oksijen tüketimine yol açan durumlar arasında; ateş, taşikardi, tirotoksikoz, hiperadrenarjik durum, ani duygusal stres, artmış sol ventrikül ardyüğü (hipertansiyon, aort stenozu) bulunurken; miyokarda oksijen temininin azalmasına neden olan durumlar methemoglobinemi, hipoksi, anemi olarak sıralanabilir. Aşırı yemek yeme, uykusuzluk, aşırı egzersiz gibi faktörlerin de, akut koroner sendrom başlangıcını tetiklediği gösterilmiştir (21).

İskemi, miyokardın oksijen ihtiyacı ile miyokarda oksijen sunumu arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar ve patolojik olarak Mİ, uzamış iskemiye bağlı miyokard hücre ölümü olarak tanımlanabilir. Genellikle miyokardın oksijen ihtiyacının artışından ziyade, miyokarda oksijen sağlamadaki azalma esas sebeptir. Hücre ölümü, miyokard iskemisinin başlamasından hemen sonra gelişmez, bunun oluşması için belli bir süre gereklidir. Otopsi incelemelerinde, miyokard nekrozunun makroskopik veya mikroskopik olarak tanımlanabilmesi için saatler geçmesi gerekir. Risk altındaki miyokard hücrelerinin tamamının nekrozu için gerekli süre en azından 2 ila 4 saat arasındadır. Bu süre iskemik bölgeye olan kollateral dolaşımın varlığına, koroner arter tıkanıklığının kalıcı ya da geçici olmasına, miyositlerin iskemiye karşı duyarlılığına ve miyokardın oksijen ve besin ihtiyacına göre uzayabilir.

1.2.4. Akut koroner sendrom tanısı ve bulguları

Tipik semptomlar ve miyokard iskemisini işaret eden EKG bulguları varlığında AKS tanısı koymak kolaydır ancak olguların azımsanmayacak bir kısmında belirgin iskemik bulgular olmaması nedeniyle kardiyak enzim ve belirteçlerle birlikte EKG takibi yapmak gerekmektedir. Olguda tipik olarak miyokard iskemisini düşündürecek semptomlar; sol kol, boyun veya çene yayılan sürekli veya aralıklı olan retrosternal basınç veya ağırlık hissi ('angina') ve buna eşlik eden terleme, bulantı, epigastrik ağrı, nefes darlığı ve senkop gibi yakınmalar olabilir.

Ancak olguların yaklaşık olarak %5-8 gibilik bir kısmında, atipik yakınmalarla (ki bunları genellikle plöritik vasıfta göğüs ağrısı olanalar, iskelet-kas sistemi semptomlarına benzeyen yakınmaları olanlar ve gastrointestinal dispeptik yakınmalara benzeyen yakınması olanlar oluşturmaktadır) başvuranlarda da miyokardiyal iskemi bulguları olabilmektedir (22). Atipik yakınmalar genellikle genç veya ileri yaş gruplarında, kadın cinsiyette, diyabetik, kronik böbrek yetmezliği olgularında ve demansı bulunan olgularda görülmektedir (23). Tanı koyarken klinisyeni zorlayan diğer durumların arasında belirgin EKG değişikliği olmayan, belirgin anginal yakınması olmayan ya da başvuru EKG'sinde sol ventrikül hipertrofisi, dal bloğu özelliği gösteren olgular yer almaktadır. AKS olgularında, stabil angina olgularına nazaran dilati nitrogliserin uygulaması ile göğüs ağrısı yeterli derecede azalmaz. Özellikle Mİ olan olgularda nitrat uygulaması ağrıyı geçirmez.

NSTEMİ / UAP ve STEMI düşündürülen olgularda klasik olarak birkaç klinik tablo söz konusudur. Dinlenme durumunda olan 20 dakika altında süren angina UAP lehine değerlendirilken, 20 dakikadan uzun süren angina olması NSTEMİ / STEMI lehinedir. Son iki ay içinde başlayan şiddetli angina [Kanada Kardiyovasküler Derneği (CCS) Sınıflandırmasına göre Sınıf III] yeni başlangıçlı UAP olarak kabul edilir. Daha önceden kararlı tipte olan anginal yakınmaların (CCS III angina özelliği ile) kısa süre önce kararsız hale gelmesi 'kreşendo angina' olarak tanımlanır ve UAP olarak değerlendirilir. Diğer bir durum ise, Mİ sonrasındaki iki hafta içerisinde tekrarlayan anginadır. Post-Mİ angina olarak tanımlanır ve kararsız koroner durumlar arasında sayılır. NSTEMİ ve UAP arasındaki farkı belirleyen diğer bir özellik ise miyokard nekrozunu gösteren kardiyak enzim ve belirteçlerin NSTEMİ olgularında yükseliyor olmasıdır.

2007 yılında Mİ tanımlamasını sağlayan kriterler “uzman ortak görüşü” olarak yayınlanmıştır (24) . Bu rapora göre;

Mİ terimi miyokardial iskemi ile uyumlu bir klinik varlığında, miyokard nekrozunun kanıtı varsa kullanılmalıdır. Bu koşullar altında takip eden kriterlerden herhangi birinin varlığında Mİ tanısına ulaşılır;

Kardiyak biomarkerların yükselişi veya düşüşü ile birlikte en az bir değer üst referans limitinin 99. persantilinin üzerinde olması ve beraberinde miyokard iskemisinin kanıtı ile aşağıda belirtilen özelliklerden en az birinin varlığı:

1. İskemi semptomları
2. EKG' de yeni oluşmuş patolojik Q dalgası

3. Yeni oluşan iskemiyi gösteren EKG değişikliği (yeni ST/T değişikliği veya sol dal bloğu)
4. Miyokard hasarının veya yeni bölgesel duvar hareketi anormalliğinin görüntülenmesi

Genellikle miyokard iskemisi şüphesi uyandıran semptomlarla birlikte, kardiyak arresti de içeren ani, beklenmedik kardiyak ölüm; yeni ST segment yükselmesi veya yeni sol dal bloğunun eşlik ettiğinin varsayıldığı ve/veya koroner anjiyografi ya da otopside saptanan taze trombus varlığında Mİ' den bahsedilebilir. (24).

Perkutan koroner girişim öncesinde biyobelirteçleri normal sınırlarda olan olgularda takipte biyobelirteçlerin üst referans limitinin 99. persantilinin üzerinde olması PKG ile ilişkili miyokard nekrozunu gösterir. Eğer biyobelirteçlerdeki artış, üst referans limitinin 99. persantilinin 3 kat üzerinde olursa periprocedürel Mİ tanısı konulmasını sağlar (24).

Koroner arter baypas greft (KABG) uygulanan olgularda başlangıçta biyobelirteçleri normal sınırlarda olan olgularda postoperatif dönemde biyobelirteçlerin üst referans limitinin 99. persantilinin üzerinde olması KABG ile ilişkili miyokard nekrozunu gösterir. Eğer biyobelirteçlerdeki artış, üst referans limitinin 99. persantilinin 5 kat üzerinde olursa ve buna ek olarak yeni gelişmiş patolojik Q dalgaları veya yeni gelişen sol dal bloğu veya anjiyografik olarak gösterilmiş olan yeni greft ya da native koroner arter tıkanıklığı ya da canlı miyokard dokusunda yeni gelişen kaybın gösterilmesi KABG ile ilişkili Mİ tanısı koydurur (24).

Yine Thygesen ve ark. tarafından yayımlanan uzman görüşü raporunda Mİ fizyopatolojisine ve klinik tiplerine göre oluşturulmuş 5 alt grupta sınıflanmaktadır (24):

- **Tip 1 Mİ** : Plak erozyonu, rüptürü, fissürü ve diseksiyonu gibi primer koroner olay sonucu oluşan iskemiyi nedeni ile olan spontan Mİ.
- **Tip 2 Mİ** : Koroner arter spazmı, koroner emboli, anemi, aritmi, hipertansiyon, hipotansiyon gibi oksijen ihtiyacının arttığı veya dokuya gelen oksijen miktarının azaldığı durumlarda oluşan iskemiyi sonucu gelişen Mİ.
- **Tip 3 Mİ** : Ölümün kan alınmadan veya kardiyak biyomarkerlerin, kanda ortaya çıkmasından daha önce olduğu, genelde miyokard iskemisine ait semptomların, yeni olduğu kabul edilen ST elevasyonu veya yeni gelişen sol dal bloğunun eşlik ettiği veya koroner anjiyografi veya otopside taze trombus varlığının saptandığı, kardiyak arrestide içeren, ani beklenmedik ölüm.

- _ **Tip 4a Mİ** : Perkutan koroner girişim ile ilişkili Mİ
- _ **Tip 4b Mİ** : Anjiyografi veya otopsi ile gösterilebilen stent trombozu ile ilişkili Mİ
- _ **Tip 5 Mİ** : KABG ile ilişkili Mİ

Ancak klinik pratikte olgular birkaç tipte birliktelik gösterebilirler. Kesin sınırlarda olguları gruplar içinde toplamak mümkün olmayabilir.

1.2.5. Akut koroner sendromda fizik muayene

AKS olgularında genellikle fizik bakı tanıya ek katkı sağlamazken, ancak ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken klinik durumları farketmek için yol göstericidir. Fizik bakı, AKS olgularında prognozu belirleyen risk sınıflamalarını yapabilmek, gelişebilecek kalp yetmezliği ve mekanik komplikasyonları erken farketmek açısından önemlidir.

AKS tanısı konulan olgularda ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken klinik durumlar arasında; pulmoner emboli, pnömoni, plörit, pnömotoraks, miyokardit, perikardit, miyoperikardit, kardiyomiyopati, aort kapak hastalıkları, apikal balonlaşma sendromu, aort diseksiyonu, aort anevrizması, aort koarktasyonu, serebrovasküler olaylar, özefagus spazmı, peptik ülser, kolesistit, pankreatit, servikal diskopati, kosta kırığı, interkostal miyalji, kostokontrit gibi bir çok tablo gelmektedir.

1.2.6. Akut koroner sendromun sınıflamasında EKG bulguları

AKS'den şüphe edilen hastalarda tanı amacı ile ilk yapılması gereken dinlenme halinde standart 12 derivasyon EKG'nin çekilmesidir. EKG kaydının başvuru takip eden ilk 10 dakika içinde mutlaka alınması gerekir. 20 dakikadan uzun süren ST segment yükselmesinin saptanması STEMİ tanısının konmasını sağlar ve farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirir. ST yükselmesinin olmadığı ve hastanın semptomatik olduğu durumlarda, tekrarlayan EKG kayıtları alınmalı ve asemptomatik durumda alınan kayıtlarla karşılaştırılmalıdır. Geçirilmiş Mİ veya sol ventrikül hipertrofisi gibi eşlik eden kardiyak hastalığın olduğu durumlarda, öncesine ait bir EKG ile karşılaştırma dinamik gelişen EKG değişiklikleri için önemli bilgiler verir.

ST segment yükselmesi ya da çökmesi ve T dalgası değişiklikleri kararsız koroner arter hastalığının EKG göstergeleridir. ST değişikliği gösteren derivasyonların sayısı ve ST

depresyonunun büyüklüğü iskeminin ciddiyeti ve yaygınlığı konusunda bilgi sağlarken prognoz ile de ilişkilidir (25).

Uygun klinik tablo varlığında, ardışık 2 derivasyonda 0,5 mm'den (0,5 mV) büyük ST segment çökmesi NSTEMI-AKS lehine bir bulgu olup, prognoz ile bağlantılıdır (26). Pratikte 0,5 mV ST çökmesini ölçmek güçtür. Daha uygun olanı 1mm'den büyük ST çökmeleridir ve birinci yılda %11 ölüm ve Mİ riski ile ilişkili saptanmıştır (27). > 2 mm ST depresyonu 6 kat artmış ölüm riski taşır (28). Geçici ST yükselmesi ile birlikte olan ST çökmesi de, yine yüksek riskli bir grubu tanımlar. ST çökmesi olan hastalar, sadece izole T dalgası tersleşmesi olan hastalara göre gelişebilecek kardiyak olaylar açısından daha yüksek risk taşırlar. Yapılan bazı çalışmalar izole T dalgası tersleşmesinin prognostik değeri hakkında şüphe oluşmasına yol açmıştır . Ancak göğüs derivasyonlarında saptanan derin simetrik T dalgası tersleşmesi, sıklıkla sol ön inen veya sol ana koroner arterdeki ciddi tıkanıklıklarla ilişkilidir (29).

Tamamen normal bir EKG'nin NSTEMI-AKS olasılığını kaldırmadığı bilinmelidir. Yapılan birçok çalışmada normal EKG nedeni ile acil servisten taburcu edilen hastaların %5'inde, ya akut Mİ ya da kararsız angina pectoris olduğu gösterilmiştir (30). Sirkumfleks arterin alanındaki iskemik değişiklikler, standart EKG kaydında saptanamayabilirken, V4R, V3R veya V7-V9'da saptanabilir. İskemik ataklar sırasında nadiren geçici dal blokları da ortaya çıkabilir. Dinlenme durumunda çekilen standart EKG, akut koroner olayın dinamik gelişimini tam olarak yansıtamaz. Sürekli 12 derivasyonda ST segment monitorizasyonu önemli bir tanısal araçtır.

STEMI tanısı için gerekli olan kriterler ise miyokard iskemi semptomlarına eşlik eden 2 veya daha fazla ardışık derivasyonda >1mm veya $\geq 0,1$ mV ST yükselmesi veya yeni ya da yeni olduğu sanılan sol dal bloğu saptanmasıdır. (Erkeklerde V2-3'de 2 mm, kadınlarda V2-3'de 1,5 mm ST yükselmesi kesin tanı için gereklidir) (24).

Daha önceden geçirilmiş Mİ tanısı koymak için gerekli olan kriterler ise;

- Patolojik Q dalgası gelişimi (semptom olsun ya da olmasın)
- İskemi dışı nedenlerin yokluğunda canlı miyokard dokusundaki kayıp ile seyreden kasılma yetisini kaybetmiş olan incelmış miyokardın gösterilmesi
- İyileşmiş ya da iyileşmekte olan infarktüsün patolojik bulgularının gösterilmesi şeklinde sıralanmaktadır (24).

1.2.7. Kardiyak enzimler ve biyokimyasal belirteçler

Miyositlerde nekroz başladığında sarkolemmal membranın bütünlüğü bozulur, hücreiçi yerleşimli olan serum kardiyak belirteçleri interstisyuma ve sonunda infarkt bölgesindeki mikrovasküler dolaşıma ve lenfatiklere sızmaya başlar. Periferik kanda bu moleküllerin saptanması moleküler ağırlığa, kan akımı ve lenfatik akımının hızına ve moleküllerin vücut sıvılarından temizlenme hızlarına bağlıdır (31).

İdeal olan biyobelirteç için gerekli özellikler arasında; özgünlüğünün yüksek olması için, miyokard dokusunda yüksek yoğunlukta bulunması gerekirken miyokard dışı dokularda veya serumda bulunmamalıdır. Duyarlılığının yüksek olması için miyokard hasarını takiben hızla plazmaya salınmalı, miyokard hasarının derecesi ile plamada saptanan düzeyleri arasında paralellik olmalıdır. Klinik pratikte kullanılabilmesi için belirli düzeyde ve belirli bir süre kanda kalabilmelidir. Yöntem olarak kullanımı kolay ve de ucuz olmalıdır (31).

Kreatin Kinaz (CK) : Klasik olarak miyokard hasarını takiben 4-8 saat içerisinde normalin üst sınırını geçer, fibrinolitik tedavi veya perkütan koroner girişim uygulanmamış olgularda ortalama 24 saat içinde en yüksek değere ulaşır ve 2-3 gün içinde normal değerine döner. Yalancı yüksek saptandığı klinik tablolar arasında; kas hastalıkları, alkol intoksikasyonu, diyabet, iskelet kası travması, ciddi ve uzun süreli yapılan egzersizler, epileptik nöbetler (tonik veya tonik-klonik), pulmoner emboli yer almaktadır (31).

Kreatin Kinaz İzoenzimleri : Kreatin kinazın 3 izoenzimi (MM, MB, BB) elektroforez yöntemi ile saptanmaktadır. MM izoformu yoğunlukla iskelet kasında bulunurken, BB izoformu yoğunlukla beyin ve böbrekte bulunmaktadır. MB izoformu ise yoğun olarak miyokard dokusunda bulunurken az miktarda dil, diyafram, uterus ve prostat dokusunda bulunmaktadır. MB izoformu, miyokard hasarını takiben yaklaşık 3-4 saat sonra yükselmeye başlar ve reperfüzyon tedavisi verilmemişlerde ortalama 24 saat civarında en yüksek plazma değerlerine ulaştıktan sonra 48-72 saat içerisinde normal değerlerine iner (31).

Troponin I/T : Çizgili kas ve miyokard dokusunda kontraktıl süreci düzenleyen karmaşık yapıda troponinin üç alt tipi bulunmaktadır. Bunlar; Ca^{++} ile bağlanan troponin C, aktine bağlanan ve aktin-miyozin etkileşimini engelleyen troponin I ve tropomiyozine bağlanan, troponin kompleksini ince flamantöz yapılarla birbirine bağlayan troponin T'dir. Troponin T büyük oranda troponin kompleksinde bulunsa da düşük oranda (%6) sitozolde

çözünmüş olarak bulunur. Troponin I'nın ise %2-3'lük kısmının sitozolde bulunduğu bildirilmektedir (31). Troponin I ve T kalp ve iskelet kasında bulunmalarına rağmen farklı genler tarafından kodlanırlar ve aminoasit dizilimleri farklıdır. Mİ olgularında troponinler normalin üst sınırını yaklaşık 3 saat sonra geçerler. Troponin I infarktüs sonrasında 10 gün, troponin T ise yaklaşık 14 gün boyunca yüksek kalır.

Troponinler CK-MB takibi ile saptanamayacak kadar küçük alanlarda meydana gelmiş olan nekrozu saptayabilecek hassasiyete sahiptirler. Bunun yanında troponin değerlerine göre olgularda seçilecek tedavi stratejisinin belirlenmesi, olgunun mortalitesini belirlenmesi (risk belirleme şemalarında parametre olarak) gibi konularda da troponin klinisyene yol gösterebilir.

Hastanın başvurusunda alınan kan örneğinde bakılan troponin değerine göre AKS tanısının dışlanması mümkün değildir. Olguların birçoğunda takipleri sırasında troponin artışları olduğu bilinmektedir. Miyokard hasarını dışlayabilmek için 6-12 saat sonra veya göğüs ağrısı olduğunda kan alınarak troponin takibi yapmak gerekir. Ancak troponinlerin koroner olay dışında yüksek olabileceği bazı klinik tablolar mevcuttur (32). Bu durumlarda olgunun klinik ve EKG özellikleriyle beraber değerlendirilmesi ve gereğinde ileri görüntüleme yöntemlerinin seçilmesi gerekli olabilmektedir.

Troponinlerin akut koroner olaylar dışında yüksek olabileceği durumlar (32):

- Ağır konjestif kalp yetersizliği
- Aort diseksiyonu, aort kapak hastalıkları
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Kardiyak kontüzyon, ablasyon, pacing, kardiyoversiyon veya endomiyokardiyal biyopsi
- Miyokardit veya endokarditin/perikarditin miyokardı da etkilemesi
- Hipertansif krizler
- Taşiaritmiler veya bradiaritmiler
- Pulmoner emboli, ciddi pulmoner hipertansiyon
- Hipotiroidizm
- Apikal balonlaşma sendromu (Tako-tsubo kardiyomiyopatisi)
- Akut ya da kronik böbrek yetmezliği
- İnme veya subaraknoid kanama
- İnfiltratif hastalıklar (örn. Amiloidoz, hemakromatoz, sarkoidoz, skleroderma)

- İlaç intoksikasyonları ve zehirlenmeler (antrasiklin, herceptin, yılan zehirleri)
- Vücut yüzey alanının >30 'unu etkileyen yanıklar
- Rabdomiyoliz
- Solunum yetmezliği ve sepsis

1.2.8. Akut Koroner Sendromda risk değerlendirmesi

AKS tanısının konulması sonrasında, olumsuz kardiyak olay gelişim riskini belirleyebilmek, olguların yönlendirileceği tedavi stratejisini ve olguların prognozunu tahmin etmek için Trombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) çalışma grubu tarafınca TIMI 11B çalışmasının verilerinden oluşturulmuş olan *TIMI risk skoru* kullanılabilir (33). NSTEMI-AKS'da TIMI risk skoruna göre, sorgulanan herbir parametre için olgular 0 ya da 1 puan alırlar sonrasında elde edilen toplam puana göre yüksek, orta ve düşük riskli gruplara ayrılırlar. TIMI risk skoru ≥ 5 puan alanlar yüksek risk grubunda, 3-4 puan alanlar orta risk grubunda, 0-2 puan alanlar ise düşük risk grubunda yer alırlar. TIMI risk sınıflamasının geçerliliği TIMI 11B, ESSENCE, TIMI-3 çalışmalarında ayrıca Portekiz kayıt sistemi ve Mayo klinik hasta gruplarında da kanıtlanmıştır. 14 gün boyunca tüm nedenlere bağlı ölüm, yeni veya tekrarlayan Mİ, acil revaskülarizasyon ihtiyacı oluşturan tekrarlayan iskemi açısından düşük riskli grubun % 4-8, orta risk grubunun %13-20, yüksek riskli grubun % 26-40 arasında riske sahip olduğu bildirilmiştir (34). TACTICS-TIMI 18 çalışmasında TIMI risk skoruna göre; yüksek risk sınıfında olanlarda UFH (parçalanmamış heparin) yerine enoksaparin kullanımının, plaseboya göre GpIIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımının, konservatif tedavi ile izleme göre girişimsel tedavi stratejisinin daha iyi klinik sonuçları olduğu bildirilmiştir (35).

NSTEMI-AKS olguları için TIMI risk skorunda değerlendirilen parametreler (herbiri 1 puan);

- >65 yaş,
- Koroner arter hastalığı için ≥ 3 risk faktörü bulunması (erkek cinsiyet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, diyabet, ailede erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü),
- Önceden bilinen ≥ 50 darlık yaratan koroner arter hastalığı,
- Hastaneye başvuru sırasında ST segment çökmesi veya yükselmesi olması,
- 24 saat içinde ≥ 2 angina atağı olması,
- Serum troponin değerlerinde artış olması,
- Son 7 gün içinde aspirin kullanımı öyküsüdür.

STEMİ olgularından fibrinolitik tedavi için uygun koşullarda olan yaklaşık 15.000 kişilik hasta grubunun verilerine dayanarak STEMİ tablosu için de TIMI risk skoru geliştirilmiştir (36). Olguların 30 günlük ortalama mortalite riski %95 güvenlilik aralığında tahmin edilebilmektedir. Bu risk skorlama sisteminde bulunan değişkenler ise;

- Yaş (yaş: 65-74 ise 2 puan, ≥ 75 ise:3 puan),
- Diyabet, hipertansiyon veya angina öyküsü varsa 1 puan,
- Sistolik kan basıncı <100 mmHg ise 3 puan,
- Kalp hızı >100 /dak ise 2 puan,
- Killip sınıfı II-IV arasındaysa 2 puan,
- Vücut ağırlığı <67 kg ise 1 puan,
- Ön yüz STEMI veya Sol dal bloğu mevcutsa 1 puan,
- Tedaviye kadar geçen sürenin >4 saat olması 1 puan,

NSTE-AKS olgularını kapsayan, Boersman ve ark. tarafınca geniş klinik çalışmaların verilerinden geliştirilmiş olan diğer bir risk skorlaması **PURSUIT risk sınıflaması**dır. Burada değerlendirmeye alınan parametreler arasında; yaş (olgunun bulunduğu dekada göre farklı puanlama yapılmaktadır.), cinsiyet, son 6 hafta içinde Kanada KV Derneği'ne göre angina sınıfı, kalp yetersizliği bulgularının olup olmaması, başvuru EKG'sinde ST segment depresyonunun olup olmaması değerlendirilir. Olguların toplamda aldıkları PURSUIT risk skoru 0-18 puan arasında değişmektedir (35).

NSTE-AKS tanılı olgularda yapılmış olan; FRISC, TACTICS ve RITA III çalışmalarının sonuçlarında erken invaziv tedavi seçeneğinin uygulanması ile birincil sonlanım noktalarında azalma olduğu görülmüştür (37-39). Ancak tüm hasta gruplarının erken girişimsel tedavi seçeneğinden fayda gördüğünü söylemek de doğru değildir. Aynı zamanda bu tedavi yönteminin maliyet ve işlemin getirdiği komplikasyon olasılıkları da cabasıdır. Bu nedenle tüm olguları değilde uygun olguları seçebilmek üzere skorlama sistemleri geliştirilmesi planlanmıştır. Bunların bir diğeri de FRISC 2 çalışmasının 1 yıllık verilerinden türetilmiş olan **FRISC risk skorudur**. FRISC risk skorunda değerlendirilen parametreler ise; yaş, erkek cinsiyet, diyabet, Mİ öyküsü, başvuru EKG'sinde ST çökmesi, troponin artışı ve interlökin-6 veya CRP artışıdır. Bunlardan üç veya daha fazla risk faktörünü barındıran olgulara erken girişimsel tedavi yöntemi önerilmektedir. Lagerqvist ve ark. FRISC skoru ≥ 5 olanlarda girişimsel tedavi yönteminin, mortaliteyi %15,4'den %5,2'ye gerittiğini göstermişlerdir. FRISC skoru 3-4 olanlarda

ölüm / MI oranının erken girişimsel tedavi ile %15,7'den %10,8'e gerilediği görülmüştür. 0-2 arasında FRISC skoru olanlarda ise ne ölüm ne de ölüm / MI oranlarında değişiklik olmadığını ortaya konmuştur (40). Bu sonuçlar ışığında uygun seçilmiş olgulara, uygulanacak tedavi planlarını belirlemede risk skorları kullanılabilir.

Günümüzde en çok kabul gören, tüm AKS gruplarına (UAP / NSTEMİ / STEMI) uygulanabilen 6 aya kadar mortaliteyi belirleyebilen, hatta son yayınlarda çok daha uzun süreli mortaliteyi öngördürücü özellik taşıdığı savunulan risk belirleme yöntemi **GRACE risk skoru** değerlendirmesidir. Yapılan çalışmalarda TIMI, PURSUIT gibi risk dereceleme yöntemleri ile paralel hatta uzun dönem için bile iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Uluslararası bir AKS kayıt sistemi olan GRACE, geniş ve seçilmemiş hastalardan oluşan bir topluluğa ait verileri içermektedir. Hastanede ölüm ve taburculuk sonrasında 6 aylık ölümü öngördürücü bağımsız parametreler değerlendirilir (41). Skor hesaplamasında, yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, Killip sınıfı, ST çökmesi varlığı, kardiyak belirteçler ve kardiyak arrest gibi durumların varlığı kullanılmaktadır. Bu risk modelinin ayırıcı gücü oldukça yüksek olmasına karşın, yatak başında kullanılabilmesi için bilgisayar vb. aletlere gereksinim göstermesi bir kısıtlılık sayılabilir. Modelin geçerliliği GRACE ve GUSTO-2B çalışmasında; ayrıca Mayo klinik hasta grubunda, Portekiz ve Kanada kayıt sisteminde kanıtlanmıştır. GRACE risk derecelendirmesine göre olgular 3 gruba ayrılırlar. Hastanedeki ölümler ve taburculuk sonrasında 6. ayda ölüm riski, hastaların aldıkları puanlara göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere sınıflanır (42).

Akut koroner sendrom sonrasında, yapılan risk sınıflamasında dikkate alınması gereken en önemli parametrelerden diğeri ise sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesidir. Sol ventrikül ekeksiyon fraksiyonu (EF) ve mortalite arasında ters orantı bulunmaktadır. Sol ventriküler EF <%40 olan hastalar en yüksek mortaliteye sahiptirler (43). Sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi tüm akut koroner sendromlu özellikle de Mİ tanısı almış olgularda gereklidir. Ekokardiyografik, tanısal amaçlı yapılan kateterizasyon sırasında çekilen ventrikülografi ile ya da radyonüklid yöntemle yapılan değerlendirmeler arasında birbirine üstünlükleri gösterilmemiştir. Ancak bu yöntemlerden hangisinin seçileceği konusunda tecrübe, maliyet ve ulaşılabilirlik gibi konular da dikkate alınmalıdır.

İnflamatuar ve diğer biyobelirteçlerden CRP, yüksek sensitif CRP, troponin ve B-tipi Natriuretik Peptid (BNP) seviyelerinin tekrarlayan kardiyak olaylar için artmış riskle ilişkili olduğu bildirilmektedir (44, 45).

1.2.9. Akut koroner sendromda tedavi

STEMİ'de reperfüzyon tedavisi

STEMİ tedavisinde birincil amaç tam ya da tama yakın tıkanmış olan koroner arterde akımın tekrar sağlanması ve miyokard dokusunun perfüzyonunun sağlanmasıdır. Semptomların başlangıcını takip eden 12 saat içerisinde ısrarcı ST segment yükselmesi ya da yeni gelişen ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu bulunan hastalara erken evrede mekanik reperfüzyon [perkutan koroner girişim (PKG) ile], ya da farmakolojik reperfüzyon uygulanmalıdır. Semptomların başlangıcından 12 ila 48 saat sonra ısrarcı semptomları olmaksızın başvuran STEMİ olgularının incelendiği randomize bir çalışmada PKG'nin miyokardın anlamlı ölçüde kurtarılması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). Semptomların başlangıcından itibaren 3 gün ile 28 gün sonra stabil durumdaki olgularda infarktın sorumlu olan artere yapılan girişimlerin değerlendirildiği OAT çalışmasında olgularda klinik sonlanımda düzelme gösterilmemiştir (47).

STEMİ'de PKG uygulamaları üçe ayrılabilir:

1. Birincil PKG .
2. Kolaylaştırılmış PKG; farmakolojik reperfüzyon tedavisiyle birlikte uygulanan PKG'dir.
3. Kurtarıcı PKG; farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınamaması durumunda uygulanan PKG'dir.

Birincil PKG, daha önce ya da eşzamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması şeklinde tanımlanır ve deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanabilmesi durumunda tercih edilen tedavi seçeneğidir. STEMİ hastalarında rutin tedavi yaklaşımı olarak birincil PKG'nin uygulanmasının, yalnızca 7 gün/ 24 saat girişimsel kardiyojoloji uygulaması olan hastanelerde uygulanması gerektiği önerilmektedir.

Birincil PKG; koroner arterlerin açıklığının sağlanması ve sürdürülmesi açısından etkili bir girişimdir ve fibrinolitik tedavi ile ilişkili kanama risklerinin bir bölümünden kaçınılmasına olanak vermektedir. Çok sayıda hastanın tedavi edildiği deneyimli merkezlerde uygulanan fibrinolitik tedaviyle, zamanında yapılan birincil PKG'lerin karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarda, deneyimli merkezlerde uygulanan birincil PKG ile infarktın sorumlu arterin açıklığının sağlanma başarısının daha yüksek olduğu,

yeniden tıkanma olasılığının daha düşük olduğu, sol ventrikül işlevinin daha iyi ve klinik sonlanımının daha olumlu olduğu gösterilmiştir (48).

Gerek randomize çalışmalarda, gerekse kayıtlarda birincil PKG'ye kadar geçen sürenin uzamasının daha olumsuz klinik sonlanımla bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir (49, 50). Genellikle bu gecikme süresi için en sık kullanılan; ilk tıbbi temas ile balon anjiyoplasti arasında geçen süreden ilk tıbbi temas ile fibrinolitik tedavi arasında geçen sürenin çıkarılması ile hesaplanan süredir. Randomize çalışmalara göre, PKG ile ilişkili olarak mekanik girişimlerle sağlanacak yararı azaltabilecek düzeydeki gecikmenin, kullanılan fibrinolitikte bağlı olarak (51) 60 dakika ile 110 dakika arasında değiştiği bildirilmiştir (52,53). Bu çalışmaların bir başka sonucunda, PKG'de gecikme süresinin 120 dakika olmasına kadar birincil PKG'nin fibrinolitik tedaviye üstünlük gösterdiği hesaplanmıştır (54). NRMİ kayıtlarındaki yaklaşık yüzdoksanbin hastada 114 dakikalık PKG gecikmesinde her iki reperfüzyon stratejisinde mortalitenin birbirine eşit olduğu hesaplanmıştır (55). Bu çalışmada ayrıca bu gecikme süresinin yaşa, semptom süresine ve infarkt lokalizasyonuna göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur.

Fibrinolitik tedavi açısından kontraendikasyonu olan hastalarda morbidite ve mortalite, fibrinolitik tedaviye uygun hastalardan daha yüksektir. Bu hastalarda birincil PKG başarılı bir tedavi seçeneğidir (56). Kardiyojenik şok tablosundaki hastalarda da tercih edilen tedavi birincil PKG'dir (57). Kardiyojenik şoktaki hastalar dışında, akut müdahale koşullarında yalnızca tablodan sorumlu lezyona girişim önerilmektedir.

Kolaylaştırılmış PKG; PKG gecikmesini telafi etmek amacıyla, PKG öncesinde uygulanan farmakolojik reperfüzyon tedavisi olarak tanımlanmaktadır. Bu endikasyon için; tam doz trombolitik tedavi, bir glikoprotein IIb/IIIa inhibitörüyle birlikte yarım doz trombolitik tedavi veya tek başına glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü uygulamaları çalışmalarda kullanılmıştır. Bu ilaçlarla anlamlı klinik yarar sağlandığını gösteren hiçbir kanıt elde edilememiştir (58). Kolaylaştırıcı ilaç olarak trombolitik tedavi verilenlerde koroner damarda açıklık sağlama oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmesine rağmen, mortaliteye olumlu katkı sağlamadığı ve olgularda kanama komplikasyonlarını artırdığı bildirilmiştir.

Kurtarıcı PKG; fibrinolitik tedaviye rağmen reperfüzyonun sağlamadığı durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanmaktadır. Reperfüzyon kriteri; fibrinolitik tedavinin başlatılmasından 60–90 dakika sonra, ST-segment yükselmesinin en yüksek

olduğu derivasyonlard,a ST segment yüksekliğindeki gerilemenin %50'den fazla olması olarak tanımlanmaktadır. Fibrinolizin başarısız olduğu reperfüzyon sağlanamayan hastalarda, büyük infarkta işaret eden klinik kanıtlar ya da EKG kanıtı varsa ve bu işlem kabul edilebilir bir gecikmeyle (semptomların başlamasından sonraki 12 saat içinde) yapılabiliyorsa, kurtarıcı PKG üzerinde durulması gerektiği önerilmektedir (59).

Fibrinolitik tedavi

Fibrinolitik tedavinin yararı günümüze kadar yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (60). Tedavi edilen her 1000 hastayla yaklaşık 30 erken ölüm önlenmektedir. Genelde en çok yarar, en yüksek riskli hastalarda sağlanmaktadır, ancak yarar orantısal olarak gruplar (yüksek ve daha düşük riskli) arasında benzer olabilir. Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI ya da dal bloğu ile başvuran 75 yaş ve üzerindeki 3300 hastayı kapsayan bir alt grupta, fibrinolitik tedavi ile mortalitede anlamlı düşüş sağlanmıştır (61).

Morrison ve ark.'nın ortaya koydukları bir metaanalizde; altı binin üzerinde hastanın hastane öncesi ya da hastanede fibrinoliz uygulanan gruplara randomize edildiği çalışmaların sonuçlarına göre, hastane öncesi tedaviyle erken mortalitede %17'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir (62). Yirmi iki çalışmanın incelendiği başka bir metaanalizde ise (63), ilk 2 saatte tedavi edilen hastalarda sağlanan mortalite azalmasının, daha sonra tedavi uygulanan hastalardan çok daha önemli boyutlarda olduğu görülmüştür. Bu veriler, bu trombolitik tedavi endikasyonu durumunda, tedavinin hastane öncesinde başlatılmasının gerekliliğini desteklemektedir.

Ancak fibrinolitik tedavi sırasında yaşamı tehdit eden en önemli komplikasyonların başında kanama gelmektedir. En sık görülen kanamalar; girişim yerleri (damar yolu ya da kateter bölgeleri) için risk teşkil ederken, en çok korkulan ve sekel bırakma riski olanlar ise kafaiçi kanamalarıdır. GUSTO-I çalışmasının verilerine göre intrakraniyal kanama açısından; ileri yaş, düşük vücut ağırlığı, kadın cinsiyet, serebrovasküler hastalık öyküsü ve hastaneye yatışta sistolik ve diyastolik hipertansiyon anlamlı öngördürücü risk faktörleri olarak ortaya çıkmıştır (64). ASSENT ve GUSTO-III çalışmalarının verilerine göre intrakranial kanama oranları % 0,9-1 olarak bildirilmekteyken, diğer sistemlere ait yaşamı tehdit eden ve kan transfüzyonu gerektiren kanama oranları çalışma sonuçlarına göre olguların %4-13'lük bir kısmında görülmektedir (65 - 67) . Kafaiçi kanamalar dışında, meydana gelecek kanamalar açısından, yine benzer özelliklere sahip hasta gruplarında kanama oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Fibrinolitik tedavide özellikle de

streptokinaz infüzyonu sırasında olan allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi komplikasyonlar da semptomatik tedavi (i.v. sıvı verilmesi ve i.v. antihistaminik ilaçlarla) ile genellikle düzelmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (ESC) 2008 yılı Israrcı ST-segment Yükselmesi Bulunan Hastalarda Akut Miyokard İnfarktüsü Tedavisi Kılavuzunda fibrinolitik tedavi için bildirilen kontrendikasyonlar;

A. Mutlak kontrendikasyonlar;

- Geçirilmiş kanama etyolojili inme ya da kökeni bilinmeyen inme öyküsü,
- Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme,
- Merkezi sinir sistemi travması ya da tümörü,
- Son 3 hafta içinde geçirilmiş majör travma, cerrahi girişim veya kafa travması,
- Son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama,
- Bilinen koagülasyon bozukluğu,
- Aort diseksiyonu şüphesi ya da varlığı,
- Kompresyon uygulanamayan ponksiyon yapılmış olması (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon gibi).

B. Göreceli kontrendikasyonlar ise;

- Son 6 ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak öyküsü,
- Oral antikoagülan tedavi kullanımı,
- Gebelik ya da son 1 hafta içinde doğum gerçekleşmiş olması,
- Tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg),
- İlerlemiş karaciğer hastalığı,
- İnfektif endokardit,
- Aktif peptik ülser,
- Resüsitasyona yanıt alınamaması olarak sıralanmaktadır (59).

Ülkemizde kullanılmakta olan fibrinolitik ilaçlar arasında; streptokinaz, alteplaz, reteplaz ve tenekteplaz gelmektedir. Streptokinaz haricindeki fibrinolitik ilaç gruplarında uygulama esnasında eş zamanlı olarak antikoagülasyon önerilmektedir (ya standart heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin ile). Günümüz tedavi kılavuzlarında da fibrin spesifik olan trombolitik ilaçların seçilmesi önerilmektedir. (Sınıf:I öneri, kanıt düzeyi:B) STEMİ'de kontrendikasyon yoksa ve tavsiye edilen süre içinde birincil PKG yapılamıyorsa

fibrinolitik tedavi en kısa sürede (semptomların başlangıcından itibaren) başlanmalıdır (Sınıf:I öneri, kanıt düzeyi:A) (59).

AKS'de kullanılan antiagregan tedaviler

Eş zamanlı antitrombositler tedavide, **aspirin** çiğnenebilir tablet olarak 150–325 mg dozunda başlanması önerilmektedir, etkisi geç başladığı için, enterik kaplı aspirin verilmemesi tedavi kılavuzlarında vurgulanmaktadır. Ağızdan alınması mümkün değilse, diğer bir seçenek de 250–500 mg dozunda aspirinin i.v. yoldan uygulanmasıdır ancak ülkemizde parenteral aspirin preparatı bulunmamaktadır. Sonrasında ömür boyunca kullanmak kaydıyla oral yoldan günlük doz (75–160 mg) aspirin verilmesi önerilmektedir (59).

Hem fibrinolitik alan hem de PKG yapılan olgularda verilmesi önerilen diğer bir antitrombositler ilaç **klopidogrel**dir. Trombolitik tedavi alan <75 yaşındaki olgulara eğer kontrendikasyonu yoksa 300 mg yükleme dozunu takiben 75 mg günlük devam dozunda klopidogrel verilmesi, CLARITY çalışmasının verileri ışığında önerilmektedir. Bu çalışma, klopidogrel tedavisi ile KV nedenlere bağlı ölümün, yineleyen Mİ'nin ya da yineleyen iskeminin otuzuncu güne kadar düştüğünü, acil revaskülarizasyon gereksiniminin %20 oranında azaldığını göstermiştir. Klopidogrel verilen ve verilmeyen gruplar arasında majör kanama ve intrakraniyal kanama oranları benzer bulunmuştur (68).

COMMIT çalışmasında, Mİ kuşkusu olan (olguların %93'ü STEMI) her yaştan (ancak 75 yaş üzeri hasta sayısı 1000'in altında) yaklaşık 46.000 Çinli hasta; aspirin yanında klopidogrel 75 mg (yükleme dozu verilmeksizin) ya da plasebo uygulanan gruplara randomize edilmiştir. Klopidogrel grubunda; ölüm, Mİ ya da inme 2 hafta tedavi edilen her 1000 hastada 9 olay eksilmiştir (69).

Birincil PKG tedavisi uygulanan STEMI hastalarında klopidogrel PKG uygulanan hastalarda yardımcı antitrombosit tedavi olarak bu ilacın aspirinden daha yararlı olduğuna işaret eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır (68,0). PKG uygulanmakta olan bütün STEMI hastalarına en kısa sürede klopidogrel uygulanması önerilmektedir. Önerilen yükleme dozu 300 mg'dır, ancak 600 mg'lık yükleme dozuyla trombosit kümeleşmesinin daha hızlı ve güçlü inhibe edilebildiği belirtilmektedir (71, 72). İdame tedavi dozu ise 75 mg/gündür.

CURE çalışmasında da, aspirine (75-325 mg) ek olarak 9-12 ay süreyle verilen klopidogrel tek başına aspirin ile karşılaştırmalı olarak, yaklaşık 12.000 NSTEMI-AKS hastasında uygulanmıştır. Hastalara geleneksel tedaviye ek olarak, plasebo veya

klopidogrel (300 mg yükleme dozu sonrası idame 75 mg/gün) verilmiş. Tedavi kolunda; KV nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan Mİ veya inmede anlamlı bir risk azalması gözlenmiştir (%11.4'e karşı %9.3; P<0.001). On iki aylık çalışma dönemi boyunca süren yarar erken dönemde ortaya çıkmıştır; 24 saatte KV ölüm, Mİ, inme veya iskemide %34 azalma görülmüştür. CURE çalışmasında, klopidogrel ile tedavi edilen hastalarda büyük kanama oranında bir artış gözlemlenmiştir fakat yaşamı tehdit edici ve ölümcül kanamalardaki artış anlamlı saptanmamıştır (73). KABG geçiren hastalarda kanama oranları daha yüksek olmuş, ancak klopidogrel tedavisi kesildikten sonraki 5 gün içinde cerrahi işlem uygulanan 912 hastada yalnızca sınırdan anlamlılık düzeyine ulaşan kanama sonuçlarına ulaşmıştır. Tedavi kılavuzlarına göre NSTE-AKS olgularında, sınıf I kanıt düzeyi ve A sınıfı öneri ile hemen 300 mg klopidogrel yükleme dozu ve bunu izleyerek 75 mg/gün klopidogrel önerilmektedir. Klopidogrel ile aşırı kanama riski olmadıkça AKS sonrasında 12 ay süreyle kullanılması tavsiye edilmektedir.

GpIIb/IIIa inhibitörleri trombosit kümeleşmesi sürecinin son basamağını durdurmaktadır. Klinik olarak kullanımda olan ve en çok bilinen GpIIb/IIIa inhibitörleri; absiksimab, tirofiban ve integrillindir. Çalışmaların çoğunda absiksimab üzerinde durulmuştur. Randomize çalışmalarda bu hastalarda girişimle (PKG) bağlantılı olarak aspirin ve heparin uygulamasına ek absiksimab uygulamasının yararı değerlendirilmiştir. STEMI olgularında, absiksimab ile 30 günlük mortalitenin %32 azaldığı, buna karşılık kanamalı inme ve majör kanama riskinin yükselmediği gösterilmiştir (74). Absiksimab infarkt ile ilişkili damarların açıklığı üzerinde anlamlı bir etki yapmamıştır ve planlanan bir PKG girişimin öncesinde uygulanmasının kateter laboratuvarında uygulanmasına üstün olmadığı belirlenmiştir (58).

NSTE-AKS tanılı yaklaşık 2000 hasta ile gerçekleştirilmiş olan ISAR-REACT 2 çalışmasında; PKG yapılacak olan hastalara absiksimab veya plasebonun yanında 600mg klopidogrel yükleme dozu verilmiştir. Absiksimab verilen olgularda genel olarak ölüm, Mİ ve acil hedef damar revaskülarizasyon oranlarında %25'lik azalma olduğu gösterilmiştir (75). ISAR-REACT 2 çalışmasının sonuçlarına paralel olarak, CAPTURE çalışmasında troponin değerleri yükselmiş olan NSTE-AKS olgularında, absiksimab tedavisi ile biyobelirteçlerinde artış olmayan hasta grubuna göre daha fazla ölüm ve ölümcül olmayan Mİ oranlarında düşüş olduğu görülmüştür. GpIIb/IIIa inhibitörlerinden fayda gören hasta gruplarından diğeri ise diyabetik olanlardır. GpIIb/IIIa verilen e PKG yapılması planlanan,

NSTE-AKS tanılı diyabetik olgularda mortalite oranları verilmeyenlere göre belirgin olarak daha düşük saptanmıştır (%4'e karşı %1,2 p:0,002) (76).

AKS'de kullanılan antikoagülan tedaviler

Heparin, PKG sırasında uygulanan standart antikoagülan tedavidir. STEMI hastalarında PKG sırasında heparin ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize klinik çalışma bulunmamasının nedeni, bu işlem sırasında antikoagülasyon tedavisinin zorunlu olduğuna inanılmasıdır. Heparin i.v. bolus olarak başlatılmakta ve başlangıç dozu 100 U/kg şeklinde uygulanmaktadır (GPIIb/IIIa antagonistleri kullanılıyorsa 60 U/kg) Aktive pıhtılaşma zamanı takibi tavsiye edilmektedir. Fibrinolitik verilen olgularda tavsiye edilen doz en çok 4000 Ü I.V. bolusu takiben (60Ü/kg), ortalama 1000Ü/saat (12Ü/kg/saat) 24-48 saat infüzyondur (59).

Enoksaparin (düşük molekül ağırlıklı heparin) ise fibrinolitik tedavi verilenlerde diğer bir alternatif antikoagülan tedavidir. < 75 yaş ve kreatinin düzeyleri erkeklerde <2.5 mg/mL olan ve kadınlarda <2 mg/mL olan hastalarda: i.v. bolus olarak 30 mg, ardından 15 dk sonra taburcu olana kadar (en fazla 8 gün boyunca) ciltaltına 12 saatte bir 1 mg/kg şeklinde uygulanması önerilmektedir. > 75 yaş hastalarda i.v. bolus uygulanmaksızın, ciltaltına yapılacak doz 0.75 mg/kg ve ilk 2 ciltaltına uygulanan dozun da en fazla 75 mg uygulanması önerilmektedir. Yaştan bağımsız olarak, kreatinin klirensi <30 mL/dakika olan hastalarda, ciltaltı dozları 24 saatte bir tekrarlanacak şekilde doz azaltımı önerilmektedir. ASSENT-3 çalışmasında, tenekteplaz ile birlikte maksimum 7 gün boyunca enoksaparin uygulanan hastalarda hastanede tekrarlayan infarktüs oluşumu ya da hastanede tedaviye yanıt vermeyen iskemi riski, heparin uygulanan hastalardan daha düşük saptanmıştır (77). ASSENT-3 PLUS çalışmasında, hastane öncesinde aynı dozda enoksaparin uygulanması yaşlı hastalarda intrakraniyal kanama oranının artmasına yol açmıştır (78). ExTRACT-TIMI 25 çalışmasında 75 yaşın üzerindeki ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara daha düşük doz enoksaparin uygulanmıştır. Vücut ağırlığına göre ayarlanmış heparin ile karşılaştırıldığında, enoksaparin tedavisi 30. güne kadar ölüm ve tekrarlayan infarktüs riskinde anlamlı bir azalma sağlamıştır, ancak serebral olmayan kanama komplikasyonlarında anlamlı bir artış görülmüştür. Ölüm, ölümcül olmayan infarktüs ya da kafa içi kanaması olmaması açısından değerlendirildiğinde enoksaparinin üstün olduğu görülmektedir (79, 80).

Bivalirudin, doğrudan trombin inhibitörü olup, PKG uygulanan hastalarda yardımcı antitrombotik tedavi olarak incelenmiştir. HORIZONS-AMI çalışmasında; PKG uygulanan olgular, GpIIb/IIIa inhibitörü ile birlikte bivalirudin ya da heparin (ya da enoksaparin) verilenler, bunların yanında sadece GpIIb/IIIa inhibitörü verilenler olarak gruplara ayrılmışlardır. Birincil son nokta olan 30 günlük bileşik majör istenmeyen kardiyak olay ya da majör kanama bivalirudin ile anlamlı ölçüde azalmış, bu azalma majör kanama riskinde %40 azalma sayesinde gerçekleşmiştir (P <0.001). Otuz günlük bütün nedenlere bağlı mortalite %1 düşük bulunmuştur (P <0.0047), ancak akut stent trombozu daha sık gerçekleşmiştir (81). ST segment yükselmesi olmayan AKS'da PKG işlemleri sırasında GpIIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımına yönelik tasarlanmış olan ACUITY çalışmasında parçalanmamış heparin (UFH) / düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya bivalirudin + Gp IIb/IIIa inhibitörleri ile karşılaştırmalı olarak test edilmiştir. UFH / DMAH veya Gp IIb/IIIa inhibitörleri bivalirudin tedavisi ile karşılaştırıldığında kanamada anlamlı bir risk azalması sağlamış, fakat klopidogrel ile ön tedavi görmeyen hastalarda iskemik olaylar anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (82).

Fondaparinuxs, klinik kullanımda olan, tek seçici faktor-Xa inhibitörüdür. Ciltaltı uygulanmasından sonra %100 biyoyararlanımı vardır. Yarılanma ömrü 17 saat olduğundan günde bir kez verilebilir. Yüksek oranda böbrek yoluyla atılır. Kreatinin klirensi 30 mL/dakikadan az olan olgularda kullanımı kontrendikedir. OASIS-5 çalışmasında, NSTEMI-AKS tanılı yaklaşık 20.000 hasta, günde bir kez 2.5 mg ciltaltı fondaparinuxs ve günde iki kez 1 mg ciltaltı enoksaparin tedavilerini en fazla 8 gün (ortalama 5.2 güne karşı 5.4 gün) almak üzere, rastgele gruplara ayrılmıştır. Birincil etkinlik sonlanımı olan 9 gündeki ölüm, MI veya dirençli iskemi enoksaparin için; %5.7 iken fondaparinuxs için %5.8 olarak saptanmıştır. PKG planlanan grupta 9 günde, fondaparinuxs grubunda enoksaparin grubuna göre büyük kanamaların oranı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (83,84). Fondaparinuxs OASIS-6 çalışmasında, fibrinolitik ilaç tedavisi ya da PKG uygulanan ya da reperfüzyon tedavisi uygulanmayan yaklaşık 12.000 STEMI hastasında heparin ya da plasebo ile karşılaştırılmıştır (85). PKG alt grubunda, 30. günde fondaparinuxs verilen grupta ölüm ya da infarktüs yinelenmesi sıklığında %1'lik anlamlı olmayan bir artış belirlenmiştir. Kateter trombozu olaylarıyla birlikte ele alındığında, bu bulgular birincil PKG uygulanmakta olan hastalarda tek antikoagülan olarak fondaparinuxs kullanılmasını desteklememektedir. Eğer PKG uygulanan olgulara önceden fondaparinuxs tedavisi uygulanmışsa, işlem sırasında ek doz olarak UFH yapılması önerilmektedir.

AKS'de akut dönemde kullanılan diğer ilaçlar

Beta blokerler

Beta blokerler, mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı bilinen ilaç grupları arasında gelmektedir. Etki mekanizmasının temeli kalp hızını yavaşlatıcı ve kalp kasılma gücünü azaltıcı etkileri ile miyokardın oksijen tüketiminin azaltılmasıdır. Beta blokerlerin akut dönemde i.v. yolla verilmesi sonrasında göğüs ağrısında ve özellikle malign ventriküler aritmi olasılığında azalma meydana gelir. Yakın zamana kadar olgularda yaygın olarak uygulanan i.v.beta bloker tedavisinin her olguda rutin kullanımının uygun olmadığını destekleyen çalışmalar da yayımlanmıştır.

Bunlardan, en geniş hasta sayısına sahip olan COMMIT çalışmasında, infarktüs kuşkusuyla tedavi edilen yaklaşık 46.000 hastada akut dönemde i.v. metoprolol uygulanmasının, ardından hasta taburcu edilene kadar ya da 4 hafta boyunca oral yoldan metoprolol tedavisinin sürdürülmesinin olguların sağkalımı açısından plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir. Metoprolol grubunda tekrarlayan infarktüs ya da VF gelişen hasta sayısı daha düşük saptanmakla beraber, buna kardiyojenik şok olgularında anlamlı bir artışın eşlik ettiği görülmüştür (86). GUSTO-I çalışmasının retrospektif analizinde, i.v. beta bloker kullanımıyla olgularda, daha kötü mortalite ve konjestif kalp yetersizliği ile ilişkili klinik sonuçların olduğu görülmüştür (87). Bu çalışmaların desteği ışığında hipotansiyon ya da kalp yetersizliği klinik bulguları olan hastalara erken evrede i.v. beta bloker uygulanmasının kontrendike olduğu bildirilmektedir (59). AKS'de olumlu etkileri olduğu gösterilmiş olan beta blokerler arasında metoprolol, atenolol, karvedilol, timolol ve alprenolol sayılabilir. AKS'da beta bloker verilen olgularda tedavinin hedefi, istirahat kalp hızının 60/dak civarında tutulmasıdır. Ancak sistolik kan basıncının < 100mmHg olması, orta veya ağır derecede sol ventrikül yetersizliği bulguları olması, şok kliniği, 2.-3. Derecede AV blok bulunması, şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım öyküsü ve ciddi periferik damar hastalığı beta bloker tedavisi için kontrendikasyon oluşturur (88).

Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi inhibitörleri

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri Mİ sonrasında sol ventrikül sistolik işlevi bozulmuş olan hastalarda yeniden şekillenmeyi azaltma ve sağkalımı iyileştirmede yararlıdırlar. Bu yararlarını gösteren günümüze kadar birçok çalışmanın kanıtı bulunmaktadır. AIRE (ramipril ile), GISSI-3 (lisinopril ile), CONSENSUS-II (enalapril ile), SAVE (kaptopril ile), ISIS-4 (kaptopril ile), SMILE (zofenopril ile) ve

TRACE (trandolapril ile) çalışmalarının ışığında hipotansiyon gelişmediği sürece ACE inhibitörü tedavisine erken dönemde (24 saat içinde) başlanması önerilmektedir (89-95).

Anjiotensin II reseptör-1 blokerleri (ARB) günümüzde, ACE inhibitörü tedavisini öksürük nedeni ile tolere edemeyen olgulara alternatif tedavi olarak önerilmektedir. VALIANT çalışmasında Pfeffer ve ark., infarktüs sonrasında valsartanın kaptopril verilmekte olan olgularda, ek fayda sağlayıp sağlamadıkları konusunda; valsartan, kaptopril ve her iki ilacı alan grupları karşılaştırmışlardır. Sağkalım açısından kaptopril ve valsartan grupları arasında fark saptanmazken, her iki ilacın verildiği grupta ek faydanın olmadığı üstelik ilaç yan etkilerinin arttığı görülmüştür. (96). Buna karşın CHARM çalışmasının 'Ekleme yapılan alt grubu'nda ACE inhibitörüne eklenen kandesartan tedavisi ile daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (97). CHARM çalışmasının 'Alternatif alt grubu'nda ACE inhibitörünü tolere edemeyen olgulara verilen kandesartan tedavisinin, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan olguların %30'unda mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı görülmüştür (98). Tüm bu çalışma sonuçları doğrultusunda yeni tedavi kılavuzunda hastanın kan basıncı ve sol ventrikül fonksiyonu dikkate alınmaksızın ACE inhibitörü önerilmektedir (Sınıf IIa öneri, kanıt düzeyi C). Eğer olgu ACE inhibitörünü tolere edemiyorsa ARB önerilmektedir (Sınıf IIa öneri, kanıt düzeyi C). VALIANT çalışmasının sonuçları dikkate alındığında sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda önerilen ARB ise valsartan olarak bildirilmektedir (59).

Aldosteron reseptör antagonistlerinden spironolakton, sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu olan ve Newyork Kalp Yetersizliği Sınıfı (NYHA) III-IV olan hastaların tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir (99). Spironolaktonun kronik kullanımı sırasında progesteron reseptörlerine bağlanmasına bağlı bazı olgularda jinekomasti yaptığı bilinmektedir. Eplerenon ise, progesteron reseptörlerine spironolaktona nazaran 1000 kez daha az bağlanma eğilimi olan, yeni bir aldosteron antagonistidir. Kalp yetersizliği olgularındaki etkinliği EPHECUS çalışmasında kanıtlamıştır (100). Aldosteron antagonistleri MI sonrasında ACE inhibitörü ve beta bloker almakta olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan ve diyabeti veya kalp yetersizliği olan olgularda böbrek yetmezliği ve hiperkalemi gibi engel durumlar yoksa sınıf I öneri ve kanıt düzeyi B olarak tavsiye edilmektedir.

Statinler

Statinler bilindiği gibi 3 hidrosi 3 metilglutaril-CoA enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini engellerler. Bu etkilerinin yanında farmakolojik hedef etkilerinin dışında olan yandaş (pleotropik) etkileri de bulunmaktadır. Bunlar arasında antiinflamatuvar, antitrombositer, antioksidan ve antiproliferatif etkiler sayılabilir. Bu etkileri yapılan klinik çalışmalarda özellikle inflamatuvar belirteçlerde (özellikle CRP) olumlu değişikliklere neden olmaları ile gösterilmektedir. Son yıllarda yapılan gerek birincil gerekse ikincil korunma çalışmalarında, ulaşılması hedeflenen LDL kolesterol düzeyleri daha saldırgan tedavi biçimleri ile aşağı çekilmiş ve bunların klinik kanıtları gösterilmiştir. Ayrıca sadece LDL kolesterol düzeylerinin statin tedavisinde tek hedef olmaması gerekliliği bunun yanında mutlak inflamasyonun da engellenerek hedefe varılmasının, daha iyi klinik sonuçlar getireceği vurgulanmaktadır.

PROVE-IT, MIRACLE ve “A to Z” çalışmaları, günümüze kadar AKS kliniğine sahip olan olgularda yapılmış ve tedavi başlangıç zamanı, hedef kolesterol değerleri ve statin tedavisi süresi gibi konularda klinisyenlere ışık tutan çalışmalardır.

PROVE-IT çalışmasında, 4.000'in üzerinde AKS olgusu olayın başlangıcını izleyen 10 gün içinde pravastatin 40 mg/gün ve atorvastatin 80 mg/gün tedavisine randomize edilmişler. 2 yıllık takip sonrasında daha saldırgan LDL düşürücü tedavi (atorvastatin 80 mg/gün) ile tekrarlayacak iskemik nedenli olaylarda ve ölümden %16 azalma sağlanabileceği ortaya konmuştur. Çalışmanın erken dönem (birinci ay) sonunda yapılan analizinde, yoğun statin tedavisi alan grupta klinik yarar da gösterilmiştir ve bunun CRP değerlerindeki düşüş ile orantılı olarak bulunmuştur. Statin tedavisinden elde edilen bu erken dönem faydaların ilacın pleiotropik etkileri olan antiinflamatuvar, antioksidan ve antitrombotik özelliklerinden kaynaklandığı fikrini doğrulamaktadır (101).

MIRACL çalışmasında 3000'in üzerine UAP / NSTEMİ olgusu ilk 4 gün içinde atorvastatin 80 mg/gün ve plasebo grubuna randomize edilmiştir. 16 haftalık izlem sonunda karşılaşılan KV olay sıklığı (ölüm, ölümcül olmayan Mİ, resüsite edilen kardiyak arrest, kötüleşen ya da hastaneye yatış gerektiren angina) plasebo grubunda %17,4 bulunurken statin alan grupta %14,8 saptanmıştır (p:0,048) (102).

“A to Z” çalışmasında ise ST yüksekliği ya da depresyonu olan troponin değerleri yüksek olan ve GpIIb/IIIa antagonisti verilen yüksek riskli yaklaşık 4500 AKS olgusu çalışmaya alınmıştır. Olgular lipid tedavi kolunda; saldırgan statin tedavisi alan (ilk ay 40

mg/gün ardından idame 80mg/gün dozda simvastatin alanlar) ya da standart tedavi alan (plasebo ve 4 ay diyet sonrasında 20 mg/gün simvastatin alanlar) olarak 2 gruba randomize edilmişlerdir. Olgular bir yıllık izlemde KV nedenli ölüm, Mİ ve AKS nedenli hastaneye yatış açısından değerlendirilmişlerdir. İlk 4 aylık izlemde sonlanım noktaları açısından anlamlı bir fark saptanmazken, dördüncü aydan çalışmanın sonuna kadar yüksek doz simvastatin alan grupta sonlanım noktalarında %25 azalma saptanmıştır (103). MIRACL ve “A to Z” çalışmalarında 120.günde bakılan CRP değerlerinde plaseboya oranla sırasıyla %17 ve %34 oranlarında azalma sağlanmıştır. Bu noktadan hareketle iki çalışma arasındaki 4 aylık dönem sonuçlarındaki farklılığın CRP düzeylerindeki değişikliklerden de kaynaklanmış olabileceği tartışma konusudur.

PKG yapılan NSTE-AKS'li hastalarda işlem sonrasında gözlenen Mİ riskindeki azalma, statinlerin antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklanabilir. ARMYDA-ACS çalışmasında PKG yapılan NSTE-AKS olgularında işlemden 12 saat önce verilen 80 mg atorvastatin plasebo grubu ile karşılaştırıldığında; 30 günlük ölüm, Mİ ve planlanmamış revaskülarizasyon ihtiyacında belirgin azalma olduğu saptanmıştır (104).

Son tedavi kılavuzunun önerileri doğrultusunda; kontrendikasyonu bulunmayan tüm hastalarda, kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak, elden geldiğince çabuk statin tedavisi başlatılmalı ve LDL-kolesterol düzeylerinin (sınıf I öneri ve kanıt düzeyi A) 100mg/dl'nin altına inmesi hedeflenmelidir. Yüksek risk altındaki olgularda LDL-kolesterol düzeyinin daha düşük değerlere (<70mg/dl) indirilmesi üzerinde durulması gerekliliği vurgulanmaktadır (59).

Nitratlar

Nitratlar, endotelden bağımsız damar genişleticilerdir. Koroner damar genişlemesi ile hem koroner kan akımı artar hem de miyokardın oksijen ihtiyacı azalır. Venlerde genişleme olması nedeniyle miyokardın ön yükünü azaltırlar ve böylece oksijen ihtiyacı azalır. Genelde, anginası olan hastalarda dilaltı veya bukkal mukozaya uygulanacak şekilde en fazla üç kez ve beşer dakika ara ile 0,3-0,6mg nitrat uygulanabilir. Eğer bu tedaviye rağmen anginada gerileme olmazsa parenteral tedaviye geçilebilir. Semptomlar gerileyene veya sistolik kan basıncı 100 mmHg'nın altına inene kadar beşer dakikalık kontrolü takip eden aralıklarla doz arttırılabilir (105). Genel kabul en yüksek dozun (i.v.) dakikada 200 µgr olduğudur. Nitratlara aşırı duyarlılık varsa, hipotansiyonda, sağ ventrikül infarktında ve son 24 saat içinde sildenafil ya da türevlerinin alınmış olması durumlarında kullanımları

kontrendikedir. 24 saat kadar ağrısız bir dönem elde edilebildiyse, oral ya da topikal nitrat formlarına geçilmesi önerilmektedir. GISSI-3 ve ISIS-4 çalışmalarında AKS olgularında nitrat kullanımı ile olumlu klinik sonuçlar gösterilememiştir. AKS olgularında rutin nitrat tedavisinin verilmesini destekleyen klinik çalışma da bulunmamaktadır (90, 93).

İntra-aortik balon pompası (İABP)

Geniş miyokard alanının etkilendiği infarktüs olgularında, koroner perfüzyonu ileri derecede kötü olan ve/veya hemodinamisi kararsız olan olgularda kullanılmaktadır. PKG ile ya da cerrahi olarak sağalanacak revaskülarizasyon için köprü görevi görmektedir. İABP'nin kullanıldığı klinik durumlar arasında; düşük kalp debisi ve kardiyojenik şok, tedaviye dirençli göğüs ağrısı ve hemodinamik kararsızlık, dirençli ventriküler aritmiler ve dirençli pulmoner konjesyon gelmektedir.

'No-reflow' (akışsızlık) fenomeni ve önlenmesi

İnfarktan sorumlu olan koroner arterin başarılı olarak açılması sonrasında, miyokard kanlanmasının yeterli olmaması olarak tanımlanabilmektedir ve klinisyen için tedavisi zor bir komplikasyondur. Tanı kriterleri olarak; koroner anjiyografide saptanan TIMI akımının 3'ün altında olması durumu ya da TIMI akımının 3 olmasına rağmen miyokard boyanma derecesinin 0-1 olması durumu veya elektrokardiyografik olarak ST segment yükselmesinde, işlem sonrası 4 saat içinde %70'den az gerileme olması sayılabilir. Yapılan çalışmalara göre reperfüzyon tedavisi uygulanan olguların %10-40'ında görülebildiği bildirilmektedir (96-99). Günümüzde akışsızlık fenomenine neden olan olası mekanizmalar arasında; mikrovasküler yatakta infarkta neden olan aterosklerotik plaktan kendiliğinden ya da PKG sonrasında kopan küçük parçaların oluşturduğu tıkanıklık (mikroembolizasyon), akımın tekrar sağlanması sonrasında gelişen reperfüzyon hasarı, endotel işlev bozukluğu, inflamasyon ve miyokarda oluşan ödem sayılmaktadır. Akışsızlık fenomeni miyokard iskemi süresini arttırarak hayatı tehdit eden ritim bozukluğu ve hemodinamik kararsızlığa neden olabilmektedir.

Klinik olarak akışsızlık tanısı konurken TIMI akım derecesi, miyokardın opak madde ile boyanma derecesi (MBG) ve Doppler akım teli ile girişimsel olarak koroner akım hızının ölçülmesi kullanılmaktadır. ST segment yüksekliğinin gerilemesinin değerlendirilmesi, pozitron emisyonlu tomografi, kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, kontrastlı ekokardiyografi ve tek fotonlu emisyon tomografisi değerlendirmede kullanılabileceğimiz girişimsel olmayan yöntemler arasında sayılabilir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda akırsızlık fenomeni durumunda; GpIIb/IIIa inhibitörleri, adenozin, verapamil, papaverin ve nitroprussid gibi ilaçlar kullanılmıştır, ancak tedavi kılavuzlarında, geniş kapsamlı ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (59).

NSTE-AKS'de tedavi seçenekleri - Kime? Ne zaman? Hangi Tedavi?

NSTE-AKS olgularında riskin değerlendirilmesi, sonrasında seçilecek tedavi yolunun belirlenmesi ve olguların sağkalımlarının öngörülmesi için gereklidir. Tedavi planı olarak klinisyenin önünde üç farklı yol vardır. Bunlar; acil girişimsel yöntem, erken girişimsel yöntem ve ilaç tedavisi yöntemidir.

EKG'de tam anlayılamayabilecek olan sirkumfleks arter tıkanıklığı veya koroner tıkanıklığa hızla ilerleyeceği öngörülen, büyük miyokard nekrozu geliştirme sürecinin erken döneminde olan hastalara acil girişimsel tedavi uygulanmalıdır. Bu hastaların özellikleri; tedaviye dirençli anginaları olması, yoğun antianginal tedaviye karşın ≥ 2 mm olan ST depresyonu veya derin negatif T dalgalarının olduğu tekrarlayan angina olması, kalp yetersizliği veya hemodinamik kararsızlık belirtilerinin olması, yaşamı tehdit edici aritmilerin (ventriküler taşikardi ve ventrikül fibrilasyonu) olmasıdır. Bu olgularda; beta bloker, nitrat, aspirin, klopidogrel, antikoagülan, morfin gibi antiiskemik ve antianginal tedavilere ek olarak GpIIb/IIIa antagonistlerinin de girişime kadar kullanılabilceği önerilmektedir (32).

Erken girişimsel tedavi kolundaki olgulara, başvurudan sonraki 72 saat içinde koroner anjiyografi yapılması önerilmektedir. Bu gruptaki hastaların özellikleri arasında; troponin değerlerinde artış olması, 0,5mm veya daha fazla dinamik ST veya T dalgası değişikliklerinin olması (semptomatik veya sessiz), diyabetik olma, glomerüler filtrasyon hızının vücut yüzey alanına göre <60 ml/dak olması, sol ventrikül EF'nun ≤ 40 'a düşmesi, Mİ sonrasında erken angina olması, son altı ay içinde PKG öyküsü bulunması, önceden KABG operasyonu öyküsü bulunması ve hastanın GRACE risk skoruna göre orta veya yüksek risk grubunda bulunmasıdır (32).

İlaç tedavisi (girişimsel olmayan) yöntemi seçilebilecek olgular ise tahmin edilebileceği gibi, düşük riskli grup olup; göğüs ağrısında tekrarlama olmayanlar, kalp yetersizliği bulgusu olmayanlar, iskemik EKG bulgusu gelişmeyen ve nekroz biyobelirteçlerinde artış gözlenmeyen (12 saatlik izlemde) hastalardan oluşur. Bu olgulara taburculuk öncesinde stres testi yapıp değerlendirme yapılabileceği bildirilmektedir (32).

Cerrahi tedavi seçeneği

Akut dönemde, KABG cerrahisi gerekli olan durumlar; başarısız PKG sonrası, PKG ile giderilemeyecek özellikle koroner lezyonların olması, PKG'den sonra tedaviye dirençli olan semptomların devam etmesi ve şok tablosu gelmektedir. Ayrıca kardiyojenik şok tablosuna neden olan mekanik komplikasyonların (papiller adele yırtılması sonrası gelişen akut ciddi mitral yetersizliği, serbest duvar yırtılması ya da ventrikül septumunun yırtılması) gelişmesi acil cerrahi tedavi gerektiren durumlar içinde sayılabilir.

AKS nedenli kardiyojenik şok

Kardiyojenik şok; kalbin doku perfüzyonunu sağlamaya yetecek düzeyde fonksiyon göremediği, akut veya kronik olarak gelişen, en sık olarak akut MI sonrasında izlenen ölümcül bir komplikasyondur. Kardiyojenik şok, akut MI geçiren olguların hastane içi mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. SHOCK çalışmasında, bu tablonun mortalitesi %50-80 olarak bildirilmiştir (106). Kardiyojenik şok klinik olarak; azalmış kardiyak debiyle beraber, yeterli intravasküler volüm varlığında, doku hipoksisi kanıtlarının bulunması şeklinde tanımlanabilir. Objektif olarak değerlendirilebilmek için kullanılan hemodinamik parametreler; uzamış hipotansiyon (en az 30 dakika süreyle sistolik kan basıncının <90 mmHg seyretmesi), yüksek pulmoner kapiller saplama basıncı (>15mmHg) varlığında azalmış kardiyak indeks ($CI < 2,2 \text{ L/dak/m}^2$) olarak belirlenmiştir.

Dolaşımsal şok, yatak başında hipotansiyon ve azalmış doku perfüzyon bulgularının ile tanımlanabilir. Doku perfüzyon bozukluğunun göstergeleri arasında; oligüri, bilinç bulanıklığı, soğuk ve soluk ekstremiteler, filiform nabız sıralanabilir. Kardiyojenik şok diyebilmek için; hipovolemi, hipoksi ve asidoz gibi faktörleri dışlamak veya düzeltmek, sonrasında da miyokard disfonksiyonu göstermek gerekir. MI geçiren hastaların %5-10'unda kardiyojenik şok görülmektedir. The Worcester Heart Attack çalışmasında kardiyojenik şok insidansı %7,5 bildirilmiştir (107). Bu insidans 1975'den 1988'e kadar aynı kalmıştır. GUSTO-1 çalışmasında kardiyojenik şok insidansı (%7,2) diğer çok merkezli trombolitik uygulama çalışmalarının sonuçları ile benzer bulunmuştur (108).

Akut MI seyrinde kardiyojenik şokun olası nedenleri;

- Pompa yetmezliği (geniş infarktüs, daha önceden sol ventrikül işlev bozukluğu olanlarda yaygın olmayan MI, infarktüsün yayılması, tekrarlayan infarktüs)
- Mekanik komplikasyonlar (papiller kas yırtılmasına bağlı akut mitral yetmezliği, ventriküler septumun yırtılması, serbest duvar yırtılması, perikardial tamponad)
- Sağ ventrikül infarktüsü.

Tedavi en kısa sürede reperfüzyonun sağlanmasıdır ki, öncelikle PKG düşünülmelidir. PKG mümkün değilse, trombolitik tedavi ve İABP desteği sağlanmalıdır. Reperfüzyon tedavisi sırasında, olguların girişimsel yöntemlerle kan basıncı, akciğer saptama basıncı ve santral ven basınç değerleri yakından izlenmelidir. Sıvı tedavisi ve pozitif inotropik desteğin bu değişkenlere göre ayarlanması gerekmektedir. Eğer ventriküler septum yırtılması ya da papiller kas yırtılmasına bağlı gelişen akut ciddi mitral yetmezliği söz konusu ise, olguya İABP takılmalı, vazodilatör ve diüretik tedavi acil cerrahi tedaviye kadar köprü olarak kullanılmalıdır. Söz konusu neden serbest duvar yırtılması ise olgu acil olarak cerrahi girişim için nakil edilmelidir.

BÖLÜM II

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Etik Kurul Onayı

Araştırmaya başlanılmadan önce, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Araştırma Etik Kurulu'na 16/09/2010 tarihinde başvuruda bulunulmuş ve 15/10 2010 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır (10-10/3 sayılı karar numarası)

2.2. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma, EÜTF Kardiyoloji Kliniği'nde Haziran 2007 ve Aralık 2008 arasında Akut Koroner Sendrom tanısı ile yatırılan olguların hasta dosya bilgileri ve EÜTF Kardiyoloji Polikliniği elektronik veri kayıt sistemi bilgileri kullanılarak ve yeterli takip verisi olmayan hastaların telefonla aranarak değerlendirildiği retrospektif tarama özelliğinde planlanmış bir araştırmadır.

2.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, 15/10/2010 ile 15/02/2011 tarihleri arasında EÜTF Kardiyoloji Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir.

2.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklem

EÜTF Kardiyoloji Kliniği'nde Haziran 2007 ve Aralık 2008 arasında Akut Koroner Sendrom (kararsız angina pectoris, ST segment elevasyonu olmayan Mİ ve ST segment elevasyonu olan Mİ) tanısı ile yatırılmış tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Akut koroner sendrom olgularına; taburculuk epikrizlerinde ICD-10 sistemine göre tanı kodu olarak; I20.0 (stabil olmayan angina), I21 (akut Mİ), I22 (tekrarlayan Mİ), I23 (akut Mİ sonrası komplikasyonlar) girilenler alınmıştır. Ayrıca eksik kodlanabilen tanıları gözardı etmemek için I25 (aterosklerotik KV hastalık) kodu bulunan epikrizler taranarak klinik, EKG ve laboratuvar sonuçlarına göre olgularda AKS kliniği olup olmadığı değerlendirilmiştir. Epikriz bilgilerinde bulunan, AKS tanısını doğrulamak için, 2007 yılında yayımlanan Evrensel Miyokard İnfarktüsünü Tanımlama Kılavuzuna (24) göre belirlenen kriterler kullanılmıştır.

Bu dönemde EÜTF Hastanesi elektronik veri kayıt sisteminden kardiyoloji kliniğine AKS tanısı ile 985 hastanın yatırıldığı saptanmıştır. Bu 985 hastanın EÜTF'de yattığı döneme ait arşiv kayıtlarına ulaşılarak elde edilen bilgilerle sırasıyla tüm olgulara olgu rapor formları doldurulmuştur. Mortalite değerlendirmesi yapılabilmesi için de EÜTF Kardiyoloji Polikliniği elektronik veri kayıt sisteminden olguların günümüze en yakın tarihte yapılmış olan hastane kayıt bilgileri olgu rapor formuna işlenmiştir. Elektronik kayıt sisteminde taburculuk sonrasında hiçbir kayıdı olmayan ya da olgunun taburculuğunu takip eden iki yıllık dönemde kaydı olmayanların son durumlarının öğrenilebilmesi için hastalar telefonla aranmışlardır. Çalışma popülasyonu olarak belirlenen 985 olgudan 84'üne, kayıtlı olan (gerek elektronik kayıt sisteminde gerekse olgunun yatışında dosyasına kaydedilmiş olan) telefon numaralarından günün farklı saatlerinde ve en az 2 farklı günde aranmalarına rağmen ulaşılamamıştır. Bu nedenle, bu 84 olgu analize dahil edilmemiştir. Geriye kalan 901 olgu üzerinden değerlendirme ve istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir.

2.5. Veri Toplama Yöntemi

EÜTF Kardiyoloji Kliniği'nde Haziran 2007 ve Aralık 2008 arasında AKS tanısı ile yatırılan olguların, hasta dosyalarından edinilen veriler ışığında semptom, fizik bakı, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının, olguların hem hastane-içi dönemde hem de izlemlerinde uzun dönemde mortaliteye etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Olguların hastane arşivinden edinilen dosya kayıtlarından; başvuru semptomları, KAH risk faktörleri ve eşlik eden hastalıkları, fizik bakı bulguları, ilaç kullanım öyküleri, başvuru EKG bulguları, yapılmış olan laboratuvar incelemeleri (böbrek fonksiyon testleri, hemogram, kardiyak enzimleri, yapılmışsa tiroid fonksiyon testleri, CRP, HbA1C değerleri), olgulara yapılmış olan işlemler ve zamanlamaları (ekokardiyografi, koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişim, trombolitik tedavi, stres testi, KABG...vs) olgu rapor formlarına kayıt edilmiştir. Olgularda hastane içi dönemde gelişmiş komplikasyonlar (kalp yetmezliği, şok, aritmi, infeksiyon, ölüm, kanama, serebrovasküler olay), hastaların yatış öncesi kullanmakta oldukları ilaç grupları, hastaneye yatış ile başlanmış olan ilaç tedavisi ve taburculuk sırasında verilmiş olan tedavi dosya bilgilerinden elde edilerek olgu rapor formlarına kayıt edilmiştir. Taburculuk sonrası uzun dönem sağkalım verilerini elde edebilmek amacıyla hastane kayıt sisteminde hastaneye en son yapılan kayıtlarının tarihi ile son başvuruya ait bilgiler kayıt edilmiştir. Bu kayıt sisteminden yeterli veriye

ulaşılamayan ya da bir daha hastanemize başvurusu olmayan olgular telefonla aranarak son durumları sorgulanmış ve elde edilen bilgiler olgu rapor formlarına eklenmiştir.

Çalışmanın sonlanım noktalarını, hastane içi ve uzun dönem takipteki ölümler oluşturmaktadır. Hastane içi ölümler, kardiyovasküler ve kalp dışı nedenli olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastane içi kardiyovasküler ölüm nedenlerini, kardiyojenik şok, akciğer ödemi, kardiyak arrest, ventriküler fibrilasyon, serebrovasküler olay ve pulmoner emboli oluşturmaktaarken, kalp dışı ölüm nedenlerini kanama, infeksiyon ve diğer nedenler oluşturmaktadır. Uzun dönemde kardiyovasküler nedenli ölümler arasında; ani kardiyak lm, KABG sonrası erken dönem pompa yetersizliği, Mİ, KKY, mezenter iskemisi ve serebrovasküler olay gelmektearken, kalp dışı ölüm nedenlerini, böbrek yetmezliği, infeksiyonlar, KOAH, maligniteler ve diğer nedenler oluşturmaktadır.

2.6. Bulguların Değerlendirilmesi

İstatiksel analiz SPSS 15,0 programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde, süreksiz değişkenler içinse yüzde olarak ifade edilmiştir. Grup ortalamalarını karşılaştırmak için varyans analizi, yüzdelerini karşılaştırmak için ki-kare testi kullanılmıştır. Hastane içi KV olay gelişimi, mortalite ve izlemde mortalite belirleyicilerini saptamak için yapılan korelasyon analizlerinde Spearman (ρ) testi uygulanmıştır. Hastane içi mortalite logistik regresyon analizi ile, izlemdeki mortalite Cox-regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Beta bloker, statin ve ACE inhibitörü/ARB kullanımının sağkalıma etkisini değerlendirmek için Kaplan-Meier eğrileri çizilmiştir. $p \leq 0,05$ olasılık değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

2.7. Araştırma Süreci ve Bütçe

Araştırmanın tasarımı, Eyll 2010'da sorumlu araştırıcılar tarafından planlanmıştır. EUTF Araştırma Etik Kurulunun 15/10/2010 tarihli onayını takiben, çalışma için olgu kayıtları, etik kurulu tarafından onanmış olan olgu rapor formlarına kayıt edilmeye başlanmıştır. Yaklaşık 3 aylık veri toplama sürecini sonrasında, olgu rapor formlarındaki bilgiler Microsoft Excel 2003 programı kullanılarak elektronik kayıt sistemine aktarılmıştır. Sonrasında olguların elde edilmiş verilerden, daha önceden bilimsel makaleler göz önünde bulundurulacak belirlenmiş olan parametrelerin 24 aylık dönemde sağkalım ile ilişkisinin

değerlendirmesi için SPSS 15.0 bilgisayar programı ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Elde edilen veriler yorumlanarak Ocak-Şubat 2011’de tez yazılmıştır. Araştırma retrospektif bir değerlendirme olduğu için ilave bir bütçe gereksinimi olmamıştır. Diğer tüm giderler (telefon, kırtasiye vb) ise araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

BÖLÜM III

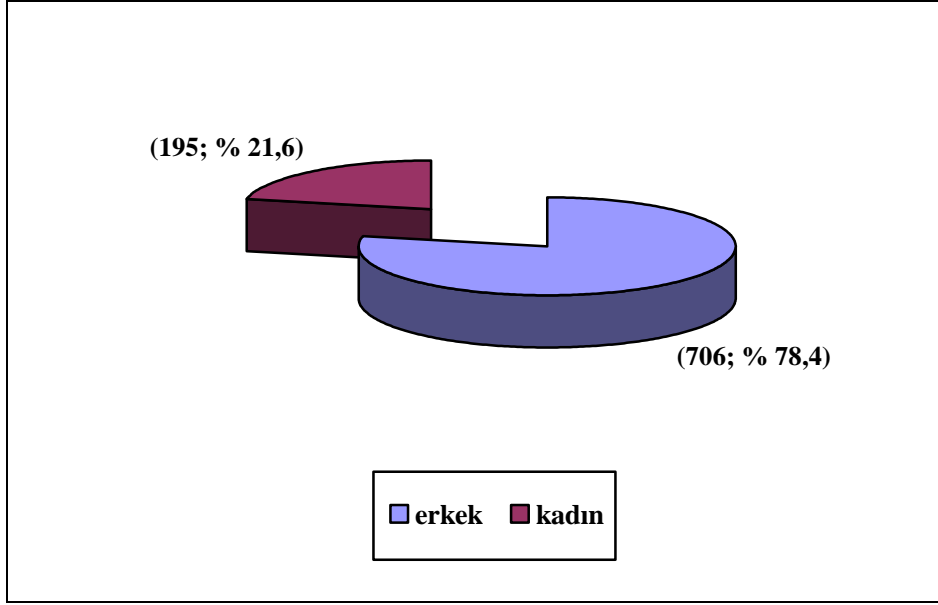
3.1. BULGULAR

Çalışmaya, EÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Haziran 2007 ile Aralık 2008 arasında AKS tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 985 olgu arşiv bilgilerinden belirlenerek, ardışık olarak anılmıştır. Yatış tanılarına bakıldığında, 369 (%37) olgunun UAP, 236 (%24) olgunun NSTEMİ ve 380 (%39) olgunun ise STEMİ tanısı ile izlendiği saptanmıştır. İzlem verilerine gerek hastane elektronik veri kayıt sistemi gerekse dosyada kayıtlı telefon numaralarından ulaşılamayan 84 olgu (30 UAP, 30 NSTEMİ ve 24 STEMİ tanılı) veri yetersizliği nedeniyle analize dahil edilmemişlerdir. Bu olguların çıkarılması ile geriye kalan ve mortalite verilerine ulaşılmış toplam 901 (%91,5) üzerinden istatistiksel değerlendirme tamamlanmıştır. Çalışma popülasyonun yaş ortalaması $60\pm 12,15$ olup olguların 195 (%21,6) kadın ve 706'sı (%78,4) erkektir (Şekil-1). İstatistiksel değerlendirmeye alınan hastaların tanılarına göre dağılımlarına gelince; UAP 339 (%38) olgu, NSTEMİ 206 (%23) olgu ve STEMİ 356 (%39) olgu şeklindedir.

3.1. Semptomlar

Hastaların başvuru semptomları Tablo-1'de özetlenmiştir. Ana başvuru semptomunun AKS olgularında göğüs ağrısı olduğu ve bu semptomun olguların %97'sinde bulunduğu saptanmıştır. Göğüs ağrısından sonra en sık izlenen semptom %27,85 oranıyla terleme olarak belirlenmiştir.

| <i>Başvuru Semptomları</i> | <i>% (n)</i> |
|------------------------------|---------------|
| <i>Göğüs ağrısı</i> | % 97,4 (878) |
| <i>Nefes darlığı</i> | % 7,32 (66) |
| <i>Çarpıntı</i> | % 2,77 (25) |
| <i>Bulantı ve/veya kusma</i> | % 7,54 (68) |
| <i>Terleme</i> | % 27,85 (257) |
| <i>Senkop</i> | % 2,11 (19) |
| <i>Presenkop</i> | % 0,22 (2) |
| <i>Bilinç bozukluğu</i> | % 0,11 (1) |



Şekil 1. Olguların cinsiyet dağılımları

3.2. Kardiyovasküler risk faktörleri ve eşlik eden hastalık öyküsü

Olguların KV hastalık ve risk faktörleri açısından özellikleri Tablo-2'de özetlenmiştir. NSTEMİ grubunda diyabetli olguların; NSTEMİ ve UAP grubunda ise hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite risk faktörüne sahip ve daha önceden KV hastalık öyküsü olan olguların daha yüksek oranda buldukları saptanmıştır. Sigara kullanım öyküsünün STEMİ grubunda daha fazla olduğu görülmüştür.

Tanı gruplarına eşlik eden hastalıklar Tablo 3 'de özetlenmiştir. Genel oranlara bakıldığında, NSTEMİ ve UAP'li hastalarda eşlik eden hastalıkların sıklığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Malignite, kanama öyküsü ve böbrek yetmezliği STEMİ ve NSTEMİ olgularında daha yüksek oranda bulunurken, tiroid hastalığı öyküsü ve KOAH, UAP'li olgularda daha yüksek oranlarda saptanmıştır.

| Özellik | STEMİ (356) n, (%) | NSTEMİ (206) (n, %) | UAP (339) (n, %) |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <i>Diyabetes Mellitus</i> | 96 (27) | 73 (35,4) | 90 (26,5) |
| <i>Hipertansiyon</i> | 152 (42,7) | 132 (64,1) | 229 (67,6) |
| <i>Hiperlipidemi</i> | 151 (42,4) | 109 (52,9) | 199 (58,7) |
| <i>Obezite</i> | 137 (38,5) | 92 (44,7) | 151 (44,5) |
| <i>Sigara kullanım öyküsü</i> | 259 (72,7) | 126, (61,2) | 190 (56) |
| <i>Aile öyküsü</i> | 127 (35,7) | 77 (37,4) | 144 (42,5) |
| <i>Alkol</i> | 49 (13,8) | 29 (14,1) | 46 (13,6) |
| <i>KVH öyküsü (toplam)</i> | 89 (25) | 98 (47,6) | 177 (52,2) |
| <i>Mİ öyküsü</i> | 44 (12,4) | 47 (22,8) | 80 (23,6) |
| <i>KKY öyküsü</i> | 3 (0,8) | 2 (1) | 5 (1,5) |
| <i>Koroner Anjiyografi öyküsü</i> | 51 (14,3) | 74 (35,9) | 151 (44,5) |
| <i>KABG öyküsü</i> | 16 (4,5) | 40 (19,4) | 61 (18) |
| <i>PKG öyküsü</i> | 32 (9) | 25 (12,1) | 73 (21,5) |
| <i>Kapak cerrahisi öyküsü</i> | 0 | 1 (0,5) | 2 (0,6) |
| <i>Periferik arter hast. öyküsü</i> | 6, (1,7) | 4 (1,9) | 8 (2,4) |
| <i>Atrial fibrilasyon öyküsü</i> | 1, (0,3) | 5 (2,4) | 1 (0,3) |
| <i>Serebrovasküler olay öyküsü</i> | 14, (3,9) | 13 (6,3) | 17 (5) |
| <i>KPM/İCD imp. Öyküsü</i> | 1, (0,3) | 1 (0,5) | 3 (0,9) |

STEMİ: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; NSTEMİ: ST yükselmez miyokard infarktüsü; UAP: kararsız anjina pektoris; KVH: kardiyovasküler hastalık, Mİ: miyokard infarktüsü, KKY: konjestif kalp yetersizliği, KABG: koroner arter baypas greft, PKG: perkütan koroner girişim, KPM: kalıcı kalp pili, İCD: implante edilebilen defibrilatör

| Özellik | STEMİ (356) n, (%) | NSTEMİ (206) (n, %) | UAP (339) (n, %) |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <i>Yandaş hastalık (toplam)</i> | 85 (23,9) | 69 (33,5) | 110 (32,4) |
| <i>Malignite</i> | 14 (3,9) | 9 (4,4) | 12 (3,5) |
| <i>Tiroid hastalığı</i> | 7 (2) | 6 (2,9) | 27 (8) |
| <i>Böbrek yetmezliği</i> | 38 (10,7) | 33 (16) | 28 (8,3) |
| <i>KOAH</i> | 11 (3,1) | 10 (4,9) | 20 (5,9) |
| <i>Kanama öyküsü</i> | 19 (5,3) | 9 (4,4) | 9 (2,7) |
| <i>Kanama diyatezi</i> | 0 | 0 | 1 (0,3) |
| <i>Trombofili</i> | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| <i>Bağ doku hastalığı</i> | 3 (0,8) | 2 (1) | 3 (0,9) |
| <i>Diğer hastalıklar</i> | 27 (7,6) | 20 (9,7) | 41(12,1) |

STEMİ: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; NSTEMİ: ST yükselmez miyokard infarktüsü; UAP: kararsız anjina pektoris KOAH:kronik obstrüktif akciğer hastalığı

3.3. Olguların hastane yatışı öncesinde kullandıkları ilaç grupları

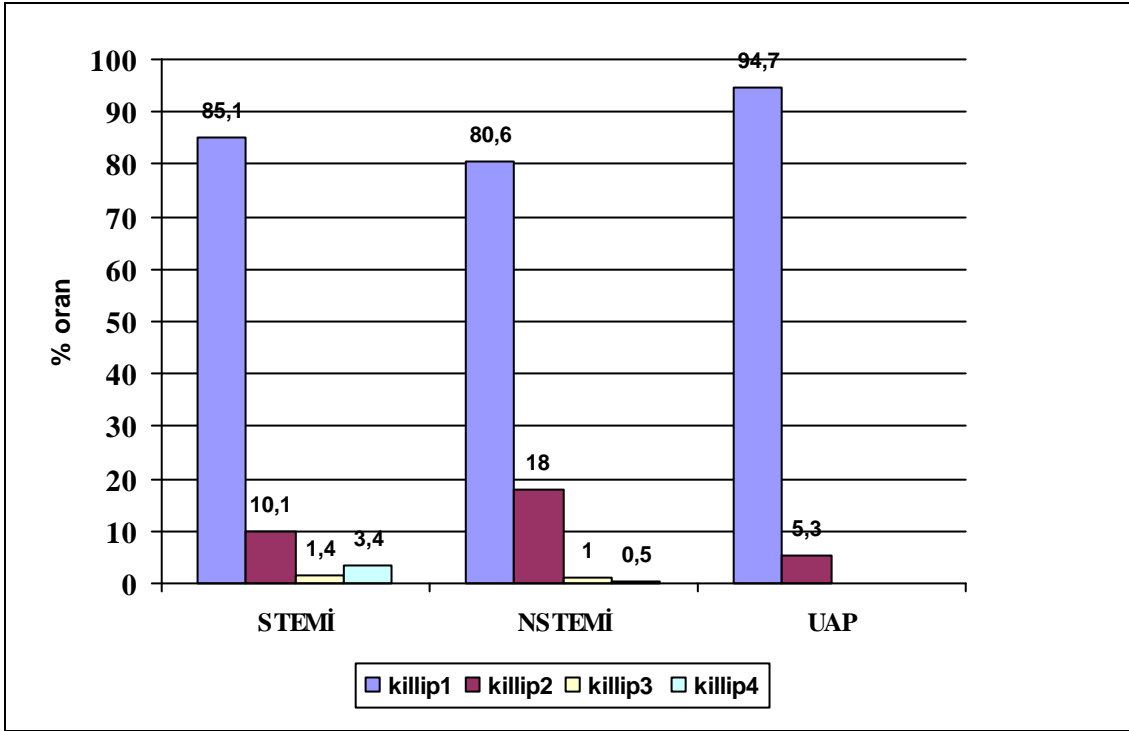
Olguların, hastaneye yatış öncesinde kullandığı ilaç grupları Tablo-4'de özetlenmiştir. Aspirin kullanımı öyküsü, NSTEMİ ve UAP olgularında daha yüksek oranlarda görülürken, klopidogrel kullanım öyküsü UAP grubunda daha yüksek oranda saptanmıştır. Tanı grupları arasında beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, ACE inhibitörü, ARB, diüretik, statin, fibrat ve nitrat grubu ilaçların hastane yatışı öncesinde kullanım oranları, UAP'li olgularda en yüksek oranda saptanırken, STEMI olgularında ise en düşük oranlar kaydedilmiştir (Tablo-4).

| Özellik | STEMİ (356) n, (%) | NSTEMİ (206) (n, %) | UAP (339) (n, %) |
|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <i>Asetilsalisilik asit</i> | 79 (22,2) | 83 (40,3) | 181(53,4) |
| <i>Klopidogrel</i> | 17 (4,8) | 9 (4,4) | 38 (11,2) |
| <i>Diğer antiagreganlar</i> | 1 (0,3) | 5 (2,4) | 5 (1,5) |
| <i>Warfarin</i> | 0 | 5 (2,4) | 6 (1,8) |
| <i>Beta bloker</i> | 57 (16) | 45 (21,8) | 155 (45,7) |
| <i>KKB</i> | 29 (8,1) | 28 (13,6) | 54 (15,9) |
| <i>ACE inhibitörü</i> | 42 (11,8) | 53 (25,7) | 100 (29,5) |
| <i>ARB</i> | 21 (5,9) | 28 (13,6) | 79 (23,3) |
| <i>Diüretik</i> | 33 (9,3) | 46 (22,3) | 117 (34,5) |
| <i>Digital</i> | 2 (0,6) | 4 (1,9) | 8 (2,4) |
| <i>Statin</i> | 37 (10,4) | 34 (16,5) | 93 (27,4) |
| <i>Fibrat</i> | 2 (0,6) | 1 (0,5) | 11 (3,2) |
| <i>Niasin</i> | 0 | 0 | 0 |
| <i>Ezetimib</i> | 0 | 1 (0,5) | 1 (0,3) |
| <i>Antiaritmik</i> | 4 (1,1) | 1 (0,5) | 3 (0,9) |
| <i>Nitrat</i> | 34 (9,6) | 37 (18) | 113 (33,3) |
| <i>Oral antidiyabetik</i> | 42 (11,8) | 39 (18,9) | 65 (19,2) |
| <i>İnsülin</i> | 16 (4,5) | 19 (9,2) | 16 (4,7) |
| <i>PPI</i> | 11 (3,1) | 13 (6,3) | 33 (9,7) |
| <i>Diğer</i> | 32 (9) | 33 (16) | 92 (27,1) |

STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü; UAP: kararsız anjina pectoris; ACE : Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiotensin I reseptör blokeri, PPI: proton pompa inhibitörü, KKB: kalsiyum kanal bloker

3.4. Klinik ve laboratuvar özellikler

Klinik ve laboratuvar özelliklerine göre tanı alt gruplarının değerlendirilmesi ve gruplar arasındaki karşılaştırma Tablo-5'de özetlenmiştir. NSTEMI-AKS (NSTEMI ve UAP) grubunun ortalama yaşının daha yüksek olduğu görülmüştür. Anjina süresinin STEMI olgularında en uzun, UAP'li olgularda en kısa olduğu izlenmiş ve gruplar arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Killip sınıfının, MI'li olgularda UAP grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Killip sınıfı III ve IV olan UAP tanılı olgu saptanmamıştır (Şekil-2). Sistolik kan basıncı (SKB) değerleri, STEMI grubunda diğer gruplara oranla daha düşük izlenmiştir. Ekokardiyografi ile hesaplanmış olan sol ventrikül EF değerlerinin ise UAP grubundan STEMI grubuna doğru, giderek azalma eğiliminde olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı çıktığı görülmüştür (Tablo-5).



Şekil 2. Olguların Killip Sınıflarına göre dağılımları

Kalp hızı gruplar arasında değerlendirildiğinde, Mİ tanısı almış (NSTEMİ veya STEMİ) gruplarda, UAP'li olgulara oranla daha yüksek saptanmıştır (Tablo-5). Serum kreatinin değerleri UAP grubunda daha düşük saptanırken, lökosit ve trombosit değerlerinin STEMİ olgularında diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır. Toplam kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid (TG) değerlerine bakıldığında gruplar arasında fark olmadığı izlenirken, “post-hoc” analizlerde LDL ortalama değerlerinin NSTEMİ olgularında, STEMİ olgularına göre daha düşük olduğu görülmüştür. Hastaneye yatış kan şekeri açısından değerlendirildiğinde, sadece STEMİ grubunun ortalama değerinin, UAP grubuna göre anlamlılık gösteren daha yüksek değerlere ulaştığı görülmüştür. Açlık kan şekeri değerleri Mİ'lı gruplarda, UAP grubuna oranla daha yüksek saptanmıştır. Yatış kreatinin kina (CK), CK-MB ve troponin değerleri ile olguların hastane içi izleminde ölçülen en yüksek kardiyak enzim ve troponin değerleri UAP grubunda en düşük, STEMİ grubunda en yüksek saptanırken, tüm gruplar arasında da istatistiksel olarak farkın olduğu belirlenmiştir. Olguların 120'sinde dosya kayıtlarında TSH, 203'ünde ise HbA1C ve 82'sinde ise CRP değerlerinin ölçüldüğü görülmüştür. Tanı alt grupları arasında gerek TSH gerekse HbA1C düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. CRP düzeyleri için ise tanı grupları arasında p değeri istatistiksel anlamlılık değerine ulaşırken (p:0,034), “post-hoc” analizlerde, bunun UAP ve NSTEMİ grupları arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir (Tablo 5).

| Tablo 5. Alt grupların klinik ve laboratuvar özellikleri | | | | | |
|---|------------------------|---------------------------|--------------------------|----------|--|
| | UAP Ort. ±SS | NSTEMİ Ort. ±SS | STEMİ Ort. ±SS | p | p (gruplar arası) |
| Yaş (yıl) | 61,98±11,84 | 62,42±11,64 | 57,53±12,23 | 0,0001 | I ve II (p:0,673) I ve III (p:0,0001) II ve III (p:0,0001) |
| Anjina süresi (saat) | 0,71±0,90 | 3,04±6,96 | 6,44±11,32 | 0,0001 | I ve II (p:0,001) I ve III (p:0,0001) II ve III (p:0,0001) |
| Killip sınıfı (yatış sırasında) | 1,05±0,22 | 1,21±0,47 | 1,23±0,64 | 0,0001 | I ve II (p:0,0001) I ve III (p:0,0001) II ve III (p:0,690) |
| SKB(mmHg) | 136,20±22,81 | 134,59±23,42 | 129,38±25,76 | 0,001 | I ve II (p:0,449) I ve III (p:0,0001) II ve III (p:0,014) |
| DKB(mmHg) | 77,91±13,01 | 78,28±12,99 | 77,6±15,89 | 0,858 | I ve II (p:0,766) I ve III (p:0,774) II ve III (p:0,583) |
| Kalp hızı (dakika) | 75,61±13,85 | 80,47±16,78 | 78,85±16,90 | 0,001 | I ve II (p:0,001) I ve III (p:0,007) II ve III (p:0,244) |
| LVEF-EKO (%) | 51,38±10,38 | 45,90±10,54 | 43,15±9,46 | 0,0001 | I ve II (p:0,0001) I ve III (p:0,0001) II ve III (p:0,006) |
| Yatış kreatinin (mg/dl) | 1,00±0,3 | 1,17±0,89 | 1,10±0,59 | 0,004 | I ve II (p:0,002) I ve III (p:0,026) II ve III (p:0,205) |

| | | | | | |
|--|-----------------|----------------------|------------------|--------|---|
| Yatış WBC (x10 ³ /mm ³) | 8021,98±2441,38 | 10210,73±3317,2 4 | 11614,50±3762,12 | 0,0001 | I ve II (p:0,0001) I ve III (p:0,0001) II ve III (p:0,0001) |
| Hb (g/dl) | 13,57±1,74 | 13,71±1,83 | 13,98±1,79 | 0,01 | I ve II (p:0,355) I ve III (p:0,003) II ve III (p:0,093) |
| Htc (%) | 41,01±4,63 | 41,53±4,91 | 41,83±4,66 | 0,069 | I ve II (p:0,208) I ve III (p:0,022) II ve III (p:0,469) |
| Trombosit (x10 ³ /mm ³) | 232,16±64,58 | 233,72±66,71 | 248,87±80,81 | 0,04 | I ve II (p:0,805) I ve III (p:0,002) II ve III (p:0,016) |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 190,99±55,05 | 183,30±40,75 | 189,76±45,48 | 0,184 | I ve II (p:0,076) I ve III (p:0,74) II ve III (p:0,135) |
| LDL (mg/dl) | 113,09±37,57 | 108,61±33,72 | 116,27±38,53 | 0,071 | I ve II (p:0,179) I ve III (p:0,273) II ve III (p:0,022) |
| HDL (mg/dl) | 41,88±11,67 | 41,43±11,29 | 41,46±11,22 | 0,859 | I ve II (p:0,652) I ve III (p:0,629) II ve III (p:0,975) |
| TG (mg/dl) | 186,63±161,39 | 172,64±88,90 | 173,78±127,88 | 0,37 | I ve II (p:0,245) I ve III (p:0,219) II ve III (p:0,924) |
| Yatış kan şekeri (mg/dl) | 154,20±65,26 | 164,90±71,72 | 177,01±88,1 | 0,015 | I ve II (p:0,242) I ve III (p:0,004) II ve III (p:0,132) |
| Açlık kan şekeri (mg/dl) | 112,22±44,60 | 127,24±68,66 | 125,90±54,22 | 0,003 | I ve II (p:0,006) I ve III (p:0,03) II ve III (p:0,806) |
| Yatış CK (U/L) | 113,71±127,22 | 367,71±492,93 | 631,19±1750,55 | 0,0001 | I ve II (p:0,020) I ve III (p:0,0001) II ve III (p:0,011) |
| En yüksek CK (U/L) | 133,43±144,16 | 791,34±847,65 | 1898,25±2785,80 | 0,0001 | I ve II (p:0,0001) I ve III (p:0,0001) II ve III (p:0,0001) |
| Yatış CKMB (U/L) | 17,51±8,90 | 46,17±45,89 | 75,22±129,38 | 0,0001 | I ve II (p:0,0001) I ve III (p:0,0001) II ve III (p:0,0001) |
| En yüksek CKMB (U/L) | 21,47±10,04 | 97,15±91,01 | 186,81±159,13 | 0,0001 | I ve II (p:0,0001) I ve III (p:0,0001) II ve III (p:0,0001) |
| YatışTroponin T (ng/ml) | 0,09±0,49 | 0,58±0,96 | 1,3±3,10 | 0,0001 | I ve II (p:0,012) I ve III (p:0,0001) II ve III (p:0,0001) |
| En yük. Troponin T (ng/ml) | 0,16±0,54 | 2,44±3,16 | 5,93±5,70 | 0,0001 | I ve II (p:0,0001) I ve III (p:0,0001) II ve III (p:0,0001) |
| TSH (µIU/mL) | 2,29±2,40 | 2,13±2,20 | 1,86±2,45 | 0,717 | I ve II (p:0,762) I ve III (p:0,417) II ve III (p:0,633) |
| HBA1c (%) | 7,2±1,78 | 7,23±2,44 | 7,25±2,22 | 0,989 | I ve II (p:0,935) I ve III (p:0,882) II ve III (p:0,957) |
| CRP (mg/dl) | 0,69±1,53 | 4,84±9,75 | 2,99±3,53 | 0,034 | I ve II (p:0,010) I ve III (p:0,105) II ve III (p:0,230) |
| STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü; UAP: kararlı anjina pectoris, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Hb: hemoglobin, Htc: hematokrit, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: trigliserit, CK: kreatin fosfokinaz, CKMB: kreatin fosfokinaz-MB, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, CRP: C-reaktif protein | | | | | |

3.5. EKG bulguları

Tüm gruplarda EKG'de egemen ritmin sinüs ritmi olduğu gözlenirken, atriyoventriküler (AV) blok belirgin çoğunlukla STEMI olgularında, atriyal fibrilasyon ise çoğunlukla NSTEMI ve UAP tanısı almış olan olgularda saptandı. Q dalgasının bulunuşu ve yeni gelişen sağ dal bloğu (RBBB), STEMI olgularında daha fazla saptanırken; ST çökmesi ve T dalga değişiklikleri NSTEMI ve UAP tanı gruplarında daha fazla saptandı (Tablo 6).

| Tablo 6 . Tanı gruplarının başvuru EKG bulguları | | | |
|---|--------------------|--------------------|-----------------|
| | STEMİ (n,%) | NSTEMİ(n,%) | UAP(n,%) |
| Patolojik EKG bulgusu | 355 (99,7) | 197 (95,6) | 275 (81,1) |
| Sinüs ritmi | 341(95,8) | 190 (92,2) | 324 (95,6) |
| Kalp hızı (ort./dak) | 75,61 | 80,47 | 78,85 |
| Yeni LBBB | 1 (0,3) | 1 (0,5) | 1 (0,3) |
| Yeni RBBB | 9 (2,5) | 0 | 1 (0,9) |
| ST yükselmesi | 330 (92,7) | 15 (7,3) | 12 (3,5) |
| ST depresyonu | 8 (2,2) | 92 (44,7) | 79 (22,4) |
| T inversiyonu | 43(12,1) | 94 (45,6) | 155 (45,7) |
| Eski LBBB | 2 (0,6) | 8(3,9) | 4 (1,2) |
| Eski RBBB | 2 (0,6) | 10 (4,9) | 14 (4,1) |
| Ventriküler taşikardi | 0 | 3(1,5) | 1 (0,3) |
| Ventriküler fibrilasyon | 1 (0,3) | 1 (0,5) | 0 |
| q dalgası | 85(23,9) | 30 (14,6) | 50 (14,7) |
| AV blok | | | |
| 1.derece | 2 (0,6) | 1 (0,5) | 2 (0,6) |
| 2.derece | 4 (1,1) | 0 | 0 |
| 3.derece | 5 (1,4) | 0 | 0 |
| Atriyal fibrilasyon | 6 (1,7) | 12 (5,8) | 13 (3,8) |
| Nonspesifik ST değişikliği | 0 | 12 (5,8) | 30 (8,8) |
| Pil ritmi | 1 (0,3) | 1 (0,5) | 2 (0,6) |

STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü; UAP: kararsız anjina pektoris, LBBB: sol dal bloğu, RBBB:sağ dal bloğu, AV:atriyoventriküler

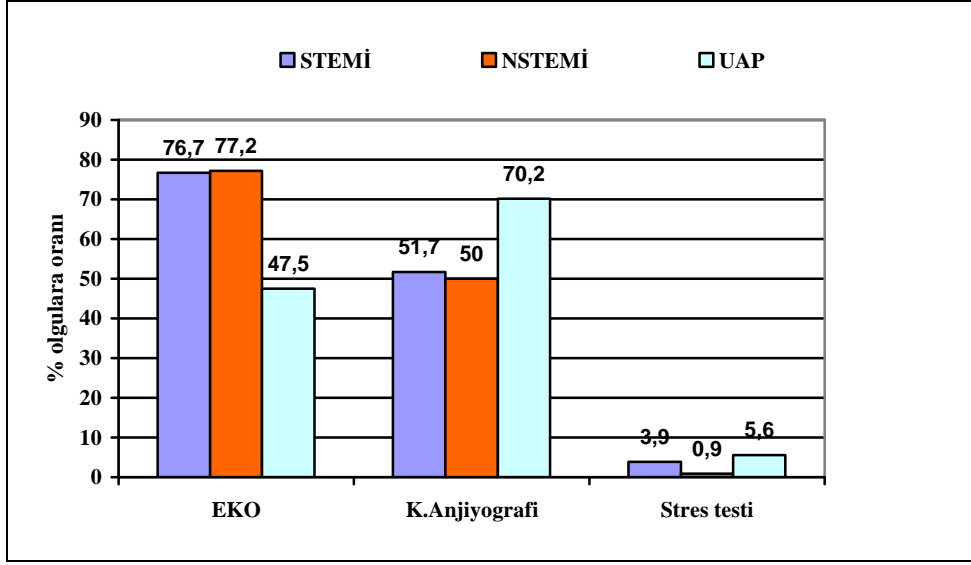
3.6. Tanı ve tedavi yöntemleri

AKS tanısı ile izlenmiş 901 olguya yatışları sırasında tanı ve tedavi için uygulanan yöntemler Tablo-7'de özetlenmiştir. Görüntüleme yöntemlerinden ekokardiyografinin;

STEMİ olgularının %76,7'sinde, NSTEMİ olgularının %77,2'inde, UAP'lilerin ise %47,5'inde kullanıldığı belirlenmiştir (Şekil-3). Koroner anjiyografinin ise toplam 525 (%58,3) olguda uygulandığı saptanmıştır. Koroner anjiyografi, STEMİ olgularının %51,7'sinde, NSTEMİ'lilerin %50'sinde ve UAP'lilerin %70,2'sinde uygulanmıştır (Şekil-3). PKG'lerin alt gruplara göre oranlarına bakıldığında birincil PKG; STEMİ olgularının %10,4'ünde, NSTEMİ olgularının %0,5'inde uygulanırken, elektif PKG uygulaması STEMİ, NSTEMİ ve UAP grupları arasında benzer oranlarda saptanmıştır (sırasıyla %21,1, %20,4, %21,5). Kurtarıcı PKG'in az sayıda da olsa çoğunlukla STEMİ grubuna uygulandığı görülmüştür. Geçici pil uygulamalarının STEMİ olgularında baskın olduğu gözlenmiştir. İntraaortik balon pompası sadece UAP tanılı bir olguya uygulanmıştır. Hastane izleminde solunum desteğine ihtiyacı olan STEMİ grubundan 6, NSTEMİ grubundan 1 hasta saptanmıştır. Koroner anjiyografi sonrasında acil KABG ameliyatı kararı verilen hasta sayısı NSTEMİ grubunda 4, STEMİ ve UAP grubunda birer tane iken, erken KABG tedavisine yönlendirilen hastaların NSTEMİ ve UAP gruplarında daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo-7).

| <i>Tablo 7. Gruplara uygulanan tanı ve tedavi yöntemleri</i> | | | |
|--|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <i>Hastane içi uygulama</i> | <i>STEMİ n, (%)</i> | <i>NSTEMİ n, (%)</i> | <i>UAP (%) n, (%)</i> |
| EKO | 273 (76,7) | 159 (77,2) | 161 (47,5) |
| Stress testi | 14 (3,9) | 2 (0,9) | 19 (5,6) |
| Koroner anjiyografi | 184 (51,7) | 103 (50) | 238 (70,2) |
| Birincil PKG | 37 (10,4) | 1 (0,5) | 0 |
| Elektif PKG | 75 (21,1) | 42 (20,4) | 73 (21,5) |
| Kurtarıcı PKG | 6 (1,7) | 1 (0,5) | 0 |
| Geçici pil | 12 (3,4) | 3 (1,5) | 0 |
| Kalıcı pil | 0 | 0 | 1 (0,3) |
| ICD | 0 | 2 (1,0) | 0 |
| İABP | 0 | 0 | 1 (0,3) |
| Ventilatör ihtiyacı | 6 (1,7) | 1 (0,5) | 0 |
| Acil KABG | 1 (0,3) | 4 (1,9) | 1 (0,3) |
| Erken KABG | 12 (3,4) | 14 (6,8) | 17 (5,0) |

STEMİ: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; NSTEMİ: ST yükselmez miyokard infarktüsü; UAP: kararsız anjina pektoris, ICD: İmplante edilebilen defibrilatör, KABG: koroner arter bypass greft, İABP: intraaortik balon pompası



Şekil 3. Hasta gruplarında kullanılan tanısal yöntemler

3.7. Sorumlu lezyonun bulunduğu damar

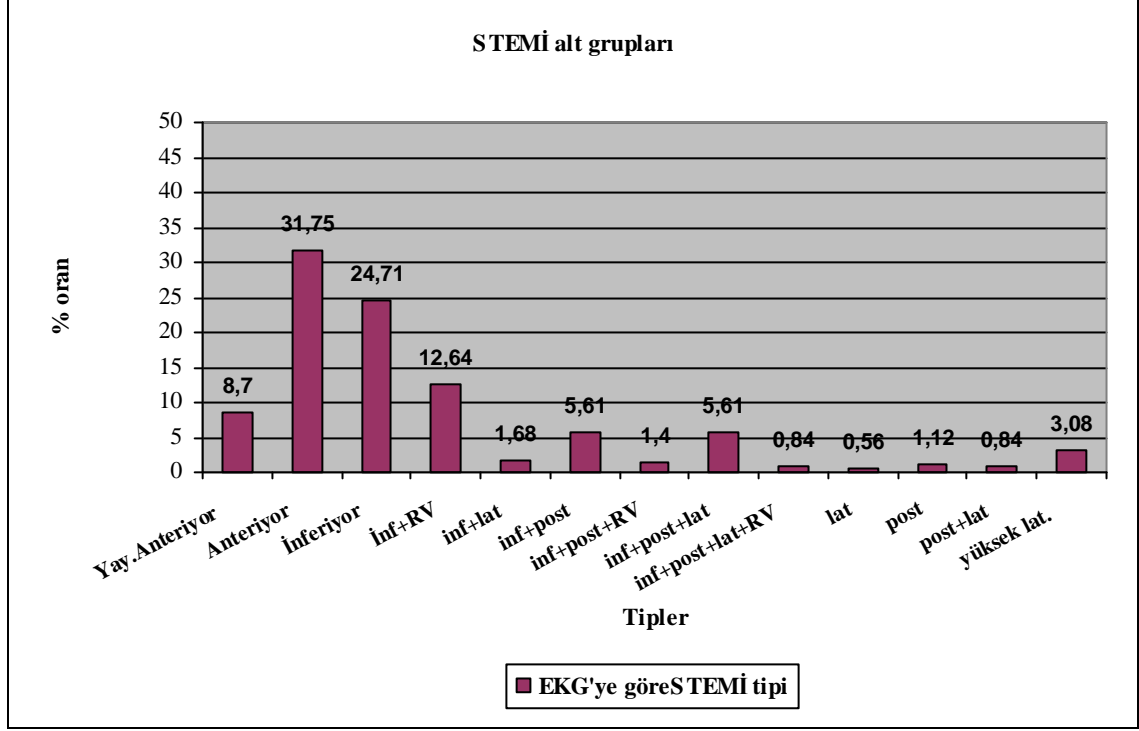
Tanı alt gruplarında, koroner anjiyografide sorumlu lezyonun bulunduğu damar dağılımı, Tablo-8 'de gösterilmiştir. Tüm tanı gruplarında en sık sorumlu damarın LAD olduğu görülmektedir. İkinci sıklıkta STEMI ve UAP olgularında RCA sorumlu gözükürken, NSTEMI olgularında sirkumfleks ikinci sırayı almaktadır.

| Tablo 8. Anjiyografik olarak bildirilen sorumlu damar | | | |
|--|-------------------|------------------|----------------|
| Damar | NSTEMİ (n) | STEMİ (n) | UAP (n) |
| LMCA | 2 | 1 | 3 |
| LAD | 25 | 74 | 44 |
| Cx | 16 | 16 | 10 |
| RCA | 10 | 69 | 28 |
| SVG | 5 | 2 | 7 |
| LİMA | 0 | 0 | 1 |

STEMİ: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; NSTEMİ: ST yükselmez miyokard infarktüsü; UAP: kararsız anjina pectoris, Cx: sirkumfleks ater, LAD: sol ön inen ater, RCA: sağ koroner arter, LMCA: sol ana koroner, SVG: safen ven greft

3.8. STEMİ alt tipleri

Analiz edilen toplam 356 STEMİ'li olgunun EKG bulgularına göre infarkt lokalizasyonları Şekil-4 'de gösterilmiştir.



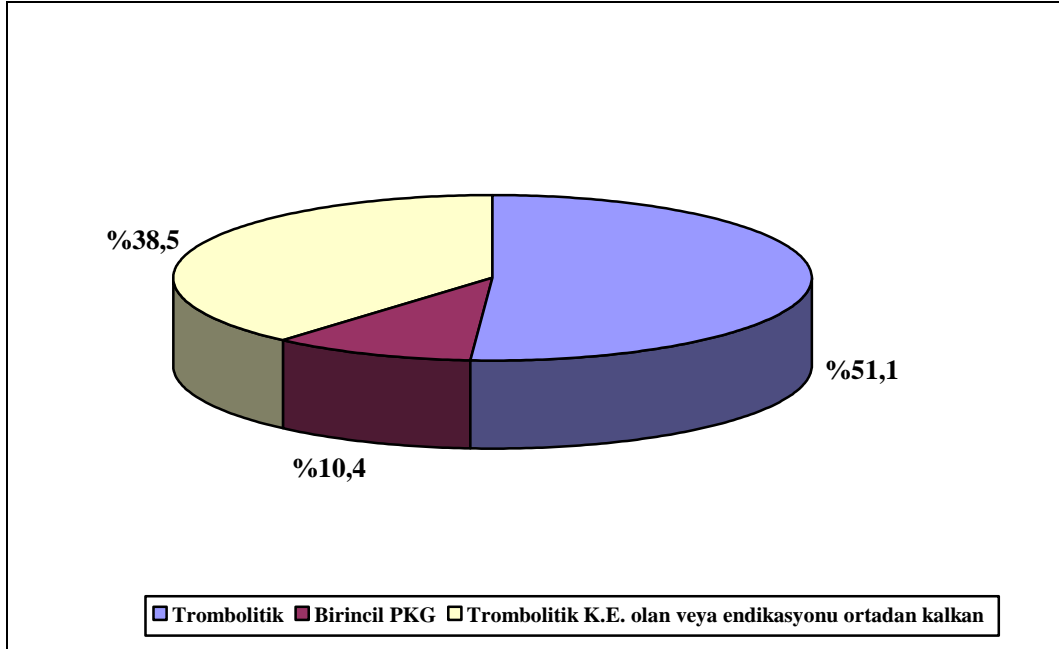
Şekil 4. STEMİ olgularının EKG bulgularına göre sınıflaması

3.9. STEMİ olgularında reperfüzyon tedavileri

STEMİ tanısı ile yatırılan toplam 356 olgudan 182 (%51)'sine trombolitik tedavi ve 37 (%10,4)'sine ise birincil PKG yoluyla reperfüzyon uygulanmıştır. Trombolitik verilenlerde, semptom başlangıcından trombolitik ilaç başlanana kadar geçen süre ortalama $2,81 \pm 2,53$ saat olarak saptanmıştır. Birincil PKG uygulanan olgular için, semptom başlangıcından girişime kadar geçen sürenin ortalaması $3 \pm 2,54$ saat olarak hesaplanmıştır.

Trombolitik tedavide ilaç seçiminde, 124 (%68) olguya streptokinaz (STK) uygulandığı, 58 (%32) olguya ise t-PA (doku plazminojen aktivatörü) uygulandığı görülmüştür. 137 (%38,5) olgu ise, trombolitik kontrendikasyonu, subakut evrede başvuru, kendiliğinden rekanalize olma ve başvuruda ağrısının geçmesi nedeni ile trombolitik tedavi verilmeyen hasta grubunu oluşturmuştur. Bu 137 olguda trombolitik tedavi kullanılmamasının sebepleri incelendiğinde; 92 olgunun subakut dönemde başvurmuş olması, 18 olgunun kendiliğinden rekanalize olması, 4 olguda kanama bulunması, 4 olguda

geçirilmiş serebrovasküler olaya bağlı kontrendikasyon bulunması, 4 olgunun ileri yaşlı olması, 3 olgunun travma veya resüsitasyon geçirmiş olması, 1 olguda beyin tümörü olması, 1 olguda infarktüs nedenli mekanik komplikasyon olması ve 1 olgunun da trombolitik onam formunu imzalamayı kabul etmemiş olması belirlenmiştir.



Şekil 5. STEMI olgularında uygulanan tedaviler

3.10. Hastanede verilen ilaç grupları

Hastanede uygulanan ilaç grupları tanı gruplarına göre Tablo-9 'da özetlenmiştir. Tüm gruplarda aspirin verilme oranları yüksek saptanmıştır. Klopidoğrel kullanımı, UAP olgularında %33,6, NSTEMİ olgularında %32, STEMI olgularında ise %44,5 oranındadır. Kliniğimizde, Glikoprotein-IIb/IIIa antagonisti kullanımının genel olarak STEMI olgularında tercih edildiği görülmüştür. NSTEMİ ve UAP olgularında antikoagülan tedavide DMAH kullanımı baskınken, STEMI olgularında öncelikle UFH ile tedaviye başlanıp takiplerde DMAH'e geçilmesi eğiliminin ağır bastığı görülmüştür (Tablo-9).

Beta bloker, ACE inhibitörü/ARB ve statin tedavilerinin tüm gruplarda yüksek oranda kullanıldığı saptanmıştır. Bu ilaç gruplarının, tanı grupları arasında en sık NSTEMİ olgularında, sonra sıklık sırasına göre STEMI ve UAP olgularında kullanıldığı izlenmiştir (Tablo-9). Kalsiyum kanal blokerlerinin genel olarak UAP'li olgularda daha çok kullanıldığı görülmüştür. Diüretik ilaçlardan ise tiazidlerin (ACE inhibitörü, ARB ve

spironolakton ile kombinasyon halinde) en sık kullanılmış olduğu, ikinci sıklıkta furosemid seçeneğinin geldiği saptanmıştır. Nitratlar, yüksek oranda kullanılan ilaçlar arasında saptanmıştır. UAP'lilerin %81,1'inde, NSTEMİ tanılı olguların %91,7'sinde, STEMI tanılı olguların ise %73,3'ünde kullanıldıkları saptanmıştır. Diyabetik olgularda tedavi seçeneklerine bakıldığında, UAP olgularında tedavide ağızdan antidiyabetik tedavi seçeneğinin ön planda geldiği, insülin tedavisinin sıklık sırasıyla NSTEMİ ve STEMI olgularında daha çok kullanıldığı görülmüştür. Pozitif inotropik ilaçların tahmin edilebileceği gibi en sık %7,3 oranında STEMI alt grubunda kullanıldığı belirlenmiştir. Olgulara en sık kullanılan ilaç gruplarından bir diğeri olan proton pompa inhibitörleri (PPI)'nin NSTEMİ ve STEMI olgularının çok büyük bir kısmında kullanıldığı saptanmıştır .

| İLAÇ GRUBU | UAP N,(%) | NSTEMİ N,(%) | STEMİ N,(%) |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
| <i>Asetilsalisilikasit</i> | 318(93,8) | 202(98,1) | 339(95,2) |
| <i>Klopidogrel</i> | 114(33,6) | 66 (32,0) | 159 (44,7) |
| <i>GpIIb/IIIa antagonisti</i> | 1 (0,3) | 8 (3,9) | 23 (6,5) |
| <i>Diğer antiagreganlar</i> | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| <i>UFH</i> | 32 (9,4) | 25 (12,1) | 242 (68,0) |
| <i>DMAH</i> | 223 (65,8) | 188 (91,3) | 190 (53,4) |
| <i>Warfarin</i> | 4 (1,2) | 1 (0,5) | 0 |
| <i>Beta bloker</i> | 291 (85,8) | 184 (89,3) | 291 (81,7) |
| <i>ACE inhibitörü/ARB</i> | 284 (83,8) | 188 (91,3) | 310 (87,1) |
| <i>Verapamil</i> | 3 (0,9) | 1 (0,5) | 0 |
| <i>Diltiazem</i> | 10 (2,9) | 1 (0,5) | 4 (1,1) |
| <i>Dihidropiridin</i> | 24 (7,1) | 5 (2,4) | 1 (0,3) |
| <i>Spironolakton</i> | 7 (2,1) | 4 (1,9) | 2 (0,6) |
| <i>Tiazid</i> | 85 (25,1) | 17 (8,3) | 3 (0,8) |
| <i>Furosemid</i> | 16 (4,7) | 27 (13,1) | 24 (6,7) |
| <i>Digital</i> | 2 (0,6) | 5 (2,4) | 1 (0,3) |
| <i>Statin</i> | 282 (83,2) | 195 (94,7) | 329 (92,4) |
| <i>Fibrat</i> | 14 (4,1) | 0 | 3 (0,8) |
| <i>Niasin</i> | 0 | 0 | 0 |
| <i>Ezetimib</i> | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| <i>Antiaritmik</i> | 2 (0,6) | 9 (4,4) | 15 (4,2) |
| <i>Nitrat IV/oral</i> | 275 (81,1) | 189 (91,7) | 261 (73,3) |
| <i>Pozitif inotropik ilaç</i> | 0 | 6 (2,9) | 26 (7,3) |
| <i>Oral antidiyabetik</i> | 56 (16,5) | 23 (11,2) | 13 (3,7) |
| <i>İnsülin</i> | 31 (9,1) | 35 (17) | 53 (14,9) |
| <i>PPI</i> | 237 (69,9) | 192 (93,2) | 330 (92,7) |

STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü; UAP: kararsız anjina pectoris, UFH: Parçalanmamış heparin, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, ACE inhibitörü: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin I reseptör blokleri, PPI: proton pompa inhibitörü, KKB: kalsiyum kanal bloker

3.11. Hastane içi komplikasyonlar ve ölüm

AKS tanılı olgularımızda hastane içinde gelişen komplikasyonlar Tablo-10'da özetlenmiştir. Komplikasyonlar arasında, kalp yetersizliği, ani gelişen akciğer ödemi, kardiyojenik şok, kalp durması, ciddi ventrikül aritmileri (VT/VF), mekanik komplikasyonlar, AV blok gelişimi, kanama, infeksiyon, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli, serebrovasküler olay ve infeksiyon saptanmıştır. Tüm komplikasyon tipleri, STEMI olgularında daha yüksek oranda görülmüştür.

Hastane içi ölüm nedeni olarak kardiyojenik şok (20 olgu %2,2) ilk sırada yer almıştır. Diğer 14 ölüm nedeni ise; 7 (%0,8) VF, 2 (%0,2) kardiyak arrest, 2 (%0,2) akciğer ödemi, 1 (%0,1) serebrovasküler olay, 1 (%0,1) gastrointestinal sistem kanaması, 1 (%0,1) pulmoner emboli olarak belirlenmiştir.

Hastane içi ölüm; STEMI olgularında %7,6, NSTEMI olgularında %2,4 ve UAP'lilerde ise %0,6 sıklıkta saptanmıştır. Hastane içi KV ölüm ise; STEMI olgularında %7, NSTEMI olgularında %2,4, UAP olgularında %0,6 sıklıktadır (Tablo-10).

| <i>Tablo 10 . Tam gruplarında izlenen hastane içi komplikasyonlar</i> | | | |
|---|----------------------|-------------------------|------------------------|
| <i>Hastane içi komplikasyon</i> | <i>UAP N (%)</i> | <i>NSTEMİ N (%)</i> | <i>STEMİ N (%)</i> |
| <i>Konjestif Kalp Yetersizliği</i> | 0 | 5 (2,4) | 16 (4,5) |
| <i>Akut Akciğer Ödemi</i> | 0 | 4 (1,9) | 13 (3,7) |
| <i>Kardiyojenik Şok</i> | 0 | 3 (1,5) | 23 (6,5) |
| <i>Kardiyak Arrest</i> | 1 (0,3) | 6 (2,9) | 27 (7,6) |
| <i>Ventriküler Fibrilasyon</i> | 1 (0,3) | 2 (1,0) | 27 (7,6) |
| <i>Atriyal fibrilasyon</i> | 1 (0,3) | 5 (2,4) | 10 (2,8) |
| <i>Sürekli Ventriküler Taşikardi</i> | 1 (0,3) | 2 (1,0) | 6 (1,7) |
| <i>Mekanik komplikasyon</i> | 0 | 0 | 4 (1,1) |
| <i>AV Blok</i> | 2 (0,6) | 2 (1,0) | 12 (3,4) |
| <i>Akut böbrek yetmezliği</i> | 3 (0,9) | 11 (5,3) | 17 (4,8) |
| <i>Derin Ven Trombozu</i> | 0 | 0 | 0 |
| <i>Pulmoner Tromboemboli</i> | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| <i>Serebrovasküler Olay</i> | 2 (0,6) | 3 (1,5) | 5 (1,4) |
| <i>Kanama</i> | 12 (3,5) | 10 (4,9) | 25 (7,0) |
| <i>ERT tx yapılan kanama</i> | 7 (2,1) | 2 (1,0) | 13 (3,7) |
| <i>İnfeksiyon</i> | 7 (2,1) | 15 (7,3) | 26 (7,3) |
| <i>Ölüm</i> | 2 (0,6) | 5 (2,4) | 27 (7,6) |
| <i>Kardiyovasküler nedenli ölüm (*)</i> | 2 (0,6) | 5 (2,4) | 25 (7,0) |
| <i>STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü; UAP: kararsız anjina pectoris, AV: atriyoventriküler, ERT Tx: eritrosit transfüzyonu</i> | | | |
| <i>(*) Akciğer ödemi veya kardiyak arrest veya VF veya pulmoner emboli veya kardiyojenik şok</i> | | | |

3.12. Taburculuk sırasında tedavi planı

Toplamda 901 olgudan 34'ünün (%3,8) hastane içi dönemde öldüğü belirlenmiştir. Kalan 867 olgunun taburcu olurken, tedavi planı için verilen kararlar Tablo-11'de özetlenmiştir. UAP'li olguların %63,2'sinde, NSTEMİ'li olguların %52,7'sinde, STEMI'li olguların ise %52,2'sinde tıbbi tedavi ile izleme karar verilmiş; UAP, NSTEMİ ve STEMI olgularından elektif koroner anjiyografi planlanarak taburcu edilenlerin oranları sırasıyla %10,4, %24,9 ve %30,4 saptanmıştır. En sık KABG operasyonu önerilenler %14,8 oranla UAP grubunda izlenirken, erken veya acil cerrahi önerilen olgular en fazla (%9) NSTEMİ grubunda saptanmıştır (Tablo-11).

| <i>Tablo 11. Olguların taburculuğundaki tedavi planı</i> | | | |
|--|----------------------|-------------------------|------------------------|
| <i>Taburculukta tedavi planı</i> | <i>UAP N,(%)</i> | <i>NSTEMİ N,(%)</i> | <i>STEMİ N,(%)</i> |
| <i>Tıbbi tedavi önerilen</i> | 213 (63,2) | 106 (52,7) | 172 (52,2) |
| <i>Elektif anjiyografi önerilen</i> | 35 (10,4) | 50 (24,9) | 100 (30,4) |
| <i>Elektif PKG önerilen</i> | 8 (2,4) | 3 (1,5) | 4 (1,2) |
| <i>Stress testi veya canlı doku değerlendirilmesi önerilen</i> | 12 (3,6) | 9 (4,5) | 8 (2,4) |
| <i>KABG önerilen</i> | 50 (14,8) | 16 (8) | 31 (9,4) |
| <i>Erken veya acil KABG önerilen</i> | 18 (5,3) | 18 (9) | 13 (4) |

STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü; UAP: kararsız anjina pektoris, KABG: koroner arter bypass greft

3.13. Taburculuk sırasında verilen ilaç grupları

Taburcu olan olgulara verilen ilaç gruplarının dağılımı Tablo-12'de özetlenmiştir. Asetilsalisilik asit reçetelenme oranları tüm tanı gruplarında yüksek saptanmıştır. Klopidoğrel reçetelenme oranı, STEMI olgularının %50,8'inde, NSTEMİ olgularının %34,5'inde ve UAP olgularının da %37,5'inde saptanmıştır. Beta bloker kullanımı ise her üç grupta da %80'lerin üzerinde bulunmuştur. ACE inhibitörü kullanımı NSTEMİ ve STEMI olgularında daha fazlayken, ARB grubunun UAP olgularında daha sıklıkla seçilmiş olduğu görülmüştür. Kalsiyum kanal blokerlerinin (alt tipleriyle beraber) UAP olgularında daha sık kullanılmakta olduğu saptanmıştır. Statin grubunun en fazla NSTEMİ olgularında (%91,7), ikinci sıklıkla STEMI olgularında (%88,5) kullanıldığı gözlenmiştir. Taburculukta fibrat, niasin ve ezetimib gibi diğer antihiperlipidemik ilaç gruplarının UAP olgularında daha sık seçildiği dikkati çekmiştir (Tablo-12).

Nitrat grubu ilaçların daha yüksek oranda NSTEMİ ve UAP tanılı olgularda reçetelendiği görülmüştür. Diyabetik olgularda kan şekeri regülasyonu için, UAP ve NSTEMİ tanılı olguların taburculuğunda, oral antidiyabetik kullanımı daha çok tercih edilirken, insülin verilenlerin, NSTEMİ ve STEMI gruplarında daha fazla olduğu görülmüştür. PPI kullanımı açısından gruplar ele alındığında, NSTEMİ ve STEMI olgularında daha yüksek oranda reçetelendiği izlenmiştir (sırasıyla %82, ve %79,5).

Tablo 12. Tanı gruplarına taburculuk sırasında verilen ilaç grupları

| <i>İlaç grupları</i> | <i>UAP N,(%)</i> | <i>NSTEMİ N,(%)</i> | <i>STEMİ N,(%)</i> |
|----------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
| <i>Asetilsalisilikasit</i> | 297(87,6) | 187 (90,8) | 313 (87,9) |
| <i>Klopidogrel</i> | 127 (37,5) | 71 (34,5) | 181 (50,8) |
| <i>Oral antikoagülan</i> | 10 (2,9) | 7 (3,4) | 12 (3,4) |
| <i>Beta bloker</i> | 273 (80,5) | 183 (88,8) | 305 (85,7) |
| <i>ACE inhibitörü</i> | 199 (58,7) | 161 (78,2) | 282 (79,2) |
| <i>ARB</i> | 76 (22,4) | 13 (6,3) | 12 (3,4) |
| <i>KKB</i> | 63 (18,6) | 25 (12,1) | 13 (3,7) |
| <i>Verapamil</i> | 5 (1,5) | 1 (0,5) | 0 |
| <i>Diltiazem</i> | 17 (5,0) | 3 (1,5) | 5 (1,4) |
| <i>Dihidropiridin</i> | 45 (13,3) | 20 (9,7) | 7 (2,0) |
| <i>Spironolakton</i> | 6 (1,8) | 7 (3,4) | 7 (2,0) |
| <i>Diğer diüretikler</i> | 117 (34,5) | 48 (23,3) | 31 (8,7) |
| <i>Dijital</i> | 2 (0,6) | 3 (1,5) | 3 (0,8) |
| <i>Statin</i> | 290 (85,5) | 189 (91,7) | 315 (88,5) |
| <i>Fibrat</i> | 21 (6,2) | 2 (1,0) | 12 (3,4) |
| <i>Niasin</i> | 2 (0,6) | 0 | 1 (0,3) |
| <i>Ezetimib</i> | 2 (0,6) | 1 (0,5) | 0 |
| <i>Antiaritmik</i> | 2 (0,6) | 4 (1,9) | 4 (1,1) |
| <i>Nitrat oral</i> | 238 (70,2) | 164 (79,6) | 234 (65,7) |
| <i>Oral antidiyabetik</i> | 66 (19,5) | 39 (18,9) | 41 (11,5) |
| <i>İnsülin</i> | 37 (10,9) | 36 (17,5) | 53 (14,9) |
| <i>PPI</i> | 202 (59,6) | 169 (82) | 283 (79,5) |

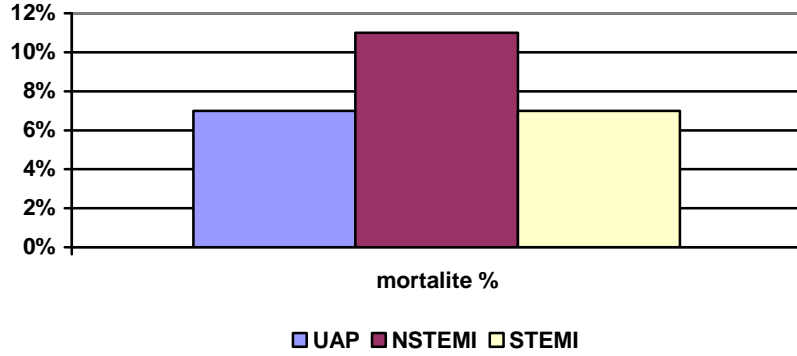
STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü; NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü; UAP: kararsız anjina pectoris, ACE inhibitörü: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin I reseptör blokeri, PPI: proton pompa inhibitörü, KKB: kalsiyum kanal bloker

3.14. Taburculuk sonrası uzun dönemde ölüm oranları

Taburculuk sonrasında, olguların uzun döneme ait ölüm oranlarını belirleyebilmek için, hastane elektronik veri kayıt sistemini kullanarak veya veri kayıt sisteminde takip kaydı olmayan olguları telefonla arayarak uzun dönem (hedef en az 24 aylık takipti) ölüm oranları hesaplanmıştır. Olgu verilerine ulaşmak için kullanılan yöntemlere bakıldığında, 404 olguda (%44,8) sadece telefonla, 163 olguda (%18,1) sadece hastane kayıtlarıyla, 300 olguda ise (%33,3) her iki yolla istenilen verilere ulaşılmıştır. Olguların ortalama izlem süreleri, UAP'lilerde ortalama 30,02±7,41 ay, NSTEMİ grubunda ortalama 30±9,21 ay ve STEMI grubunda ortalama 29,86±8,62 ay olarak hesaplanmıştır.

Genel ölüm oranları

İzlemde olguların genelinde ölüm, 70 (%7,8) olguda gözlenmiştir. Tanı gruplarına göre dağıtıldığında, UAP olgularında 22 (%6,5), NSTEMİ olgularında 22 (%10,7), STEMI olgularında 26 (%7,3) ölüm gelişmişti (Tablo-13).



Şekil 6. Tanı alt gruplarına göre genel izlem mortalite oranları

Kardiyovasküler ve kalp dışı nedenlerden ölüm oranları

Ölen 70 olgudan, 50 (%5,5) olgunun KV nedenle öldüğü, 20 (%2,2) olgunun ise kalp dışı nedenlerden ölmüş olduğu saptanmıştır (Tablo-14). KV nedenle öldüğü saptanan 50 olgu tanılarına göre dağıtıldığında; UAP'li 339 olgudan 13 (%3,8) olgu (ort 30,02±7,41 aylık takiplerinde), NSTEMİ tanısı almış 206 olgudan 19 (%9,2) olgu (ort 30±9,21 aylık takiplerinde) ve STEMI tanısı almış 356 olgudan 18 (%5,1) olgunun (ort 29,86±8,62 aylık takiplerinde) kaybedilmiş olduğu saptanmıştır. İzlemde KV ölümlerin %26'sı (13) UAP grubunda, %38'i (19) NSTEMİ grubunda, %36'sı (18) STEMI grubunda gerçekleşmiştir.

Olguların izlemlerinde kalp dışı nedenlerden ölüm, UAP grubunda 9 (%2,7) olguda, NSTEMİ grubunda 3 (%1,5) olguda ve STEMI grubunda ise 8 (%2,2) olguda kaydedilmiştir (Tablo-13).

| Tablo 13. Tanı gruplarına göre uzun dönemde ölüm oranları | | | |
|--|------------|---------------|--------------|
| Uzun dönem mortalite tipi | UAP | NSTEMİ | STEMİ |
| Tüm nedenlere bağlı ölüm | 22 (%6,5) | 22 (%10,7) | 26 (%7,3) |
| Kardiyovasküler nedeni ölüm (*) | 13 (%3,8) | 19 (%9,2) | 18 (%5,1) |
| Kalp dışı nedenlerden ölüm | 9 (%2,7) | 3 (%1,5) | 8 (%2,2) |

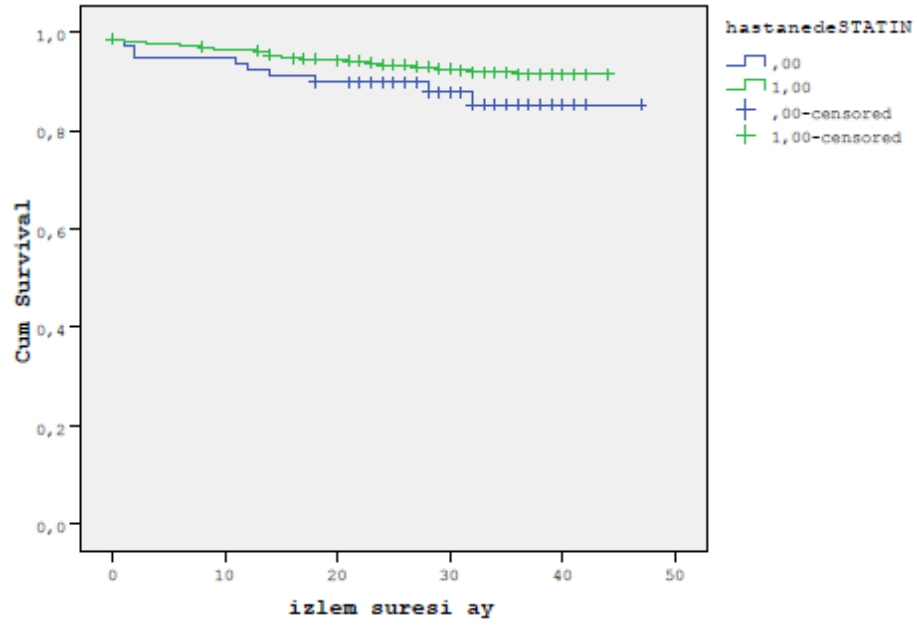
*(Ani kardiyak ölüm, KABG sonrası pompa yetersizliği, Mİ, KKY, mezenter iskemi, serebrovasküler olay)

| Ölüm nedeni | UAP n | NSTEMİ n | STEMİ n |
|--|------------------|---------------------|--------------------|
| <i>Ani kardiyak ölüm</i> | 3 | 2 | 0 |
| <i>KABG sonrası pompa yetmezliği</i> | 0 | 1 | 2 |
| <i>Miyokard infarktüsü</i> | 8 | 9 | 11 |
| <i>Kalp yetersizliği</i> | 0 | 3 | 1 |
| <i>Mezenter iskemi</i> | 0 | 1 | 1 |
| <i>Serebrovasküler olay</i> | 2 | 3 | 3 |
| <i>Böbrek yetmezliği</i> | 0 | 3 | 2 |
| <i>KABG op. sonrası infeksiyon</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>KOAH</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>Malignite</i> | 7 | 0 | 3 |
| <i>Pnömoni</i> | 2 | 0 | 0 |
| <i>Ensefalit</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>KABG: Koroner Arter Baypas Greft, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı</i> | | | |

3.15. Uzun dönem mortalite ile hastane içi ve taburculukta statin, ACE inhibitörü/ARB ve beta bloker kullanımı arasındaki ilişki

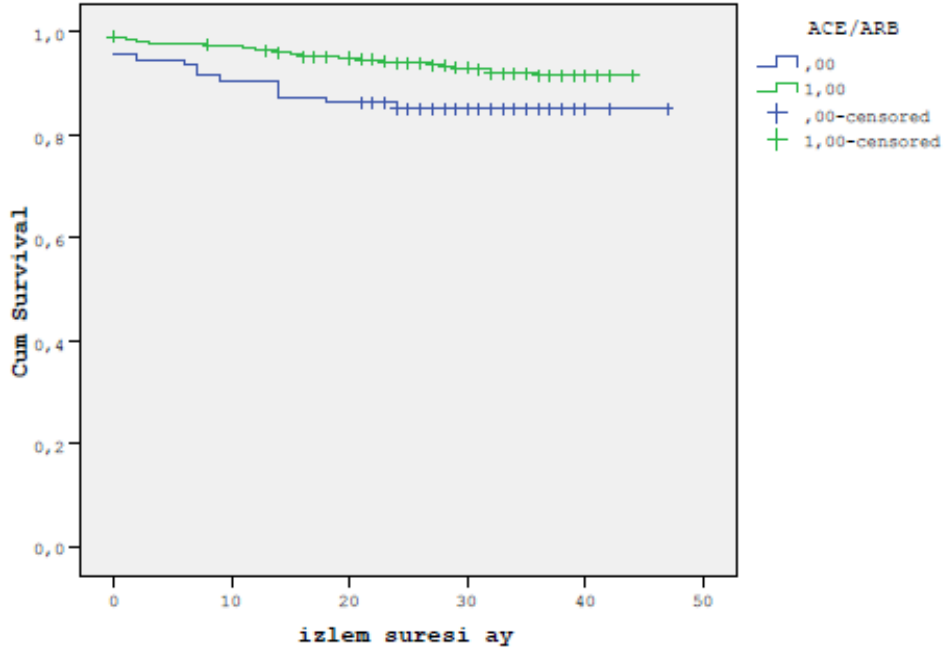
Kaplan-Meier eğrisi ile değerlendirildiğinde:

1. Hastanede statin kullanımının uzun dönem mortaliteyi azaltıcı yönde etkisi saptanmamıştır (p:0,104) (Şekil-7).
2. Hastanede ACE inhibitörü / ARB kullanımı ile uzun dönemdeki mortalitenin anlamlı biçimde azaldığı saptanmıştır (p:0,007) (Şekil-8) .
3. Hastanede beta bloker kullanımının uzun dönem mortaliteyi azaltıcı etkisinin anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0,014) (Şekil-9).
4. Taburculukta statin verilmesinin uzun dönemdeki mortaliteyi anlamlı biçimde etkilemediği saptanmıştır (p:0,16) (Şekil-10).
5. Taburculukta ACE/ARB verilmesinin uzun dönemdeki mortaliteyi anlamlı biçimde etkilediği saptanmıştır (p:0,004) (Şekil-11).
6. Taburculukta beta bloker verilmesinin uzun dönemdeki mortaliteyi anlamlı biçimde etkilemediği saptanmıştır (P:0,779) (Şekil -12).



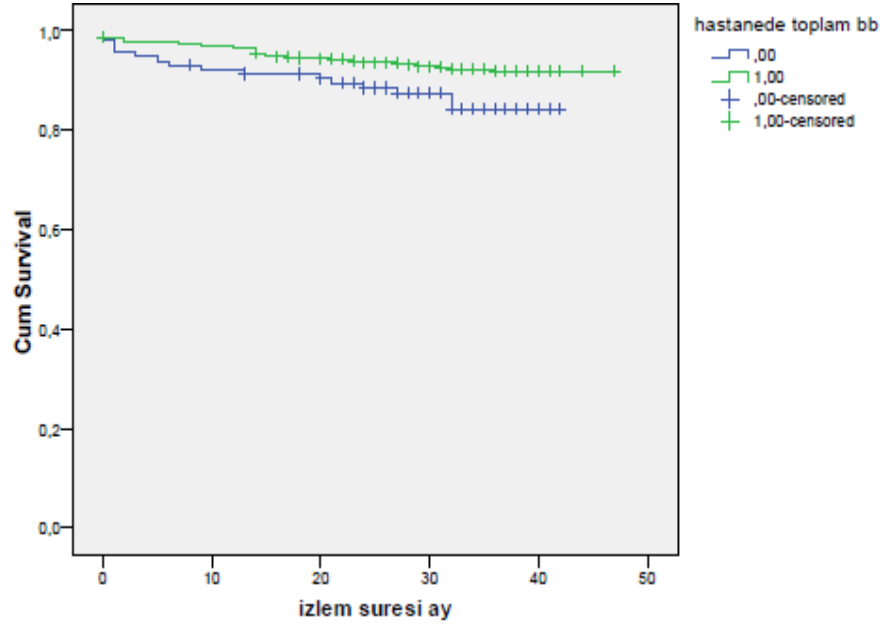
Şekil 7. Uzun dönem sağkalım ve hastanede statin kullanımı arasındaki ilişki

p:0,10



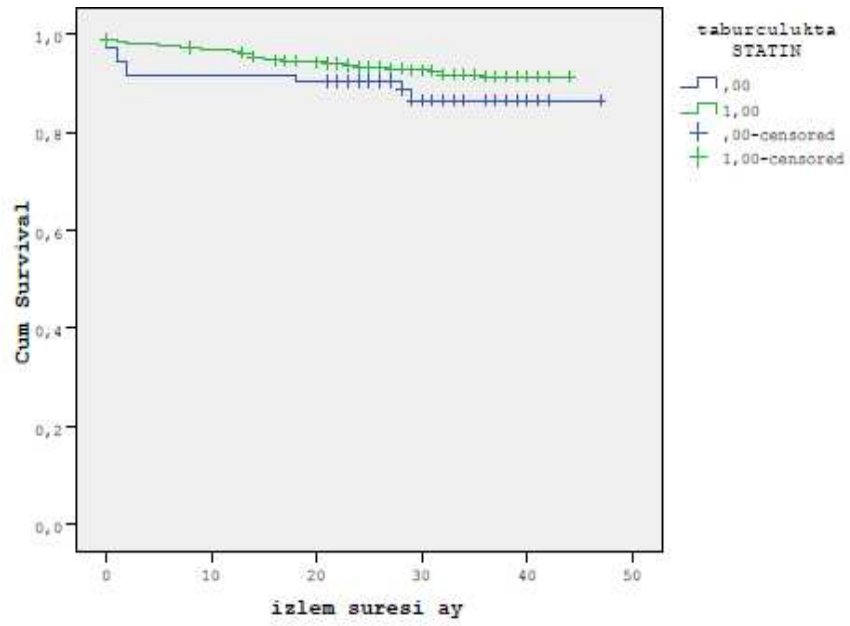
Şekil 8. Uzun dönem sağkalım ve hastanede ACEinhibitörü / ARB kullanımı arasındaki ilişki

p:0,007



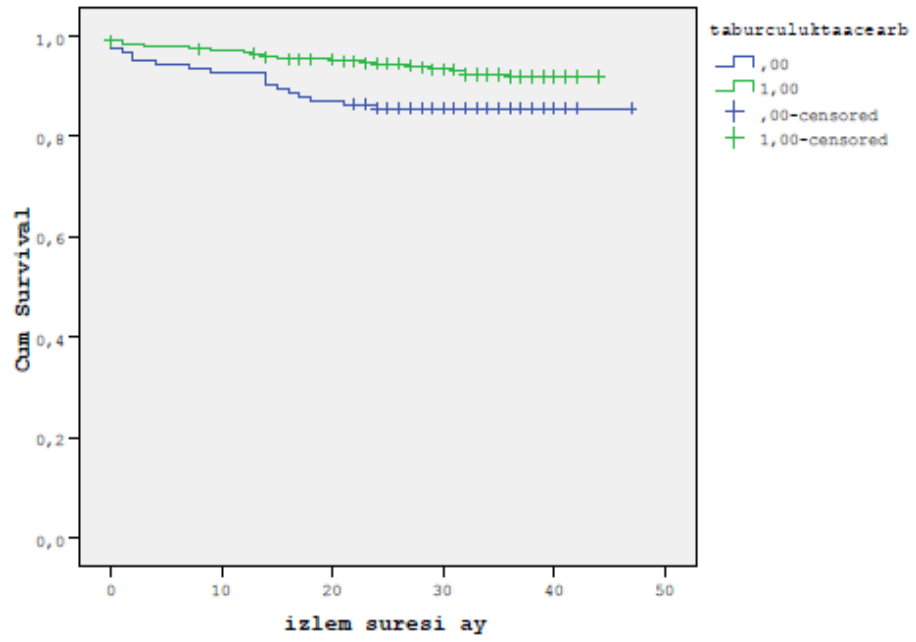
Şekil 9. Uzun dönem sağkalım ve hastanede beta bloker kullanımı arasındaki ilişki

p:0,01



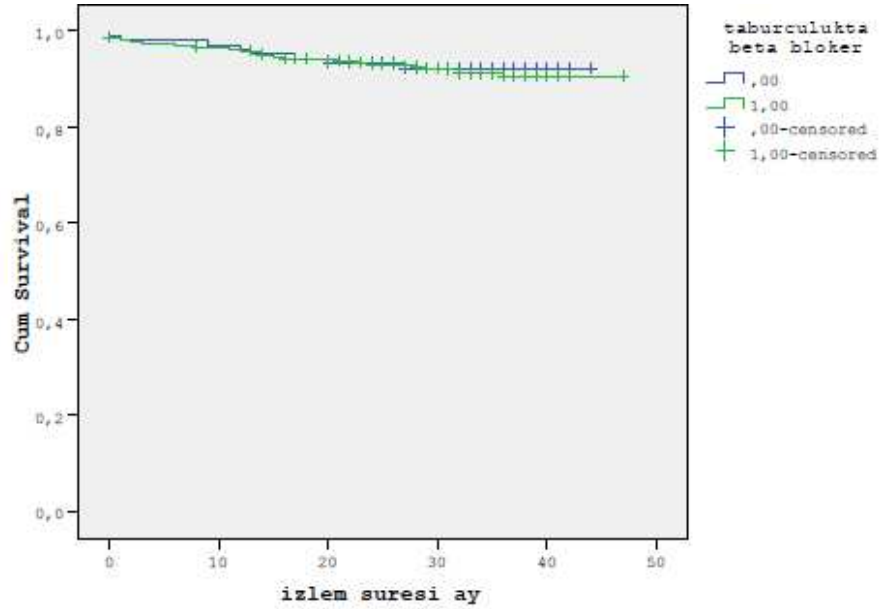
Şekil 10. Uzun dönem sağkalım ve taburculukta statin verilmesi arasındaki ilişki

p:0,16



Şekil 11. Uzun dönem sağkalım ve taburculukta ACE İnhibitörü/ARB verilmesi arasındaki ilişki

p:0,004



Şekil 12. Uzun dönem sağkalım ve taburculukta beta bloker verilmesi arasındaki ilişki

p:0,779

BÖLÜM IV

TARTIŞMA

Kliniğimizde Haziran 2007 ile Aralık 2008 arasında yatmış olan AKS tanılı 985 olgu ardışık olarak kaydedildi ve olguların 901 (%91,5)'inin izlem verilerine ulaşıldı. Analize dahil edilmiş olan hastaların tanılarına göre dağılımları; UAP tanısı almış olan 339 (%38) olgu, NSTEMİ tanısı almış olan 206 (%23) olgu ve STEMİ tanısı almış olan 356 (%39) olgu şeklindeydi. GRACE kayıtlarında UAP olguları %29, NSTEMİ olguları %30 ve STEMİ olguları ise %34 oranlarında saptanmıştır (42). Bizim olgularımızda UAP grubunun oransal olarak daha yüksek saptanmasının nedenleri; koroner görüntüleme yapılmamış ve aslında AKS olmayan UAP tanısı almış olguların çalışmada değerlendirilmiş olabileceğidir. Çalışmanın kısıtlılıklarından sayılabilecek diğer bir nokta, verilerine ulaşılamayan ve bu nedenle analizin dışında bırakılmış olan 85 olgunun bulunmasıdır ki bu durum oransal olarak UAP tanısı alanların daha yüksek çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Olguların başvurusuna ait semptomatolojik sınıflama sonuçlarımız, literatürde bildirilen serilerle benzer özellikler göstermektedir. AKS olgularında en sık saptadığımız semptom, olguların %97,4'ünde bulunan göğüs ağrısıydı. Yaklaşık 100.00 olgunun değerlendirildiği Euro Heart Survey ACS çalışmasında da olguların yaklaşık %92'sinde başvuru semptomlarının göğüs ağrısı yakınması olduğu bildirilmiştir (109).

Olguların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında 901 hastanın 706'sı erkek (%78,4), 195'i kadın (%21,6) olarak saptandı. Bu oran GRACE, Euro Heart Survey ACS ve ENACT çalışmalarında saptanan oranlarla benzerlik göstermekteydi (42, 109, 110). Çalışmamızdaki olguların cinsiyet dağılımı, erkek cinsiyetin koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu gerçeğini tekrar hatırlatmıştır. Hastaların ortalama yaşları ise STEMİ grubunda 57, NSTEMİ ve UAP grubunda 62 olarak hesaplanmıştır. Tokgözoğlu ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada EUROASPIRE III ile karşılaştırıldığında, en önemli fark olarak, Türk hastaların Avrupalılara göre daha genç olup, Mİ'den sonra sigara içmeyi sürdürme, hareketsizlik ve düşük HDL oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (111).

Olguların KV hastalık ve risk faktörleri açısından saptanmış diğer değerlerinden; hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, PKG ve KABG öyküsü oranları GRACE verileri ile uyumlu bulunmuştur (42).

Hastaneye yatış öncesinde KV hastalık öyküleri değerlendirildiğinde; STEMİ olgularının %75'inin, NSTEMİ olgularının %52'sinin ve UAP tanılı olguların ise %48'inin daha önceden KV olay yaşamadıkları saptanmıştır. Bu oranlardan çıkarılabilecek diğer bir sonuç ise, birincil koruma için önlem (yaşam tarzı değişikliği, diyet alışkanlığı gibi) ve tedavilerin (kan basıncı kontrolü, kan şekeri kontrolü, kolesterol düzeylerinin hedef düzeylere çekilmesi gibi) yaygınlaştırılması ile AKS sıklığında azalma sağlanabileceği gerçeğidir. Günümüzde, HOPE, EUROPA, PEACE, ONTARGET gibi çalışmaların kanıtları ışığında, kan basıncı kontrolü için kullanılan Renin Anjiotensin Sistemi (RAS) blokerlerinin birincil korunmadaki etkileri açıktır. Yüksek KV riske sahip yaklaşık 9300 olguda, 10 mg ramipril'in değerlendirildiği HOPE çalışmasının sonuçlarına göre; birleşik birincil sonlanım noktalarında (KV ölüm, ölümcül olmayan Mİ veya inme) %22 azalma saptanmıştır (112). Düşük KV riskli olgularda 8 mg perindopril'in etkisinin değerlendirildiği yaklaşık 12200 olguyu kapsayan EUROPA çalışmasında KV ölüm, ölümcül olmayan Mİ ve kardiyak arrest oranların %20 azalma görülmüştür (113). ONTARGET çalışmasında ise yüksek KV riske sahip olgularda kullanılan telmisartan 80 mg ile ramipril ile HOPE çalışmasında sağlanan faydalara denk gelen sonuçlar elde edilmiştir (114). Birincil korunma amacıyla antihipertansif tedavide kullanılacak olan diğer ilaç gruplarının da olumlu etkileri bilinmektedir. Yaklaşık 33.350 olguyu içeren ALLHAT çalışmasında diüretik, kalsiyum kanal bloker ve ACE inhibitörü grupları arasında tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında fark bulunmamıştır (115). Bizim çalışmamıza alınan olguların genel özelliklerine bakıldığında STEMİ grubunda %42, NSTEMİ grubunda %64 ve UAP grubunda %67 olgunun hipertansif olduğu ve hipertansiyon tedavisindeki başarı oranları göz önüne alındığında, birincil korunmanın önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

Birincil korunmada diğer hedef ise hiperlipideminin tedavisidir. Çalışmamızda hiperlipidemi risk faktörüne sahip olan olguların tanılarına göre oranları; STEMİ olgularında %42, NSTEMİ olgularında %53, UAP olgularında ise %58 saptandı. Bu oranlar da, GRACE ve Euro Heart Survey ACS çalışmasının verileri ile paralellik göstermektedir (42, 109). Olguların tanı gruplarına göre sınıflandığında ölçülen LDL değerlerinin ortalamaları; STEMİ grubunda 116 mg/dl, NSTEMİ grubunda 108 mg/dl, UAP grubunda ise 113 mg/dl saptanmıştır. Ortalama değerler de olsa, bulunan ortalama

LDL düzeyleri, AKS tanısı nedeniyle doğrudan yüksek riskli gruba dahil olmuş hastalar için yüksekti. Tedavi kılavuzlarında, hedeflenen LDL değerlerinin <100 mg/dl (hatta <70 mg/dl) olduğu hatırlandığında, bu olguların AKS tanısı sonrasında yoğun statin tedavisi yaklaşımıyla tedavi edilmeleri gerekliliğini göstermektedir. Ayrıca Rosensen gibi, Mİ sonrası akut faz cevabı olarak plazma proteinlerinin serum düzeylerinde değişme olduğu, lipid ve lipoprotein düzeylerindeki düşmenin 24-48 saatte başlayıp 4-7 günde maksimale ulaştığını ve infarktüs sonrası 2 ay gibi bir sürede gerçek değerine döndüğünü ileri süren görüşler vardır (116). Bu durum yine olguların ortalama LDL düzeylerinin aşırı yüksek olmamasını açıklayabilir. Hiperlipidemi için, birincil korunmanın bilimsel kanıtlarını ortaya koyan HPS çalışması, yüksek riskli hasta gruplarında statin tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmadır. Çalışmaya 40-80 yaşları arasında, KV olaylar açısından yüksek riskli 20536 erişkin alınmıştır. Hastalar 40 mg/gün simvastatin veya plasebo şeklinde randomize edilmiştir. İzlem süreci sonunda, simvastatin grubunda yer alan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitede %13 (p=0.0003), majör vasküler olay riskinde %24, koroner olay nedeni ölüm oranında %18, inme oranında %25, revaskülarizasyon gereksiniminde %24'lük azalma saptanmıştır (117). ASCOT-LLA, yüksek KV riskli, total kolesterolü 242mg/dl 'nin altında yaklaşık 19400 olgu ile yapılmış olan ve atorvastatin 10 mg'ın kullanıldığı bir birincil korunma çalışmasıdır. Bu çalışmada, 3,3 yıllık takipte olgularda %36 risk azalması gösterilmiştir (118). Diğer bir birincil korunma çalışması WOSCOPS'dur. Plaseboya kıyasla pravastatin 40 mg ile, ölümcül olmayan Mİ veya koroner kalp hastalığı nedeni ölüm riskinde %31, toplam ölümlerde %20 oranında azalma gösterilmiştir (119).

Tanı alt gruplarında, hastaneye yatışta ölçülen toplam kolesterol, HDL ve TG değerleri arasında “post–hoc” değerlendirmeyle farklılık saptanmamıştır. Tüm gruplar için ölçülen ort toplam kolesterol 189±48 mg/dl, ort HDL 42±11mg/dl, ort TG ise 178±134 mg/dl saptanmıştır.

Olguların sigara kullanım oranlarına bakıldığında, sigaranın koroner arter hastalığı ve sonucunda gelişecek AKS gelişimi için bir risk faktörü olmaktan öte, toplumsal bir sağlık problemi olduğu tekrar görülmüştür. STEMİ ve NSTEMİ olgularında sigara kullanım öyküsünün, GRACE ve Euro Heart Survey ACS çalışmalarının sonuçlarıyla paralel ama daha yüksek oranlarda olduğu görülmektedir. Türkiye, kişi başına sigara tüketimi yönünden, Avrupa ülkeleri arasında Yunanistan'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Sigara tüketimi 1976 yılında kişi başına 1,8 adet iken, bu sayı 1984'te 2,7'ye

yükselmiştir. 1988 yılında yapılan Sigara Alışkanlıkları ve Sigarayla Mücadele Kampanyası Kamuoyu Araştırması'nın sonuçlarına göre ülkede 15 yaş üstü erkeklerin %62,8'i, kadınların % 24.3 ü, tüm nüfusun ise % 43,6 sı sigara içmektedir. Her yıl ülkemizde 100.000 kişi erken yaşlarda sigaraya kurban verilmektedir. Yeterince önlem alınmazsa önümüzdeki 20 yılda bu sayının 250.000'e çıkacağı hesaplanmaktadır (120). TEKHARF araştırma verilerine göre sigara içenlerin ort günlük tüketimi ise 0,9 pakettir (5). Bu veriler doğrultusunda sigarayı bıraktırmaya yönelik toplumsal bilinçlendirme programları yoğunlaştırılmalı ve desteklenmelidir.

Bilindiği gibi diyabet KV risk faktörlerinin başında gelen, hatta koroner arter hastalığı risk eşdeğeri sayılan, akut ve kronik dönemde getirdiği komplikasyonlar nedeniyle tedavisi güç ve maliyetli olan bir hastalıktır. KV mortalite diyabet ile 4-6 kat civarında, koroner kalp hastalığı mortalitesi ise 2-4 kat dolayında artış gösterir . Diyabetik bireylerin yaklaşık %80 kadarı KV hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Çalışmamızda olguların %28,7'sinin diyabetik olduğu saptanmıştır. Ülkemizde 20 yaş üzeri erişkinlerde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi araştırması (TURDEP) sonuçlarına göre 1998 yılında belirlenen diyabet prevalansı % 7,2'dir (120). Bu oranlardan da anlaşılacağı gibi diyabet koroner arter hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür. Diyabetin kontrolünü dolaylı olarak gösteren bir parametre olan HbA1C değerleri ise olgularda; STEMİ grubunda $7,25 \pm 2,22$, NSTEMİ grubunda $7,23 \pm 2,44$, UAP grubunda ise $7,20 \pm 1,78$ saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p:0,989).

PKG/KABG öyküsü olan hastaların sıklığı STEMİ grubunda %9 ve %4,5, NSTEMİ grubunda %12 ve %19, UAP grubunda ise % 21 ve %18 olarak saptandı. GRACE verilerine bakıldığında ise bu oranların sırasıyla %8, %5, %15, %14, %25 ve %19 olduğu görülmektedir. Verilerin dağılımlarına bakıldığında oldukça benzer sonuçların ortaya çıktığı saptanmıştır (42).

Obezite günümüzde prevalansı giderek artan sağlık problemlerinden biridir. Beraberinde getirdiği insülin direnci; aterogenez ve metabolik sendrom gelişimiyle koroner arter hastalığına zemin hazırlayan önemli bir faktördür. Obez olgularda kilo verilmesi ile; aynı zamanda kan basıncının kontrolünün kolaylaşması, açlık kan şekeri değerlerinin azaltılması ve lipid değerlerinde iyileşme gibi olumlu metabolik değişiklikler de sağlanabilir. Çalışmamızda obezite tanısı sadece anamnez formlarında yer alan risk faktörleri çizelgesindeki kayıtlara göre konmuştur. Olguların yalnızca %25'inin boy bilgilerinin anamnez formlarında kayıtlı olması çalışmamızın kısıtlılıklarından birini

oluşturmaktadır. Bu nedenle tüm olgularda beden kitle indeksi hesaplanamamıştır. Risk faktörü olarak obezite tüm olguların ortalama %42,2'sinde kayıtlı saptanmıştır. Ülkemizin obezite verilerini yansıtan, 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçları, 20 yaş üzeri yetişkinlerimizde, bel çevresine göre tanımlanan (erkeklerde >102 cm ve kadınlarda >88 cm) abdominal obezite prevalansının % 36,2 (erkeklerde % 17,2 kadınlarda % 54,2) olduğunu göstermiştir (120).

Hastaların başvuru anında ölçülen lökosit sayıları, başvuru anında ve takiplerinde ölçülen en yüksek CK, CK-MB ve troponin T değerleri, STEMİ grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca ekokardiyografik olarak değerlendirilen sol ventrikül EF değerleri ise en düşük STEMİ grubundaydı. Tüm bu parametreler “post hoc” analiz ile değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farkların olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, miyokard nekrozunun yaygınlığı ve sonrasında tetiklenmiş yangısal süreçle ilişkilendirilmiştir. STEMİ olgularındaki nekrozun daha yüksek olması diğer gruplara göre EF değerlerinin neden daha düşük oluşunu açıklayabilir. Olgularda inflamasyon yanıtının bir göstergesi olarak ölçülen CRP'nin tüm olgularda ortalaması $2,68 \pm 5,64$ mg/dl saptanmıştır. Alt gruplar arasında değerlendirildiğinde CRP'nin anlamlı farklılık göstermiştir (p:0,034). Ölçülen ortalama CRP değerleri; UAP grubunda $0,69 \pm 1,53$ mg/dl, NSTEMİ grubunda $4,84 \pm 9,75$ mg/dl, STEMİ grubunda ise $2,99 \pm 3,53$ mg/dl saptanmıştır. “Post–hoc” analizle değerlendirildiğinde aslında anlamlı farkın sadece UAP ve NSTEMİ grupları arasında olduğu görülmüştür (p:0,01). CRP 'ye bakıldığında yangısal yanıtın en fazla NSTEMİ grubunda olduğu gibi bir öngörü ortaya çıkmaktadır. Oysa çalışmanın kısıtlılıklarından biri sayılabilecek bir nokta, CRP değerlerinin olguların sadece 87'sinde (%9) ölçülmüş olmasıdır. Bu nedenle olguların büyük çoğunluğunda ölçülmüş olan CK, CKMB ve troponin değerleri ile CRP değerlerinin korele edilmesi uygun gözükmemektedir. Ancak, NSTEMİ'de CRP değerlerinin daha yüksek olması, bu olgularda diğer gruplara oranla daha yüksek görülen yandaş hastalıklar (diyabet, böbrek yetmezliği, malignite gibi) ile ilişkili olabilir (34).

EKG bulguları açısından değerlendirildiğinde; beklendiği üzere ST yükselmesi STEMİ tanı grubunda baskın bulgu iken, ST çökmesi ve T dalga değişikliklerinin NSTEMİ grubunda fazla olması, bu olgularda KV hastalık öyküsünün daha yoğun olmasıyla ilişkilendirilebilir. Çünkü bu olguların öykülerinde, hipertansiyon, Mİ, koroner revaskülarizasyon girişimi gibi EKG bulgularını etkileyebilecek durumların daha fazla

olduğu görülmüştür. Ayrıca nonspesifik EKG değişikliklerinin sadece NSTEMI-AKS olgularında olması beklenen bir durumdur.

Hastanede uygulanan tanısal yöntemlerden ekokardiyografi STEMI ve NSTEMI olgularında % 77 oranında kullanılırken, UAP olgularında oran %48 olarak bulunmuştur. Koroner anjiyografinin STEMI olgularının %52'sine, NSTEMI olgularının %50'sine, UAP olgularının ise %70'ine uygulandığı görüldü. UAP olgularında daha fazla oranda koroner anjiyografi yapılmasının bir nedeni, stabil koroner arter hastalığı gibi düşünülen ve rutin olarak koroner anjiyografi için yatırılan, sonrasında UAP olduğu anlaşılan olguların varlığı olabilir. GRACE kayıtlarında bildirilmiş olan verilere bakıldığında; STEMI olgularının %62'sine, NSTEMI olgularının %57'sine, UAP olgularının ise %49'una koroner anjiyografi uygulanmıştır. UAP tanılı olgularımızda daha yüksek oranda koroner anjiyografi yapılmış olmasının olası bir nedeni de; koroner anjiyografi dışındaki yöntemlerle tanıdan yeterince emin olunamaması ve ikna olmak için (pek de gerekmediği halde) koroner anjiyografi yapmamız olabilir.

Tüm gruplarda, anjiyografik olarak bildirilen sorumlu damarın en sık LAD olduğu görülmüştür. Polonski ve arkadaşlarının verilerine bakıldığında da NSTEMI ve STEMI gruplarında infarktla ilişkili damar en sık LAD olarak saptanmıştır. STEMI olgularında LAD'nin NSTEMI olgularına göre çok daha yüksek oranda sorumlu olduğu bildirilmiştir (121). Bu bilgiler ışığında verilerimiz literatürle uyumlu saptanmıştır

STEMI tanısı ile yatırılan olgularda seçilen reperfüzyon yöntemi olarak trombolitik uygulamasının egemen olduğu görülmüştür. STEMI tanısı ile yatırılan 356 olgudan %51,1'ine (182) trombolitik tedavi verilmiştir. STEMI tanısı ile başvuran olguların anjina süreleri ortalama $6,44 \pm 11,32$ saat olarak saptanmıştır. Trombolitik verilenlerde, semptom başlangıcından trombolitik ilaç başlanana kadar geçen süre ortalama $2,81 \pm 2,53$ saat saptanmıştır. Bu olguların %32'sinde fibrin spesifik ilaç (t-PA), %68'inde STK kullanıldığı saptanmıştır. STEMI olgularından 110'una subakut dönemde tanı almaları veya infarkta neden olan sorumlu damarın kendiliğinden rekanalize olması nedeniyle trombolitik uygulanmadığı belirlenmiştir. 37 (%10,4) olguda reperfüzyon yöntemi olarak birincil PKG yönteminin kullanıldığı saptanmıştır. Birincil PKG uygulanan olgular için, semptom başlangıcından girişime alınana kadar geçen sürenin ortalaması $3 \pm 2,54$ saat olarak hesaplanmıştır. Euro Heart Survey ACS çalışmasında, STEMI tanılı olguların %55,8'inde (%20,7 birincil PKG, %35.1 trombolitik) reperfüzyon tedavisinin kullanıldığı bildirilmiştir (109). Bizim çalışmamızda saptanan oran %61,5'dir (%10,4

birincil PKG, %51,1 trombolitik). Euro Heart Survey çalışmasında olgulara trombolitik tedavinin uygulanmamasının nedeni olarak; %35,3 olguda endikasyonun olmaması, %22,4 olgunun geç başvurması, % 5,8 olgunun kendiliğinden rekanalize olması, %3,7 olguda trombolitik uygulama imkanı olmaması, %3,1 olgunun ise ileri yaşta olması öne sürülmüştür (109). Aynı çalışmada reperfüzyona kadar geçen süreler bakıldığında; semptomun başlangıcından acil servise başvuruncaya kadar geçen süre ortalama 176 dakika, acil servis başvurusundan trombolitik tedavinin başlangıcına kadar geçen süre ortalama 40 dakika, acil servis başvurusundan ilk balonun şişirilmesine kadar geçen süre ortalama 93 dakika saptanmıştır. Bizim sonuçlarımıza bakıldığında, semptom başlangıcından trombolitik tedavi başlatılıncaya kadar geçen sürenin daha düşük olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, semptom başlangıcından birincil PKG yapılmasına kadar geçen sürenin Euro Heart Survey verileriyle karşılaştırılması mümkün değildir. Çünkü kayıtlarımızda ilk balonun şişirilmesine kadar geçen sürenin kayıtları bulunmamaktadır. Her ne kadar tedavi kılavuzlarında semptom başlangıcını izleyen ilk 2 saat içinde PKG yapılamayacaksa trombolitik tedavinin verilmesi önerilse de, bu uygulama süreleri klinik pratikte pek mümkün olamamaktadır. Euro Heart Survey gibi geniş çaplı AKS çalışmalarında da gösterilmiş olduğu üzere, reperfüzyona kadar geçen ortalama süreler daha uzundur. Bu sürenin kısaltılması 112 acil servis olanaklarından, hastane acil servis uygulamalarının hızına, olgunun göğüs ağrısı yakınmasını önemseyip erken tıbbi temas kurmasından, PKG yapan girişimsel kardiyoloğun deneyimine kadar bir çok faktör ile bağlantılıdır.

Antiagregan ilaçlardan asetilsalisilik asitin olguların yaklaşık %95'inde kullanıldığı saptanmasına rağmen klopidogrel'in STEMI olgularının %48'i, NSTEMI olgularının %32'si, UAP olgularının %34'ünde kullanılmış olduğu belirlenmiştir. CLARITY ve COMMIT çalışmalarının ışığında trombolitik tedavi verilen olgularda klopidogrel tedavisi ile 30 günlük dönemde KV mortalitede azalma sağlandığı bilinmektedir (68, 69). CURE çalışmasının ışığında, NSTEMI ve UAP olgularında ise klopidogrel tedavisi ile 24 saatte KV ölüm, MI, inme veya iskemide %34 azalma görülmüştür (70). Bu çalışmaların sonuçlarına göre, klopidogrel uygulama oranlarımızın artması ile AKS tedavisinde KV mortalite ve tekrarlayan iskemik olaylarda azalma olacağı tahmin edilmektedir.

Çalışmamızda kullanılan antikoagülan tedavi seçeneklerinden UFH ağırlıklı olarak (%68) STEMI olgularında ilk 24-48 saat başlangıç tedavisi olarak kullanılırken, bu süre

sonrasında DMAH tedavisine geçiş eğilimi gösterildiği saptanmıştır. DMAH, NSTEMİ olgularında yüksek oranda (%91) tercih edilirken, UAP olgularında ise %65 oranında kullanılmıştır. Ex-TRACT TIMI 25 çalışmasında kiloya, yaşa ve böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmış dozda enoksaparinin trombolitik tedavi ile birlikte kullanıldığı olgularda ölüm, ölümcül olmayan infarktüs ya da kafaiçi kanaması olmaması açısından UFH'e üstün olduğu görülmüştür. Ancak Ex-TRACT TIMI 25 çalışmasında serebral olmayan kanama komplikasyonlarında anlamlı bir artış görülüyor olması kliniğimizdeki uygulayıcıların özellikle erken dönemde UFH'i seçmelerinin bir nedeni olarak görülebilir. UAP olgularında ise daha düşük oranda antikoagülan tedavi kullanılıyor olmasının nedeni, erken dönemde yapılan koroner anjiyografi ile ciddi koroner lezyonların dışlanması olabilir.

Mİ sonrasında beta bloker çalışmalarının verileri kullanılarak yapılan bir metaanalizde odds oranının uzun dönemde %23, kısa dönemde ise %4 azaldığı saptanmıştır (122). Gottlieb ve ark. tarafından gerçekleştirilen yaklaşık 70.000 hastayı kapsayan, metoprolol, atenolol ve propranolol kullanılarak yapılmış bir çalışmada 2 yıllık sağkalımda %40 iyileşme görülmüştür (123). Özellikle akut dönemde, antiaritmik ve antianginal etkilerinin olması, bunların yanında infarktüsü sınırlayıcı etkileri nedeniyle kullanılan beta blokerlerin, COMMIT/CCS çalışmasında akut Mİ'nin ilk 24 saatinde rutin i.v. uygulanmasında özellikle Killip sınıfı yüksek olan hastalarda dikkat edilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (86). Çalışmamızda, hastane içi beta-bloker kullanım oranları STEMİ, NSTEMİ ve UAP olgularında sırasıyla; %82, %89 ve %86 saptanmıştır. Taburculuk sırasında beta bloker kullanım oranları STEMİ, NSTEMİ ve UAP olgularında sırasıyla; % %86, %89 ve %81 olarak bulunmuştur. Uzun dönemde (yaklaşık 30 ay) sağkalım ile hastane içinde beta bloker kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanırken (p:0,01), taburculuk sırasında beta bloker kullanımının uzun dönem sağkalım ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır (p:0,779). Bu sonuç beta blokerlerin AKS'lerde akut dönemde çok daha faydalı olduğunu düşündürmektedir. Taburculuk sırasında, yeterli dozda ilaç kullanılmaması ve doz titrasyonunun yapılmaması uzun dönem sağkalım üzerinde etkinin görülmemesini açıklayabilir. Ayrıca; taburculuktan sonra ilaçların düzgün kullanılmaması da uzun dönemde beklenen faydaların ortaya çıkmamasıyla ilişkili olabilir.

ACE inhibitörü/ARB'lerin AKS olgularında olumlu etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bu olumlu etkiler arasında; ventriküler yeniden şekillenmenin engellenmesi, endotel fonksiyonlarının düzelmesi, aterogenez sürecinin yavaşlaması ve antiinflamatuvar etkileri sayılabilir. Çalışmamıza alınmış olgularda ACE inhibitörü/ARB grubu ilaçların

hastane içi kullanım oranları STEMI, NSTEMI ve UAP olgularında sırasıyla; %87, %91 ve % 84 olarak saptanmıştır. Olguların taburculukları sırasında bu grup ilaçların verilme oranları STEMI, NSTEMI ve UAP olgularında sırasıyla; %83, %85 ve %81 olarak saptanmıştır. Yaklaşık 30 aylık sağkalım ile hastane içinde ACE inhibitörü/ARB kullanımı ve taburculuk sırasında ACE inhibitörü/ARB kullanımı arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (p:0,007ve p: 0,004). Bu durum, RAS blokerlerinin hemodinamiyi düzenleyici etkilerinin (ard yükün azalması, akciğer konjesyonu riskinin azaltılması gibi) erken dönemde başlaması ve uzun vadede bunlara, antiinflamatuvar, antiaterojenik ve yeniden şekillenmeyi engelleyen etkilerin eklenmesi ile açıklanabilir.

Koroner arter hastalığından birincil ve ikincil korunmada olumlu etkileri büyük çalışmalarla gösterilmiş olan statinlere gelince; hastane içi dönemde STEMI, NSTEMI ve UAP olgularında sırasıyla %92, %95, %83 oranlarında kullanıldıkları, taburculuk sırasında da STEMI, NSTEMI ve UAP olgularında sırasıyla %89, %92, %86 oranlarında reçetelendikleri saptanmıştır. AKS olgularında yapılmış olan büyük statin çalışmaları PROVE-IT, MIRACLE ve A to Z olarak sıralanabilir (101, 102, 103). Akut koroner sendromlarda statinlerin olumlu etkileri LDL düşürücü ve/veya pleiotropik etkileri ile ilişkili olabilir (124). Bu etkileri arasında; endotel fonksiyonlarını düzeltici etkiler, antiinflamatuvar etkiler, matriks metalloproteinaz düzeylerinin ve doku faktörü ekspresyonunun azaltılması sayılabilir. Çalışmamızda uzun dönem sağkalım ile hastanede statin kullanımı ve taburculukta statin kullanımı arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,1 ve 0,16). Bu durum özellikle akut dönemde yüksek doz statin tedavisinin kullanılmıyor olması ile ilişkili olabilir. Halbuki PROVE-IT, MIRACLE ve A to Z çalışmalarında yüksek dozda statin kullanımının etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Uzun dönemde de yeterli sayıda olgunun hedef LDL seviyelerine ulaşamaması taburculuk sonrasında tedavi uyumsuzluğu veya yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir ve olasılıkla da mortalite ile istatistiksel ilişki saptanamamasının nedeni olarak gösterilebilir.

Hastane içi ölüm oranları, GRACE kayıtlarında, STEMI olgularında %8, NSTEMI olgularında %5 ve UAP olgularında %3 oranında bildirilmiştir (42). Çalışmamızda hastane içi ölüm oranları; STEMI olgularında %7,6, NSTEMI olgularında %2,4, UAP olgularında ise %0,6 sıklıkta saptanmıştır. Hastane içi KV nedenli ölüm ise, STEMI olgularında %7, NSTEMI olgularında %2,4, UAP olgularında %0,6 sıklıkta saptanmıştır. KV ölüm nedenleri arasında, akciğer ödemi, kardiyak arrest, VF, kardiyojenik şok ve pulmoner

emboli saptanmıştır. STEMİ ve NSTEMİ olgularında hastane içi ölüm nedenlerinin başında kardiyojenik şok gelmektedir ve kayıtlarımıza göre hastane içi ölümlerin %59'unu oluşturmaktadır. Her ne kadar yüksek mortalite oranları izlense de, kardiyojenik şok tablosundaki olgularda, İABP kullanımı ve kurtarıcı PKG ile bu oranları biraz daha azaltabileceğimiz öngörülebilir.

Beklenildiği gibi taburculuk sırasında UAP'li olgulara, Mİ tanısı almış olgulara oranla daha fazla tıbbi tedavi ile izlem kararı verilmiştir. Elektif olarak planlanan koroner anjiyografi en yüksek oranda STEMİ grubundadır. İlginç bir sonuç olarak, koroner görüntüleme sonrasında KABG önerilenler en sık UAP grubunda yer almaktadırlar. Bunun nedenleri arasında bu grubun KV hastalık öyküsünün daha yoğun olması (%52,2) ve olguların daha önceki KV hastalık deneyimleri nedeniyle yakınmalarını önemseyerek Mİ gelişmeden başvurmaları etkili olabilir. Ayrıca koroner anjiyografide saptanan tehdit altındaki miyokard alanlarının daha geniş olması, KABG operasyonunun bu olgularda daha uygun bir tedavi seçeneği olacağı kararını verdimiş olabilir.

Çalışmamızda, uzun dönem mortalite değerlendirmesi için tüm tanı gruplarında, ortalama 30 aylık takip verilerine ulaşılmıştır. İzlemede 70 (%7,8) olgu ölmüştür. Tanı gruplarına göre dağıtıldığında, UAP olgularında 22 (%6,5), NSTEMİ olgularında 22 (%10,7), STEMİ olgularında 26 (%7,3) ölüm meydana gelmiştir. KV nedenle öldüğü saptanan 50 olgu tanılarına göre dağıtıldığında ise, UAP tanısı almış 339 olgudan 13'ü (%3,8) (ortalama $30,02 \pm 7,41$ aylık takiplerinde), NSTEMİ tanısı almış, 206 olgudan 19'u (%9,2) (ortalama $30 \pm 9,21$ aylık takiplerinde), STEMİ tanısı almış 356 olgudan 18'i (%5,1) (ortalama $29,86 \pm 8,62$ aylık takiplerinde) kaybedilmiştir. İzlemede KV nedeni ölümlerin %26'sı (13) UAP grubunda, %38'i (19) NSTEMİ grubunda, %36'sı (18) STEMİ grubunda görülmüştür.

Polonski ve ark., yaklaşık 13441 Mİ tanılı olguyu (8250 STEMİ, 5191 NSTEMİ olgusu) değerlendirmişlerdir. Olguların 2 yıllık izleminde, NSTEMİ grubunda uzun dönem prognoz daha kötü olduğu saptanmıştır. NSTEMİ grubunda ölüm, yeniden infarktüs, inme ve KABG geçirme sıklığı daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,0001$) (121). NSTEMİ-STEMİ prognozu hakkında bilgi, dünya çapında 100.000'den fazla hastayı içeren taramalardan elde edilebilir. Veriler uyumlu olarak, tarama gruplarında 1. ve 6. ay sonunda gözlenen ölüm oranının rastgele yöntemli klinik çalışmalara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hastane içi ölüm STEMİ hastalarında NSTEMİ hastalarına göre daha yüksektir (sırasıyla, %7'ye karşı %5); fakat 6 ay sonunda her iki durumda da mortalite

oranı birbirine yaklaşmaktadır (sırasıyla, %12 ve %13) (125, 126). Terkelsen ve ark. gözlemsel çalışma verilerinde, ölüm oranlarının NSTEMI-ACS olgularında, STEMI olgularına göre daha yüksek olduğunu ve 4 yıl sonunda gruplar arasında iki kat fark bulunduğunu bildirilmişlerdir (127). Orta ve uzun dönemdeki bu fark, çalışmamızda da görüldüğü üzere, hasta profillerinin farklı olmasına bağlı olabilir; çünkü NSTEMI-ACS tanılı olgular daha yaşlıdır ve bu hastalarda diyabet ve böbrek yetersizliği gibi eşlik eden hastalıklara daha sık rastlanır. Bu fark, ayrıca koroner arter ve damar hastalıkları yaygınlığının daha fazla olmasına veya yangısal olay gibi tetikleyici faktörlere bağlı olabilir (128, 129).

Sonuç olarak, çalışmamız, retrospektif bir çalışma olarak bir üniversite hastanesi kliniğinde ACS tanısı ile tedavi altına alınan olgulara uygulanan klinik yaklaşımı net bir şekilde ortaya koymaktadır. Çalışmanın prospektif olmaması eleştirilebilecek bir nokta olmakla birlikte, prospektif çalışmalarda, hastaya daha ideale yakın bir tedavi veya uygulama yapılması olasılığı yani hekimin çalışmadan dolayı etki altında kalması (bias) yüksek olasılıktadır. Oysa bu retrospektif çalışmada, gerek hastane öncesi gerekse hastane içi dönem ve sonraki 2 yıllık retrospektif izlem dönemi herhangi bir etkilenim altında kalmadan ve daha gerçekçi bir şekilde ortaya konmuştur. Elde edilen mortalite, komplikasyon ve tedavi oranları gerçeği ortaya koymuş olup bu oranlar tahmin edilebileceği gibi kılavuzlara yön veren ideal koşullarda yapılan prospektif çalışma verilerine göre daha nesnelidir. Üstelik, ülkemizde ACS'lara genel yaklaşımın ne olduğu bilinmemektedir. Bu ve benzeri çalışmalar, aynı zamanda bir üniversite hastanesindeki yaklaşımı ortaya koyarak, hem bu veri açığını doldurmakta hem de uygulamadaki eksiklere dikkat çekerek ülkemizde insan sağlığından sorumlu kişi ve kurumların bu konudaki tutum ve davranışlarını gözden geçirmelerini ve insan sağlığına daha yararlı olabilmek adına gereken olumlu değişiklikleri yapabilmelerine olanak sağlayabilecektir.

**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALINDA
HAZİRAN 2007-ARALIK 2008 TARİHLERİ ARASINDA İZLENEN AKUT
KORONER SENDROM OLGULARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

ÖZET

Klinik çalışmaların ışığında oluşturulmuş güncel tedavi kılavuzlarında akut koroner sendrom (AKS)'larda akut, kısa ve uzun dönemde mortalite ve morbiditeyi azaltan girişim ve tedavi yöntemleri ayrıntılı olarak önerilmektedir. Ancak, bu kılavuzlarda önerilen ilaç ve uygulamalara ait veriler tedavi rejimlerinin optimal koşullarda standardize edildiği klinik araştırmalardan elde edilen verilerdir. Gerçek klinik pratikte AKS'larda tedavi yaklaşımı ve bunların kardiyovasküler olaylara etkisine dair yeterli araştırma yoktur.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne, Haziran 2007 ile Aralık 2008 tarihleri arasında AKS tanısı ile yatırılıp tedavi edilen olguların, hastane dosya kayıtlarından, uygulanan tedavi stratejileri ve klinik verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve bu verilerin günümüze kadar geçen sürede kardiyovasküler olay gelişimine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın gerçek klinik uygulamayı yansıtmasını sağlamak amacıyla retrospektif yöntemin kullanılması uygun görülmüştür.

Bulgular: Çalışmaya, EÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Haziran 2007 ile Aralık 2008 arasında AKS tanısı ile yatırılarak tedavi edilmiş olan 985 hasta alınmıştır. Olgulardan 84'ünün takip verilerine ne hastane elektronik veri kayıt sistemi ile ne de kayıtlı telefon numaralarından ulaşılamaması nedeni ile bu olgular analizden çıkarılmıştır. Analize dahil edilmiş olan hastaların tanılarına göre dağılımları; UAP tanısı almış olan 339 (%38) olgu, NSTEMİ tanısı almış olan 206 (%23) olgu ve STEMİ tanısı almış olan 356 (%39) olgu şeklindedir. Olgular demografik özelliklerine göre, hastaneye yatışlarından önce kullandıkları ilaç gruplarına göre, hastanede verilen tedavi tipine göre, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılma durumuna göre değerlendirilmiştir. Olguların genelinde erkek cinsiyet oranının %78,4, kadın cinsiyet oranının ise %21,6 olduğu belirlenmiştir. Hipertansiyonu, hiperlipidemisi olan, obezite risk faktörüne sahip ve daha önceden kardiyovasküler hastalık öyküsü olan olguların NSTEMİ ve UAP grubunda daha fazla oranda buldukları saptanmıştır. Gruplar arasında beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, ACE inhibitörü, ARB, diüretik, statin, fibrat ve nitrat grubu ilaçların hastane yatışı

öncesinde kullanım oranları, UAP tanılı olgularda en yüksek oranda saptanırken, STEMI olgularında ise en düşük oranlar kaydedilmiştir. Ekokardiyografinin; STEMI olgularının %76,7'sinde, NSTEMI olgularının %77,2'sinde, UAP tanılı olguların ise %47,5'inde kullanıldığı belirlendi. Koroner anjiyografinin, STEMI olgularının %51,7'sinde, NSTEMI olgularının %50'sinde ve UAP tanılı olguların %70,2'sinde yapıldığı belirlenmiştir. STEMI tanısı ile yatırılan toplamda 356 olgudan 182 (%51,1)'sine trombolitik tedavi, 37 (%10,4) olguya ise birincil PKG uygulandığı saptanmıştır. Hastane içi ölüm; STEMI olgularında %7,6, NSTEMI olgularında %2,4, UAP olgularında ise %0,6 sıklıkta saptanmıştır. Çalışmamızda, uzun dönem mortalite değerlendirmesi için tüm tanı gruplarında, ortalama 30 aylık takip verilerine ulaşılmıştır. İzlemede ölüm, 70 (%7,8) olguda gözlemlendi. Tanı gruplarına göre dağıtıldığında; UAP olgularında 22 (%6,5), NSTEMI olgularında 22 (%10,7), STEMI olgularında 26 (%7,3) ölüm saptanmıştır. Çalışmamızda, uzun dönem sağkalım (30 aylık) ile hastane içi statin kullanımı ve taburculukta statin kullanımı arasında ilişki anlamlı bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,1 ve 0,16). Yaklaşık 30 aylık sağkalım ile, hastane içinde ACE inhibitörü/ARB kullanımı ve taburculuk sırasında ACE inhibitörü/ARB kullanımı arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (p:0,007ve p:0,004). Yine aynı sürede sağkalım ile, hastane içinde beta bloker kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanırken (p:0,01), taburculuk sırasında beta bloker kullanımının uzun dönem sağkalım ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır (p:0,779).

Sonuç: Tek merkezli, AKS tanısı almış 901 hastayı içeren retrospektif tarama özelliğindeki çalışmamızın sonuçları, prospektif özellikte yapılmış olan GRACE veya Euro Heart Survey ACS gibi çok merkezli ve yüksek hasta sayılı çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

**RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME CASES
FOLLOWED-UP IN EGE UNIVERSITY
DEPARTMENT OF CARDIOLOGY
BETWEEN JUNE 2007 AND DECEMBER 2008**

ABSTRACT

Intervention and treatment methods decreasing mortality and morbidity in acute coronary syndromes (ACS) in acute, short and long terms are offered in detail by updated guidelines of treatment which were written in the light of clinical studies. Nevertheless, the data on the medicine and treatment offered in these guidelines are obtained from clinical research in which optimal treatment regimes are standardized. There is not sufficient research about treatment approaches on acute coronary syndromes and their effect on cardiovascular events.

Method: The aim of this study is to retrospectively assess, from the hospital records of patients, the clinical data of patients and the treatment strategies practiced on patients who were diagnosed as ACS and hospitalized and treated in the Hospital of Ege University Faculty of Medicine (EUFM) between June 2007 and December 2008, and to research the effect of these data on occurrence of cardiovascular events until today. A retrospective assesment is preferred in order to reflect the real clinical practice.

Findings: 985 patients were included in the study who were diagnosed as ACS, hospitalized and treated in the Hospital of EUFM Department of Cardiology between June 2007 and December 2008. 84 of the cases were removed from the analysis because the data of patients could be reached neither through electronic patient records system of the hospital nor their telephone numbers. The categorization of the patients subjected to the analysis according to their diagnosis is as follows: 339 (38%) cases diagnosed as UAP, 206 (23%) cases diagnosed as NSTEMI, and 356 (39%) cases diagnosed as STEMI. The cases were assessed according to demographical characteristics, medicine groups which patients used before being hospitalized, type of treatment in the hospital and the condition of using laboratory and imaging methods. 78,4 % of cases were male while 21,6 % were female. It was found that cases with hypertension, hyperlipidemia, obesity risk factor, and with a history of cardiovascular disease fall into the NSTEMI and UAP groups with a larger proportion. Among the groups, the UAP diagnosed cases have the largest and the STEMI

diagnosed cases have the smallest ratio of using medicine groups such as beta blocker, calcium-canal blocker, ACE inhibitor, ARB, diuretic, statin, fibrate and nitrate before being hospitalized. It was determined that echocardiography was used in 76.7 % of STEMI cases, 77.2 % of NSTEMI cases, and 47.5 % of UAP cases. It was determined that coronary angiography was used in 51.7 % of the STEMI cases, 50 % of NSTEMI cases, and 70.2 % of UAP cases. It was found that thrombolytic treatment was applied in 182 (51.1 %) of the total 356 STEMI diagnosed cases, and primary PCI was applied in 37 (10.4 %) of the cases. In-hospital mortality was frequently encountered with a percentage of 7.6 % in STEMI cases, 2.4 % in NSTEMI cases, and 0.6 % in UAP cases. 30-months of follow-up data were obtained in all diagnosis groups for long-term mortality assessment. 70 (7.8 %) deaths were observed within the follow-up. According to diagnosis groups, death was observed in 22 (6.5 %) of UAP cases, 22 (10.7 %) of NSTEMI cases, and 26 (7.3 %) of STEMI cases. Correlation between long-term survival (30 months) and in-hospital statin usage and statin usage in discharge was not significant (p value respectively 0.1 and 0.16). Correlation between an approximate 30-months-survival and in-hospital ACE inhibitor/ARB inhibitor usage and ACE inhibitor/ARB inhibitor usage during discharge was significant (p:0.007 and p:0.004). It is also found that there was a significant correlation between survival in the same period of time and in-hospital beta blocker usage (p:0.01). There was not a significant correlation between beta blocker usage during discharge and long-term survival (p:0.779).

Result: Results of the unicentral retrospective scanning study which involves 901 ACS diagnosed patients prove to be similar to the ones obtained from GRACE and Euro Heart Survey prospective studies which were carried out in multi-central environment and among outnumbered patients.

ADI GEÇEN ÇALIŞMA İSİMLERİNİN KISALTMALARI

| | |
|--------------------------|--|
| ACUTY | (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) |
| ACUTE-2 | (Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin) |
| AIRE | (The Acute Infarction Ramipril Efficacy) |
| ALLHAT | (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) |
| ARMYDA-ACS | (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage During Angioplasty— Acute Coronary Syndromes) |
| ASCOT-LLA | (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm) |
| ASPIRE | (Arixtra Study in Percutaneous Coronary Interventions) |
| ASSENT | (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic) |
| ASSENT-3 PLUS | (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic-3) |
| A to Z | (Aggrastat to Zocor) |
| BARI | (Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation) |
| CAPRIE | (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) |
| CAPTURE | (Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment) |
| CARDS | (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) |
| CHARISMA | (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) |
| CHARM-Added | (Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors) |
| CHARM-Alternative | (Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left- ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors) |
| COMMIT | (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) |
| CONSENSUS-II | (Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II) |
| CRUSADE | (Can Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) |
| CURE | (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) |
| DIGAMI | (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) |
| EARLY-ACS | (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in patients with Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes) |
| EPHESUS | (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) |
| ESPRIT | (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy) |

| | |
|------------------------|---|
| ESSENCE | (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events) |
| EUROPA | (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators) |
| ExTRACT-TIMI 25 | (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment - Thrombolysis in Myocardial Infarction) |
| FRISC | (Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease) |
| FRISC-2 | (Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease II) |
| GISSI-3 | (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico) |
| GRACE | (Global Registry of Acute Coronary Events) |
| GUSTO | (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries) |
| GUSTO-2 | (Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries II) |
| GUSTO-4 | (Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries IV) |
| GUSTO-4-ACS | (Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes) |
| HOPE | (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) |
| HPS | (Heart Protection Study) |
| HORIZONS-AMI | (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) |
| ICTUS | (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndrome) |
| | IMPACT-2 (Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis II) |
| INTERACT | (Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment on Acute Coronary Syndrome Treatment) |
| IONA | (Impact of Nicorandil in Angina) ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen) |
| ISAR-COOL | (Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling-Off) |
| ISAR-REACT-2 | (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2) |
| ISIS-4 | (International Study of Infarct Survival 4) |
| MATE | (Medicine vs. Angiography in Thrombolytic Exclusion) |
| MINAP | (National Audit of Myocardial Infarction Project) |
| MIRACLE | (Myocardial Ischemia Reduction with Agressive Cholesterol Lowering) |
| NRMI 2-4 | (The National Registry of Myocardial Infarction 2-4) |
| OASIS | (Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes pilot study) |

| | |
|------------------------|--|
| OASIS-5 | (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes 5) |
| OASIS-6 | (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6) |
| OAT | (The Occluded Artery Trial) |
| ONTARGET | (Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) |
| PRISM | (Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management) |
| PRISM-PLUS | (Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms) |
| PROVE-IT | (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy trial) |
| PURSUIT | (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina; Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) |
| RESTORE | (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis) |
| RITA-3 | (Randomized Intervention Trial of unstable Angina 3) |
| SAVE | (Survival and ventricular enlargement) |
| SHOCK | (SHould we emergency revascularize Occluded Coronaries for shock) |
| SMILE | (The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) |
| SYNERGY | (Superior Yield of the New strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors) |
| TACTICS–TIMI-18 | (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy) |
| TARGET | (Tirofiban and Reopro Give Similar Efficacy Outcomes) |
| TEKHARF | (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) |
| TIMI | (Thrombolysis in Myocardial Infarction) |
| TIMI-11A | (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 11A) |
| TIMI-11B | (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 11B) |
| TIMI-3B | (Thrombolysis in Myocardial Ischaemia Phase III) |
| TRACE | (Trandolapril Cardiac Evaluation) |
| UHY-ME | (Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik) |
| VALIANT | (The VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) |
| WOSCOPS | (West of Scotland Coronary Prevention Study Group) |

KAYNAKÇA

- 1) <http://www.saglik.gov.tr>; Ulusal Hastalık Yüklü ve Maliyet Etkililik (UHY-ME) Çalışması Sonuç Raporu, 2005.
- 2) Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
- 3) Müderrisoğlu H, Yıldırım A. Akut Koroner Sendromlar ve Sınıflaması. *Türk Kardiyoloji Dergisi, Akut Koroner Sendromlar ek sayı. 2001;4(3):12-5.*
- 4) Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *JAMA* 1986;255:2774-2779.
- 5) Onat A, Sarı İ, Tuncer M, Karabulut A, Yazıcı M, Türkmen S ve ark. TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitenin analizi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004;32:611-7.
- 6) Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-1513.
- 7) Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-713.
- 8) Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;80:40-44.
- 9) Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18-26.
- 10) Vyacheslav A. Korshunov; Stephen M. Schwartz; Bradford C. Berk. Hemodynamic and Biochemical Mechanisms Underlying Glasgow's Phenomenon. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27:1722.
- 11) McPherson, J.A. Coronary Artery Atherosclerosis. <http://emedicine.medscape.com/article / 153647-overview>, 2010.
- 12) Theroux P, Fuster V. Acute Coronary Syndromes. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195-1206.
- 13) Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and highrisk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-954.
- 14) Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Vaina S, van Mieghem C, van Geuns RJ, van der Ent M, Regar E, de Jaegere P, van der Giessen W, de Feyter P, Serruys PW. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J* 2006;27:1921-1927.
- 15) Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res* 2003;59:812-823.
- 16) Pignatelli C, Patti G, Chimenti C, et al. Role of different determinants of psychological distress in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:613-619.
- 17) Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349:769-771.
- 18) Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699-708.
- 19) Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-484.

- 20) Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995;92: 2058–2065.
- 21) Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006;114:1863–1872.
- 22) Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.
- 23) Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144:1012–1017.
- 24) Thygesen K., Alpert J.S. and White H.D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* (2007) 28, 2525–2538.
- 25) Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905–915.
- 26) Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999;84:379–385.
- 27) Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:133–140.
- 28) Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.
- 29) de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989;117: 657–665.
- 30) McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5:365–373.
- 31) Braunwald E. (2008). Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine, Saunders Elsevier Inc., Philadelphia, p.1224-1229.
- 32) Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KAA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2007) 28, 1598–1660.
- 33) Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. *JAMA* 2000;284:835–842.
- 34) Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1–e157.
- 35) Braunwald E. (2008). Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Saunders Elsevier Inc., Philadelphia, p.1325-1326.

- 36) Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, McCabe CH, Barron HV, Braunwald E. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA*. 2001 Sep 19;286(11):1356-9.
- 37) Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC-II invasive randomised trial. FRISC-II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet* 2000;356:9–16.
- 38) Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–87.
- 39) Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al., on behalf of Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non–ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002;360:743–51.
- 40) Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E, Venge P, Siegbahn A, Wallentin L. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart* 2005;91:1047-1052.
- 41) Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.
- 42) Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, de Werf FV, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
- 43) Timmis A. Acute coronary syndromes: risk stratification. *Heart* 2000;83:241-246.
- 44) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331: 417–424.
- 45) Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343: 1139–1147.
- 46) Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schu`hlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A; Beyond 12 h Reperfusion AlternatiVe Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2865–2872.
- 47) Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395–2407.
- 48) Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
- 49) De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, de Boer MJ. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:991–997.
- 50) Nallamothu B, Fox KA, Kannelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, Granger CB, Dabbous OH, Kline-Rogers E, Eagle KA. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2007;93:1552–1555.
- 51) Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004;94:772–774.

- 52) Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824–826.
- 53) Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005;95:100–101.
- 54) Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779–788.
- 55) Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP Jr, Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019–2025.
- 56) Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J, Schuhlen H, Seyfarth M, Gawaz M, Neumann FJ, Dirschinger J, Schwaiger M, Schomig A. A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:734–741.
- 57) Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–634.
- 58) Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–2217.
- 59) de Werf FV, Bax J, Betriu A, Lundqvist CB, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2008) 29, 2909–2945.
- 60) Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311–322.
- 61) White H. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356:2028–2030.
- 62) Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686–2692.
- 63) Boersma H, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348: 771–775.
- 64) Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, Barbash GI, Van de Werf F, Aylward PE, Topol EJ, Califf RM. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995;92: 2811–2818.
- 65) Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, Califf R, Diaz R, Fanebust R, Fox K, Granger C, Heikkilä J, Husted S, Jansky P, Langer A, Lupi E, Maseri A, Meyer J, Mlczoch J, Moccetti D, Myburgh D, Oto A, Paolasso E, Pehrsson K, Seabra-Gomes R, Soares-Piegas L, Su`grue D, Tendera M, Topol E, Toutouzas P, Vahanian A, Verheugt F, Wallentin L, White H. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716–722.
- 66) The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1118–1123.
- 67) Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, Lee KL, Gore JM, Simoons M, Armstrong PW, Topol EJ, Califf RM. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for

- myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997;95:2508–2516.
- 68) Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–1189.
 - 69) COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607–1621.
 - 70) Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–1208.
 - 71) von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112:2946–2950.
 - 72) Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931–938.
 - 73) 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. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
 - 74) De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van deWerf F, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759–1765.
 - 75) Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1531–1538.
 - 76) Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535–1542.
 - 77) The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605–613.
 - 78) Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, Bogaerts K, Danays T, Lindahl B, Makijarvi M, Verheugt F, Van deWerf F. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135–142.
 - 79) Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, Parkhomenko A, Molhoek P, Mohanavelu S, Morrow DA, Antman EM. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007;28:1566–1573.
 - 80) White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, Antman EM. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007;28:1066–1071.

- 81) Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358: 2218–2230.
- 82) Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203–2216.
- 83) MICHELANGELO OASIS 5 Steering Committee; Mehta SR, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L, Peters RJ, Bassand JP, Budaj A, Joyner C, Chrolavicus S, Fox KA. Design and rationale of the MICHELANGELO. Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005;150:1107.
- 84) Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006;354:1464–1476.
- 85) Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–1530.
- 86) COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1622–1632.
- 87) Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318: 1730–1737.
- 88) Braunwald E. (2008). Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Saunders Elsevier Inc., Philadelphia, p.1259-1260.
- 89) The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821–828.
- 90) GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115–1122.
- 91) Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H: Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 327:678-684,1992.
- 92) Pfeffer MA, Braunwald E, Moyer LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
- 93) ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669–685.
- 94) Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting- enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:80–85.
- 95) Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670–1676.

- 96) Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Eric J. Velazquez, M.D., Jean-Lucien Rouleau, M.D., Lars Køber, M.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., Frans Van de Werf, M.D., Ph.D., Harvey White, D.Sc., Jeffrey D. Leimberger, Ph.D., Marc Henis, M.D., Susan Edwards, M.S., Steven Zelenkofske, D.O., Mary Ann Sellers, M.S.N., and Robert M. Califf, M.D. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-1906
- 97) Mc Murrey JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al., CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771.
- 98) Granger CB, Mc Murrey JJ, Yusuf S, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
- 99) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
- 100) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
- 101) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
- 102) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:578- 156 581.
- 103) Blazing MA, De Lemos JA, Dyke CK, Califf RM, Bilheimer D, Braunwald E. The A-to-Z Trial: Methods and rationale for a single trial investigating combined use of low-molecular-weight heparin with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban and defining the efficacy of early aggressive simvastatin therapy. *Am Heart J*. 2001 Aug;142(2):211-7.
- 104) Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272-1278.
- 105) Braunwald E. (2008). Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Saunders Elsevier Inc., Philadelphia, p.1263.
- 106) Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, Porway M, Brinker J, Col J, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation*. 1995;91:873-81.
- 107) Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Osganian V, deGroot J, Bade J, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med* 1991;325:1117-22.
- 108) Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per la Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*.1986;1:397-402.
- 109) D. Hasdai D, S. Behar S, L. Wallentin L, N. Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML and Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS).*European Heart Journal* (2002) 23, 1190-1201.
- 110) Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A and Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *European Heart Journal* (2000) 21, 1440-1449.
- 111) Tokgözoğlu L, Kaya EB, Erol Ç, Ergene O. EUROASPIRE III: a comparison between Turkey and Europe. *Arch Turk Soc Cardiol* 2010;38(3):164-172.

- 112) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- 113) The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA) *Lancet* 2003; 362: 782-8.
- 114) ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- 115) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002;288:2981-2997.
- 116) Rosenson RS: Myocardial injury : the acute phase response and lipoprotein metabolism. *JACC* 1993; 22(3): 933-40.
- 117) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
- 118) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1149-58
- 119) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS). *N Engl J Med* 1995;16;333(20):1301-1307.
- 120) [http://www.tkd.org.tr/ULUSAL_KALP_SAGLIĞI_POLİTİKASI- Ülkemizde kalp-damar hastalıklarının epidemiyolojisi ile ilgili görüşler](http://www.tkd.org.tr/ULUSAL_KALP_SAGLIĞI_POLİTİKASI-Ülkemizde_kalp-damar_hastalıklarının_epidemiolojisi_ile_ilgili_görüşler,_2006), 2006.
- 121) Polonski L et al., A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: Are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? *International Journal of Cardiology* DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.07.008.
- 122) Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systemic review of meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-1737.
- 123) Gottlieb SS, McCarter RJ. Comparative effects of three beta blockers (atenolol, metoprolol and propranolol) on survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;87:823-826.
- 124) Nissen SE. High dose statins in acute coronary syndromes: not just lipid levels. *JAMA* 2004;292:1365-1367.
- 125) Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-713.
- 126) Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;80:40-44.
- 127) Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18-26.
- 128) Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;143:205-216.
- 129) Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103: 3062-3068.