

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

COVID DÖNEMİNDE ST-SEGMENT YÜKSELMELİ
MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE BAŞVURAN HASTALARDA
FARKLI P2Y12 İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ VE YAN ETKİ
PROFİLLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Ali Nail KAYA

TRABZON-2022

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

COVID DÖNEMİNDE ST-SEGMENT YÜKSELMELİ
MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE BAŞVURAN HASTALARDA
FARKLI P2Y12 İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ VE YAN ETKİ
PROFİLLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Ali Nail KAYA

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mürsel ŞAHİN

TRABZON-2022

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim süresi boyunca her an yanımda olan, desteğini her an hissettiğimiz, bilgi ve tecrübesini en keyifli şekilde bize aktaran, her an enerjisi ile bizi motive eden, bu zorlu süreci bize keyifli hale getiren Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Merih KUTLU'ya, yoğun tempo çalışmasına rağmen tezimin her aşamasında benimle sabırla ilgilenen, her zaman yanımda olan, her an hasta danışabildiğimiz, hoca asistan ilişkisinden öte bize abi kardeş sıcaklığı ile yaklaşan değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Mürsel ŞAHİN'e, başta girişimsel kardiyoloji olmak üzere her konuda bilgisini, tecrübesini her an aktaran, aklımıza takılan her soruda çözüm için elinden geleni yapan, kendisi ile çalışmaktan keyif aldığım sayın hocam Prof. Dr. Ömer GEDİKLİ'ye, eğitimimiz için her zaman elinden geleni özveri ile yapan, hasta danıştığımız zaman ya da görüntüleme alanında aklımızda soru işareti kaldığı zaman bizi aydınlatan kıymetli hocam Prof.Dr.Cihan Örem'e, asistanlık sürecinde bilgilerinden ve tecrübelerinden her an yararlanma fırsatı bulduğum hocam Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE'ye teşekkür ederim.

Asistanlık boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz, yorucu mesailer uykusuz nöbetlerden birlikte çıktığımız Kardiyoloji servisi ve Koroner yoğun bakım ünitesi hemşirelerine ve yardımcı personeline çok teşekkür ederim. Yoğun tempoda çalışmalarına rağmen bize her an yardımcı olan sekreter arkadaşlarım Ayşe GENÇALİOĞLU ve Havva İSKEFİYELİ'ye teşekkürü borç bilirim. Kardiyoloji polikliniğinin stresini azaltan, her an yanımda olan desteğini esirgemeyen değerli abim Mehmet GENÇALİOĞLU'na ayrıca teşekkür ederim.

Beş yılın belki de insana kazandırdığı en güzel yanı olan ikinci ailem asistan arkadaşlarım, kardeşlerim. Başta desteğini her zaman yürekten hissettiğim Dr. Burcu KODAL'a, Dr. Seda ALTUNTAŞ'a ve Dr. Buse YILMAZ olmak üzere tüm ekip arkadaşlarıma canı gönülden teşekkür ederim.

Tabi ki en büyük teşekkür beni bu günlere getiren, eğitim hayatım boyunca yanımda olan, iyi günde kötü günde maddi manevi her açıdan desteklerini esirgemeyen canım aileme, babam Hıdır KAYA'ya, annem Selvi KAYA'ya ve kardeşim Ali Eren KAYA'ya teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan beri yorucu nöbetlere uzun mesailere rağmen asistanlık sürecimin her dakikasında yanımda olan ve desteğini her an hissettiğim canım eşim Seda AŞKIN KAYA'ya yürekten teşekkür ederim.

Dr. Ali Nail KAYA



ÖZET

COVID Döneminde St-Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü ile Başvuran Hastalarda Farklı P2Y12 İnhibitörlerinin Etki ve Yan Etki Profillerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması

Amaç: Koronavirüs hastalığı (COVID) endotel disfonksiyonuna bağlı olarak yaygın tromboz ve kanama komplikasyonlarıyla seyredabilen bir hastalıktır. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI) hastalarında stent trombozu riskini azaltmak için kullanılan ikili antiplatelet tedavi kanama riskini artırabilmektedir. Bu çalışmanın amacı COVID döneminde kullanılan P2Y12 inhibitörlerinin etki ve yan etki profillerini karşılaştırmaktır.

Metot: Çalışmamıza 1 Ocak 2020 ile 31 Aralık 2021 yılında STEMI tanısı ile primer koroner anjiyografi yapılan 390 hasta dahil edilmiştir. Retrospektif olarak hastalar COVID geçirme durumlarına göre gruplara ayrılmıştır. Gruplar hastane yatışı sırasında ve 1 yıllık takip boyunca tüm nedenli ölüm, kardiyak ölüm, stent trombozu ve kanama komplikasyonları açısından karşılaştırılmıştır

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 64,3 olup ortalama takip süresi 10,2 aydır. Hasta grubunun %80'i erkek iken %20'si kadındır. Hastaların %44,6'sının COVID enfeksiyonu öyküsü mevcuttur. Çalışmamızda hastane içi mortalite oranı %11,3 olarak bulunmuştur. P2Y12 inhibitörü grupları karşılaştırıldığında COVID öyküsünden bağımsız olarak klopidoğrel grubunda kardiyak mortalite diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Klopidoğrel grubunda kardiyak mortalite oranı %21,9 iken prasugrel grubunda %1,6 ve tikagrelorda ise %6,7 olarak elde edilmiştir ($p<0,001$). P2Y12 inhibitörlerinin etki ve yan etki profilleri karşılaştırıldığında COVID geçiren hastalarda 1 yıllık takip sürecinde geçirmeyenlere göre klinik sonlanımda fark tespit edilememiştir.

Sonuç: COVID döneminde STEMI tanısı ile perkütan koroner girişim yapılan hastalar mevcut P2Y12 tedavisine göre gruplandırıldığında enfeksiyon geçiren ya da geçirmeyenler arasında sonlanım noktaları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, P2Y12 inhibitörü, Koronavirüs hastalığı

SUMMARY

Comparison of Effect and Side Effect Profiles of Different P2Y12 Inhibitors in Patients with Acute St-Segment Elevation Myocardial Infarction in the COVID Era: Retrospective Study

Objective: Coronavirus disease (COVID) is a disease that can progress with common thrombosis and bleeding complications due to endothelial dysfunction. Dual antiplatelet therapy used to reduce the risk of stent thrombosis in ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients may increase the risk of bleeding. The aim of this study is to compare the effect and side effect profiles of P2Y12 inhibitors used in the COVID period.

Method: Our study included 390 patients who underwent primary coronary angiography with the diagnosis of STEMI between January 1, 2020 and December 31, 2021. Retrospectively, patients were divided into groups according to their COVID status. Groups were compared for all-cause death, cardiac death, stent thrombosis, and bleeding complications at hospitalization and during 1-year follow-up.

Findings: The mean age of the patients was 64.3 years and the mean follow-up period was 10.2 months. While 80% of the patient group were male, 20% were female. 44.6% of the patients have a history of COVID infection. In our study, the in-hospital mortality rate was found to be 11.3%. When the P2Y12 inhibitor groups were compared, cardiac mortality was found to be significantly higher in the clopidogrel group than in the other groups, regardless of the COVID history. While the rate of cardiac mortality was 21.9% in the clopidogrel group, it was 1.6% in the prasugrel group and 6.7% in the ticagrelor group ($p<0.001$). When the effect and side-effect profiles of P2Y12 inhibitors were compared, no difference in clinical outcome could be detected in patients who had COVID compared to those who did not during the 1-year follow-up period.

Conclusion: No significant difference was found in the efficacy and safety endpoints of different P2Y12 inhibitors among patients with STEMI in the COVID era.

Key words: Acute coronary syndrome, P2Y12 inhibitor, Coronavirus disease

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Covid Ve Kardiyovasküler Sistem	3
2.2. Koroner Arter Anatomisi.....	5
2.3. Koroner Arter Hastalığı.....	7
2.3.1. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi	7
2.3.2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	9
2.4. Akut Koroner Sendrom	11
2.4.1. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi	12
2.4.2. Akut Koroner Sendromların Klinik Sınıflaması	13
2.4.2.1. ST Segment Yükselmesiz Miyokart İnfarktüsü (NSTEMI) ..	14
2.4.2.2. Kararsız Anjina (Unstabil Anjina) (UAP).....	14
2.4.2.3. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI)	14
2.4.3. Semptomlar ve Fizik Muayene	15
2.4.4. Laboratuvar Bulguları.....	16
2.4.4.1. Elektrokardiyografi (EKG)	16
2.4.4.2. Biyokimyasal Tetkikler	17
2.4.4.3. Görüntüleme Yöntemleri	17
2.4.5. Tedavi	18
2.4.5.1. Reperfüzyon Öncesi Acil Tedavi	18
2.4.5.2. Reperfüzyon Tedavisi	19
2.4.5.3. Fibrinolitik Tedavi.....	20
2.4.5.4. Revaskülarizasyon Tedavisi	22

2.4.5.5. Antikoagölan Tedavi	23
2.4.5.6. Antitrombotik Tedavi	25
2.4.5.7. Uzun Dönem Tedavi	27
3. MATERYAL ve METOD.....	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIşMA	49
6. SONUÇ	52
7. KISITLILIKLAR	53
8. KAYNAKLAR	54



KISALTMALAR DİZİNİ

ADE 2	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ARNİ	: Angiotensin Reseptör-Neprilisin İnhibitorü
ASA	: Asetilsalisilik Asit
COVID	: Koronavirüs Hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein
CTn	: Kardiyak Troponin
CX	: Sirkumfleks Arter
ÇMS	: Çıplak Metal Stent
DM	: Diyabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GP IIb/IIIa	: Glikoprotein IIb/IIIa
HPL	: Hiperlipidemi
Hs-CRP	: Yüksek Duyarlıklı CRP
HT	: Hipertansiyon
İSS	: İlaç Kaplı Stent
İTT	: İlk Tıbbi Temas
KABG	: Koroner Arter Bypass Greftleme
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LAD	: Sol Ön İnen Arter
LBBS	: Sol Dal Bloğu
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LMCA	: Sol Ana Koroner Arter
LV	: Sol Ventrikül
NSTMI	: ST Segment Yükselmesi Olmadan Miyokart İnfarktüsü
PKG	: Perkütan Koroner Girişim

RCA	: Sağ Koroner Arter
RV	: Sağ Ventrikül
SAO2	: Arteriyel Oksijen Saturasyonu
SARS-CoV-2	: Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüs
STEMI	: ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüs
UAP	: Stabil Olmayan Anjina Pektoris
UFH	: Unfraksiyone Heparin
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Fibrinolitik tedavi kesin ve göreceli kontrendike olduğu durumlar.....	20
Tablo 2.	Hastaların bazal karakteristikleri.....	35
Tablo 3.	P2Y12 İnhibitörüne göre değişkenlerin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.	COVID geçirme durumuna göre değişkenlerin karşılaştırılması.....	40
Tablo 5.	Hastaneye yatış sırasında kardiyak ölüm varlığına göre değişkenlerin karşılaştırılması	41
Tablo 6.	Bir yıllık takipte kardiyak ölüm varlığına göre değişkenlerin karşılaştırılması	42
Tablo 7.	Bir yıllık takipte herhangi nedenli bir ölüm varlığına göre değişkenlerin karşılaştırılması.....	43
Tablo 8.	Bir yıllık takip süresinde kardiyak ölüme etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi	44
Tablo 9.	Bir yıllık takip süresinde herhangi bir nedenle ölüme etki eden risk faktörlerinin incelenmesi.....	46
Tablo 10.	Herhangi bir nedenli ölümün P2Y12 inhibitörlerine göre sağkalım değerleri.....	47
Tablo 11.	Hastaneye yatış dahil kardiyak nedenli ölümün P2Y12 inhibitörlerine göre sağkalım değerleri	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Koroner arter anatomisi	6
Şekil 2. Aterosklerotik plak oluşum süreci	8
Şekil 3. Akut Koroner Sendromların klinik sınıflaması.....	13
Şekil 4. Herhangi bir nedenli ölümün P2Y12 inhibitörlerine göre sağ kalım eğrisi.....	47
Şekil 5. Hastaneye yatış dahil kardiyak nedenli ölümün P2Y12 inhibitörlerine göre sağ kalım eğrisi	48



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) dünya genelinde halen sık görülmekte ve mortalitenin en büyük nedenlerinden biridir. COVID pandemisi ile birlikte kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda mortalite ve morbidite daha sık görülmekte olup virüsün etkileri ile bu dönemde akut koroner sendrom (AKS) vakalarında artış izlenmiştir (1).

ST yükselmeli miyokard infarktüs (STEMI) vakalarının çoğunda altta yatan patoloji aterosklerotik plak yırtılması ile açığa çıkan trombojenik maddelerin trombüs oluşmasına neden olan koroner arterlerin tıkanması sonucu ortaya çıkmaktadır. Total tıkalı arterde yeterli kollateral dolaşım da yoksa miyokard dokusunda hızlıca nekroz gelişir. Bu nedenle göğüs ağrısı veya nefes darlığı gibi iskemik bulgular ile hastaneye başvuran hastalarda elektrokardiyografi (EKG) ile STEMI tanısı konulan hastaların hızlıca değerlendirilip ilgili damarın revaskülarize edilmesi hasta için mortalite ve morbidite açısından önemlidir.

STEMI hastalarında kılavuz önerisi ile perkütan koroner girişim sonrası asetilsalisilik asit tedavisine ek olarak uygun P2Y12 inhibitörü ikili antitrombositler tedavi olarak mutlaka uygulanmalıdır. P2Y12 inhibitörlerinin etki ve yan etki profilleri değerlendirilip kontrendikasyon yoksa hastalarda etkinlik açısından güçlü olan prasugrel veya tikagrelor ile idame tedavi sağlanmalıdır.

COVID-19 enfeksiyonu bulguları, hafif solunum semptomlarından ciddi kardiyovasküler ve pulmoner komplikasyonlara kadar değişiklik göstermektedir. Hastalık daha çok solunum yollarını etkilemekte ve hastalar genellikle solunum yetersizliğinden kaybedilse de kardiyovasküler komplikasyonlar önemli ölçüde mortalite ile ilişkilidir. Virüs birçok yolak ile vücudun çeşitli organlarına hasar vermekte olup COVID-19 hastalarında koroner arter trombozu artmış inflamasyon sonucunda koroner arterdeki plak stabilizasyonunun bozulması sonucunda meydana gelmektedir. COVID-19 tanılı STEMI hastalarında fazla trombüs yükü nedeniyle daha fazla stent trombozu izlenmiştir.

Bu çalışmada farklı P2Y12 inhibitörü ile tedavi edilmiş hasta gruplarında COVID enfeksiyonunun bilinen tromboz ve kanamaya yatkınlık gibi komplikasyonlarının hastalar üzerindeki etki ve yan etki profillerini değerlendirip

farka neden olup olmadığını ortaya koymak istedik. Ayrıca hastaların hastane yatışı ve bir yıllık takiplerinde ölüm, kanama, inme gibi bağımsız değişkenleri inceleyip kılavuzlar ve çalışmalar ile karşılaştırıp kesitsel olarak bilim dünyasına katkıda bulunmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID ve Kardiyovasküler Sistem

2019 yılında Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan şehrinde başlayarak tüm dünyaya yayılan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafınca pandemi olarak kabul edilen Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV-2) etkeni ile ortaya çıkan COVID-19 hastalığı, tüm dünyada önemli mortalite ve morbidite nedeni olmuştur. Hastalık büyük oranda solunum sistemini etkileyip, hastalar genellikle solunum yetmezliğinden kaybedilse de kardiyovasküler komplikasyonların mortalite ile ciddi ilişkisi bulunmuştur. Ayrıca kardiyovasküler hastalık (KVH) ve risk faktörleri olan hastalarda COVID-19'un daha ağır bir klinikle seyrettiği görülmüştür.

Pandemi döneminde ciddi mortalite ve morbidite sebebi olan AKS tanı ve tedavisi için bilim dünyası birçok uzlaşma raporu yayınlamıştır (1). AKS tedavisinde ortaya çıkan başlıca zorluklar; bu hasta grubunun hastaneye başvurularında azalma veya gecikme, akut miyokardiyal hasarının ilk başvuruda ayırıcı tanısının gecikmesi ve sağlık çalışanlarının enfeksiyondan korunmasını içermektedir (2).

COVID-19 etkeni koronavirüs hedef hücrelere anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ADE2) reseptörüne bağlanarak girdiği gösterilmiştir (3). COVID-19 solunum sistemini etkileyen bir hastalıktır ancak ADE2 reseptörlerinin kalp, vasküler hücreler ve perisitlerde de bulunmasına bağlı olarak KVH'a yol açmaktadır (4). COVID-19 ilişkili miyokart hasarı mekanizması net değildir. Ancak etyolojide birçok sebep yer almaktadır:

- Enfektif sürecin altında yatan kardiyovasküler hastalığa bağlı olarak stres yanıtı
- AKS; plak rüptürüne bağlı (tip 1 miyokart infarktüsü (MI)) ya da oksijen istem veya sunumu arasındaki dengesizliğe bağlı (tip 2 MI)
- Sitokin salınım sendromu
- Diğer nedenler (miyokardit, stres kardiyomiyopatisi ve akut pulmoner emboli)(5)

Koroner trombüs, tip 1 MI formunda AKS'ye ve bölgesel iskemide neden olabilir (6). İskemi ayrıca solunum yetmezliği ve hipoksi nedeniyle altında yatan

koroner hastalığına bağılı olarak oksijen talep ve sunumu arasındaki dengesizliğe bağılı olarak tip 2 MI formunda oluşabilir (7). Pulmoner emboli, pulmoner arter basıncını arttırarak sağ ventrikülde basınç yüklenmesine neden olabilir (8). Sempatik sistem aktivasyonu stres kardiyomiyopatisine yol açabilir (9).

Pandemi devam ederken AKS hastalarının hastaneye başvurularında ve hastaneye yatışlarında azalma gözlenmiştir (10). Hastaların virüs ile temastan korkmaları, mevcut şikayetlerini göz ardı etmelerine yol açmış olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca insanların virüse yakalanmamak için diyetlerine dikkat etmesi, sağlıklı kalmak adına yaptıkları olumlu aktiviteler kardiyak vaka sayılarındaki azalmaya katkıda bulunmuştur. AKS hastalarının semptomlarının COVID-19 semptomlarından ayırt edilememesi birlikte ilk hastanelere başvuran hastaların acil servislerde yoğunluktan dolayı koroner anjiyografi laboratuvarı olan hastanelere sevk edilememesi bu düşüşte önemli rol oynamıştır (9).

İtalya’da yapılan bir araştırmada Mart 2020 tarihinde primer perkütan koroner girişim (PKG) oranında %37 düşüş, geç başvurularda ise %25 oranında artış izlenmiştir (11). Aynı çalışmada İspanya verilerinin de benzer olduğu görülmüştür. İsviçre’de yapılan bir çalışmada ise AKS hastalarında semptomların başlangıcından ilk tıbbi müdahaleye kadar geçen süre, bir sene önceki aynı periyoda göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur (12). Yine aynı çalışmada AKS hastaları, hastaneye kabul edildikten sonra COVID-19’a yakalanma veya yayılma korkusu ve sağlık sistemine yük olma korkusu nedeniyle acil servis çağrılarını ertelemiştir.

COVID-19 hastalarında göğüs ağrısı şikayeti sık olup, ayrıntılı bir öykü AKS ile ilişkili semptomları ayırmada oldukça etkilidir. Özellikle tip 1 MI tanısını diğer kardiyak hasar sebeplerinden ayırt etmek en önemli noktadır çünkü PKG’de süre olarak gecikme mortalite riskini arttırmaktadır.

Son yayınlanan rehberlerde COVID-19 pandemisinde STEMI hastalarında planlanan zaman diliminde revaskülarizasyonun gecikmemesi gerektiği belirtilmiştir (13). Reperfüzyon tedavisi daha önce tanımlandığı üzere 12 saatin altında semptomları olan ve en az iki ardışık EKG derivasyonunda ST yükselmesi olan hastalarda endikedir (14).

STEMI hastası SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu bilinsin ya da bilinmesin çalışan sağlık personelinin korumak için maksimum önlemler alınmalıdır (13). İlk

tıbbi temas ile STEMI tanısı alması ile koroner reperfüzyon arasındaki maksimum süre 120 dakika olmalıdır ve primer PKG tercih edilen tedavi bu aşamada tercih edilecek yöntemdir. Ancak, pandemi sürecinde bu süre uzayabilir ve çeşitli merkezlerin bildirilen deneyimler ışığında 60 dakikaya kadar gecikme olabilir. Hedeflenen tedavi süreleri başarılamazsa, eğer hastada bir kontraendikasyon yoksa, fibrinolitik tedavinin tip 1 MI hastalarında reperfüzyon tedavisi olarak tercih edilebileceği ikinci seçenek olarak belirtilmiştir (13).

Koroner anjiyografi işlemi sırasında sol ventrikül kontraktıl işlevlerini değerlendirmek için ventrikülografi yapılması veya geçerli bir endikasyon yoksa ekokardiyografi yapılması temas süresini arttırıp bulaş riskini artırabileceği için önerilmemektedir (13). Primer PKG yapılan hastalarda radyal yaklaşım erken mobilizasyon ve erken taburculuk için tercih edilebilir (9).

COVID-19 tanılı STEMI hastalarında fazla trombüs yükü nedeniyle daha fazla stent trombozu izlenmiştir. Ayrıca işlem esnasında daha yüksek oranda trombüs aspirasyonu, daha sık GP IIb/IIIa ve heparin kullanımı raporlanmıştır (15).

2.2. Koroner Arter Anatomisi

Kalbi besleyen ana damarlar koroner arterler olup epikardiyal seyir gösterirler. Sağ ve sol aortik sinüsten çıkarak, sağ ve sol koroner arterler olarak iki bölüme ayrılırlar (Şekil 1). Sol ana koroner arter (LMCA) sol atriyum ile pulmoner trunkus arasında arasından geçer (16). İnsanların çoğunda sol ön inen arter (LAD) ve sirkumfleks arter (CX) olarak ikiye ayrılır, bazen bu iki damara ek olarak intermediyer arter dalını vererek üç kısımdan oluşur. Bazı hastalarda LMCA yoktur, LAD ve CX ayrı ostiumlar ile sol aortik sinüsten ayrılır (16).

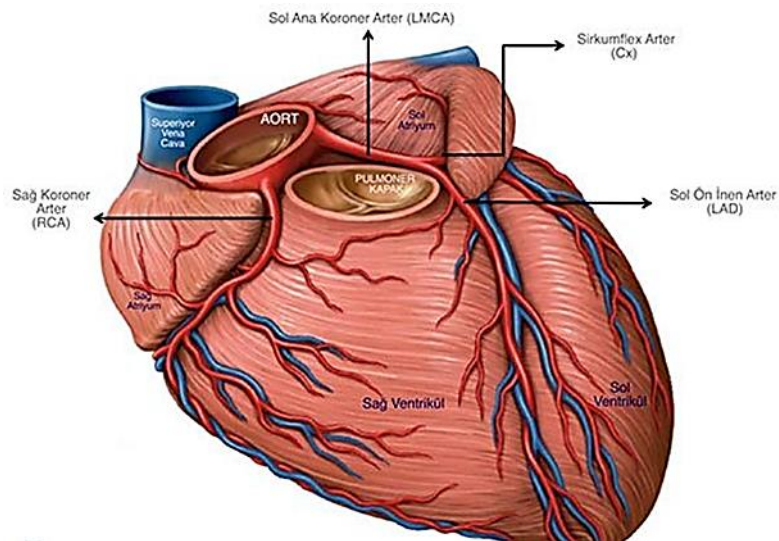
LAD septal ve diagonal dalları verip, kalbin ön yüzünde ön interventriküler sulkus boyunca apekse doğru ilerler. Septal dallar LAD'den çıkar ve interventriküler septumun 2/3 ön yüzünü, His demetini, sağ ve anterior sol demet dallarını besler. Diagonal arterler; sol ventrikül (LV) serbest duvarının anterior ve anterolateralini, sağ ventrikül (RV) serbest duvarının ön kısmının iç 1/3'nü besler (17).

CX sol atriyoventriküler sulkusun yağ dokusu içinde kalbin arka yüzüne doğru ilerler. İnsanların %85'inde nondominantdır, obtus marjinalis ve sol atriyal

dalları verir. LV serbest duvarının lateralini, anterolateral mitral papiller kasın bir kısmını ve sol atriyumun lateral ve posterior yüzünü besler (17).

Sağ koroner arter (RCA) sağ aortik sinüsten çıkar, sağ atriyovenriküler sulkus boyunca, kalbin arka yüzüne dönerek “crux” a doğru ilerler. %50 olgu da sağ aortik sinüsten ayrı bir dal olarak ayrılan, sağ ventrikül çıkış yolunun besleyen konus dalı RCA’nın ilk dalıdır (18). RCA’dan ayrılan ikinci dal sinoatriyal düğümü besleyen arterdir. RCA’nın orta kısmından birkaç adet sağ ventrikül ön duvarını besleyen akut marjinal dal ayrılır, bu dallar konus arteriyle beraber LAD tıkanıklığında kollateral dolaşım rol oynar. RCA, crux sonrası PDA ve posterolateral (PL) dalını vererek sonlanır. Tüm bu dallarıyla RCA sağ atriumu, RV ön duvarını, interventriküler septumun inferiorunun 2/3’lük kısmını, LV serbest duvarının inferiorunu ve posteromedial papiller kası besler (16).

Kardiyak crux’u geçen ve posterior desendan dalı oluşturan arter dominant koroner arter kabul edilir (18). İnsanların %80’inde, inferior interventriküler sulkusta seyreden ve LV’nin serbest duvarının inferiorunu besleyen PDA, RCA’dan kaynaklanmaktadır. Bu duruma sağ koroner dominansi denir. %10 vakada CX’ten kaynaklanır ve bu duruma sol koroner dominansi denir. %20 vakada ise RCA ve CX crux’u ortak beslerler ve bu duruma da kodominansi denir (16).



Şekil 1. Koroner arter anatomisi (19) Kalp Anatomisi, Yapısı ve İşlevleri-Tıp Akademiden alınmıştır.

2.3. Koroner Arter Hastalığı

Kalbin koroner arterlerinin aterosklerotik plak birikimine bağlı olarak obstruktif veya non-obstruktif hastalığına koroner arter hastalığı denir (20). Koroner arter hastalığı akut ve kronik koroner sendrom olmak üzere ikiye ayrılır. Klinik başvuruda trombojenik sürecin ön planda olması akut koroner sendrom olarak adlandırılırken, bunun dışındaki tablolar kronik koroner sendrom olarak adlandırılır (20).

Koroner arter hastalığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalitenin en önemli nedenidir. Dünya genelinde koroner arter hastalığına bağlı gelişen ölümlerde son dört dekatta azalma izlenirken, 35 yaş üstü bireylerde tüm nedenlere bağlı ölümlerin yaklaşık üçte biri koroner arter hastalığı nedeniyle olmaktadır (21).

TEKHARF (Türk Erişkinlerdeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışması ülkemizdeki koroner arter hastalarının verilerini içeren, 26 yıllık takip süresi ile 2017 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre yaklaşık 3,5 milyon koroner kalp hastası bulunmakta olup bu sayı yılda %4 artış göstermektedir. Yılda 210 bin ölüm (tüm ölümler içinde %43 oranında) koroner arter hastalığı nedeniyle meydana gelmektedir (22).

Türkiye'deki koroner hastalığa bağlı mortalite, 45-74 yaş aralığı karşılaştırılınca, Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyelerdedir (22).

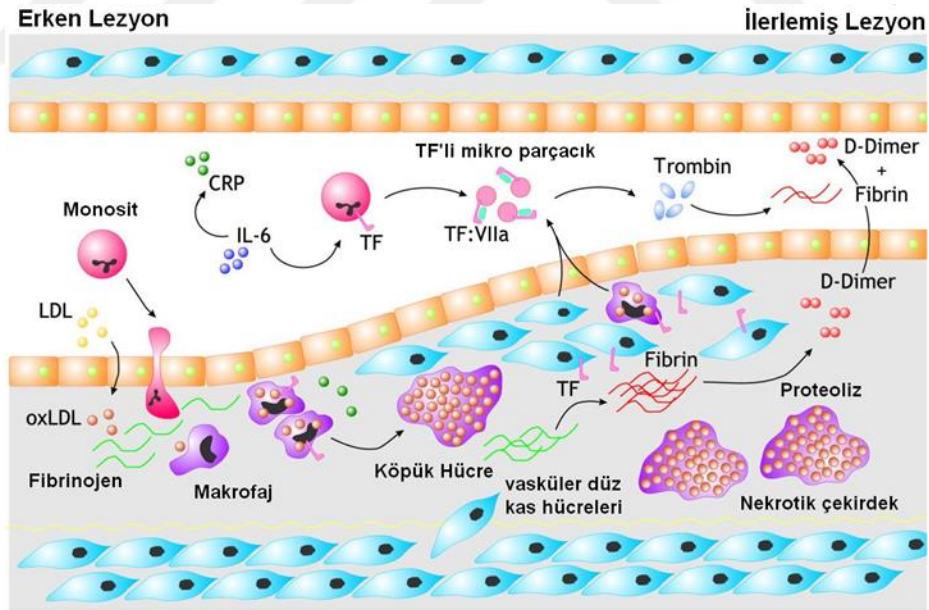
Amerika'da yapılan bir çalışmada 2019 yılında yaklaşık 360 bin kişinin koroner arter hastalığından öldüğünü ve 65 yaş altındaki her 10 ölümün ikisinin KAH'na bağlı olduğu belirtilmektedir (23). Farklı bir çalışmada 20 yaş ve üzeri yaklaşık 18,2 milyon (yaklaşık %6,7) yetişkinde KAH'nın olduğu görülmüştür (24).

2.3.1. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi

Aterosklerozun tipik lezyonu aterom plakları olup, arterlerin intima tabakalarını etkileyen, beraberinde medya ve adventisya tabakalarında değişikliklerin eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. Aterosklerozun başlamasında risk faktörleri ile beraber endotel disfonksiyonu major rol oynamaktadır.

Hiperkolesterolemi, ateroskleroz patogenezindeki en önemli faktördür. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endotel tabakasını geçmesiyle birlikte salınan birtakım sitokinler ve kemotaktik maddelerin etkisiyle enflamatuvar hücreler intimada birikmeye başlar. Makrofajların intimada okside LDL'yi fagosite etmesiyle birlikte köpük hücresi oluşur ve intima tabakası altında yağlı çizgilenmeler olarak gözlenir. Lümeninde darlık oluşturmazlar ve aterosklerozun ilk lezyonu olarak kabul edilirler. Köpük hücrelerinin apoptozisi ile nekrotik lipid çekirdek oluşur. Medya tabakasından intimaya göç eden düz kas hücrelerinin proliferatif özellik kazanması ile birlikte lipid çekirdek etrafında ekstrasellüler bağ dokusu (kapsül) sentezi başlar. Lipit çekirdek ve etrafında fibröz kapsülü olan, lümeni daraltan lezyona fibröz plak denir. Fibröz kapsül ne kadar kalınsa plak o kadar stabildir (Şekil 2).

Lipit çekirdeğin zamanla büyüyüp kapsülün incelmesi ve enflamatuvar hücrelerin çoğalması ile birlikte unstabil plak oluşur. Plak kapsülünün yırtılıp, plak içeriğinin kan ile teması sonucu plak üzerine trombüs ve fibrinin bindiği komplike lezyon meydana gelir (25,26).



Şekil 2. Aterosklerotik plak oluşum süreci (27) Spronk HM, van der Voort D, Ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thromb J.* 2004;2(1):12'den alınmıştır.

2.3.2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Ateroskleroz, genetik yapı ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve koroner arter hastalığının temelini oluşturur. Çocukluk çağında başlayan süreç, uzun bir asemptomatik dönemden sonra özellikle yetişkin dönemde klinik sonuçları görülür (28). Çevresel faktörler, plak oluşumu ve hastalığın ilerleme hızında etkili rol oynar.

Yaşam tarzı değişiklikleri ile değiştirilebilen sigara, obezite, fiziksel inaktivite; yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlarla kontrol edilebilen hiperlipidemi (HPL), hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM)'un yanı sıra yaş, cinsiyet ve aile öyküsü gibi değiştirilemeyen faktörler ve lipoprotein (a), trombotik ve enflamatuvar faktörler gibi son zamanlarda tanımlanmış risk faktörleri aterosklerozun başlangıcında ve koroner arter hastalığının gelişmesinde önemli rol oynar (29).

Yaş ve Cinsiyet; Ateroskleroz oluşumu ve AKS gelişimi için en güçlü bağımsız risk faktörü yaştır. Erkeklerde >45, kadınlarda >55 yaş veya erken menopoz KAH riskini artırır. Premenapozal dönemdeki kadınlar ile kıyaslandığında erkekler, yaklaşık 10 yaş erken koroner arter hastalığı ile karşılaşmaktadır. Postmenapozal dönemde ise risk kadınlar için artmakta fakat yaş grupları arası değerlendirme yapıldığında bu risk erkeklerden daha düşük kalmaktadır (29).

Amerikan Kalp Derneği (AHA), ABD'li erkek ve kadınlarda KVH insidansının 40-59 yaşları arasında yaklaşık %40, 60-79 yılları arasında yaklaşık %75 ve 80 yaşın üzerindekielerde yaklaşık %86 olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle, yaşlı yetişkinler, yüksek KVH prevalansı nedeniyle mevcut ABD sağlık altyapısı için büyük bir yük oluşturmaktadır (30).

Sigara; Sigara endotel disfonksiyonundan akut koroner sendrom gelişmesine kadar tüm evreler üzerinde etkilidir. Sigaranın endotel bağımlı vazodilatasyonu engellerken plak içindeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırarak endotel üzerinde hasara neden olur. Ayrıca C-reaktif protein (CRP), interselüler adezyon molekülleri, fibrinojen ve homosistein gibi hemostatik ve enflamatuvar süreçte etkili maddelerin artışına yol açar (31). Sigara KAH riskini yaklaşık 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleri ile de etkileşmesi sonucunda mortalite ve morbidite riski daha da artar (32).

Dislipidemi; Tüm dislipidemilerin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde rolü vardır ve en önemli kolesterol taşıyıcısı olan LDL aterojeniktir (31). Total kolesterol, LDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri kanda yükseldikçe ateroskleroz ve KAH riskinin arttığı gösterilmiştir. LDL yüksekliği, endotel hasarı ve inflamatuvar yanıtla yakından ilişkisi olup okside LDL plak içeriğindeki lipid çekirdeğin ana maddesidir (33).

Hipertansiyon; Kan basıncında yükselme endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açar (31). Kan basıncındaki azalmanın kardiyovasküler olaylarda da azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Sıkı kan basıncı kontrolü, majör kardiyovasküler olaylardan korunmada kritik bir öneme sahiptir (34).

Diyabetes Mellitus; Diyabet, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gelişimindeki en önemli risk faktörlerinden biridir. Diyabette hiperglisemi, ileri glikolize son ürünlerin üretiminde artışa yol açarak, arteriyel inflamasyonu tetiklemektedir. Diyabetik hastalarda belirgin endotel ve düz kas hücre fonksiyon bozukluğu yanında lökositlerin endotele yapışmasında, trombosit agregasyonunda ve koagülasyon sisteminin aktivitesinde artış izlenmektedir. Diyabeti olan hastalar diyabeti olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riski 2-6 kat artmıştır (31).

Aile Öyküsü; Ailede erken yaşta KAH öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Koroner hastalık için en güçlü aile öyküsü, birinci derece akrabada erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce KAH gelişmiş olması, o kişide KAH riskini yaklaşık 2 kat artırmaktadır (31).

Kronik Böbrek Hastalığı; Hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi KAH riskini artıran durumlar kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda sık görülür. Aynı zamanda inflamasyon ve kalsifikasyon sürecini organize eden yolaklar direkt olarak vasküler hasara yol açarak KAH riskini artırır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azaldıkça kardiyovasküler mortalite artar (35).

Obezite; Koroner kalp hastalığının gelişimi ve ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörüdür. Adipoz dokudan, vücut ağırlığının düzenlenmesinin yanı sıra insülin direncine yol açan mediatörler salınır. Bu mediatörler lipid metabolizması, kan basıncı, inflamasyon üzerine de etki ederek endotel hasarına ve ateroskleroza yol

açarlar (35). KAH olan hastaların %80'inden fazlası aşırı kilolu veya obezdir. Kilo kaybı, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci/tip 2 DM dahil olmak üzere bir çok majör risk faktörünü etkileyebilir (36).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu; Obezitenin yaygınlaşması ile birlikte sıklığı gittikçe artan önemli bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü de obstrüktif uyku apne sendromudur. Bu hastalık uyku sırasında hipoksi, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, kan basıncında ve kalp hızında artışa yol açarak endotel hasarına sebep olur (35).

Fiziksel İnaktivite; Sedanter hayat KAH'a sebep olan önemli bir risk faktörü olarak giderek daha fazla öne çıkmaktadır. Sedanter yaşam tarzı fazla kilo, dislipidemi ve hipertansiyona neden olan en önemli faktörlerden biridir. Fiziksel etkinlik kan basıncını düşürmenin yanı sıra; kan lipidlerini, diyabeti ve obeziteyi kontrol altına almakta da yararlıdır. Düzenli ve sürekli uygulanan fiziksel etkinlikler KAH riskini azaltmaktadır (35).

C-Reaktif Protein; CRP, doku hasarı ve akut enflamatuvar olaylarda geçici olarak artmakta, kronik enflamatuvar durumlarda ise sürekli yüksek kalmaktadır. Bu devamlı yüksekliğin kardiyovasküler olay riskini artırdığı görülmüştür. Normal CRP değerlerinde bile subklinik inflamasyonun devam edebileceği ve aterosklerotik hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi, yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) düzeyinin tespitinin önemini ortaya koymuştur. Yüksek hs-CRP düzeyi, bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir (37).

Lipoprotein(a); Birçok çalışmada lipoprotein (a) (Lp(a)) düzeyinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiştir. Lp(a) düzeyinin ölçülmesinin aynı zamanda erken başlayan KAH'ı ortaya koymada klinik önemi olduğu bildirilmiştir ve Lp(a) düzeyi yüksek çıkan bireylerin mutlaka aile bireylerinin de taranması önerilmektedir (31).

2.4. Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendrom, koroner arteriyel plağın rüptürünü takiben koroner arterlerde trombus oluşumu ve miyokard perfüzyonunun farklı derecelerde bozulmasıyla komplike olabilen olguları tanımlar. Klinik pratikte AKS terimi; ST

segment yükselmeli miyokart infarktüsü (STEMI), ST segment yükselmesi olmadan miyokart infarktüsü (NSTEMI), stabil olmayan anjina pectoris (Kararsız anjina ya da UAP) ve ani kardiyak ölüm olmak üzere geniş spektrumlu bir dizi klinik tabloyu içeren başlangıç tanısı olarak kullanılır (38).

Miyokart infarktüs, kişide iskemi semptomları ile birlikte kanda kardiyak troponinlerin artması durumunu ifade eder. Kardiyak troponin (cTn) değerinin, en az üst referans sınırın 99. Persentilin üzerinde artma ve/veya azalma göstermesi ile birlikte aşağıdaki durumlardan en az birinin varlığında miyokart infarktüsü tanısı koyulur: (39)

- Akut miyokart iskemisi ile uyumlu semptomlar
- Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri
- EKG’de patolojik Q dalgalarının izlenmesi
- Görüntüleme yöntemleri ile miyokardın canlılığını yitirdiğinin gösterilmesi veya segmenter duvar hareket bozukluğu saptanması
- Anjiyografi veya otopsi ile intrakoronar trombüsün izlenmesi

2.4.1. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi

Akut koroner sendrom, genellikle rüptüre olmuş aterosklerotik plağın akut tromboze olması sonucu oluşur. AKS’nin aterosklerotik olmayan nedenleri arasında arterit, spontan koroner arter diseksiyonu, koroner emboli, kokain kullanımı, koroner arter spazmı ve konjenital anomaliler yer almaktadır (40).

Aterosklerotik plaklar temelde stabil ve hassas plaklar olarak ikiye ayrılır. Hassas plaklar ince fibröz bir kapsüle sahip olup, düz kas hücrelerinden fakir ve enflamatuvar hücrelerden zengindir, bu plakların rüptüre olma riski yüksektir (40). Hassas plakların çoğu koronerlerde non-obstruktif darlığa yol açarlar.

Akut koroner sendromların dörtte üçü plak rüptürü sonucu oluşmaktadır. Plak rüptürü nedeniyle meydana gelen AKS’lerde önemli olan lezyonun darlık derecesi değil, plağın hassasiyetidir. Hassas plağın yırtılması çoğu zaman tetikleyici bir faktör sonrası olur. Bu faktörler; kan basıncındaki ani değişiklikler, kalp hızındaki değişimler, tromboza eğilim, fibrinolitik süreçlerde azalma gibi durumlardır (41).

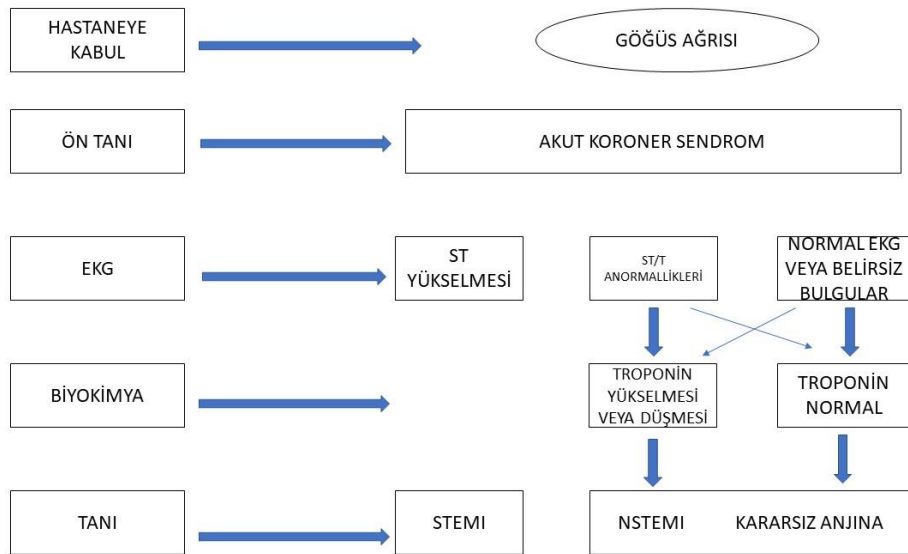
Plak rüptürü sonrası açığa çıkan trombojenik içerik, trombositlerin aktivasyonuna ve agregasyonuna yol açar (42). Aktive olan trombositler

yüzeylerinde bulunan glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptörünü yapısal değişikliğe uğratarak daha fazla trombosit aktivasyonu ve agregasyonu üzerinden trombin üretiminin artmasına yol açarlar. Sonuç olarak trombüs koroner arter lümenini tıkayarak AKS'ye neden olur (43). Damarı tam olarak tıkayan trombüs oluşursa hastada akut STEMI gelişir. Trombüs tıkayıcı değilse hasta daha çok UAP veya NSTEMI tablosu ile başvurur.

2.4.2. Akut Koroner Sendromların Klinik Sınıflaması

Akut koroner sendromun klinik ayrımında EKG ve miyokardiyal nekrozu gösteren biyokimyasal belirteçler (sıklıkla troponin) kullanılır. Göğüs ağrısı ile başvuran veya kliniği akut koroner sendromu düşündüren tüm hastalara başvuru anından itibaren 10 dakika içinde EKG çekilmeli ve kan tetkiği alınmalıdır (44).

Akut koroner sendrom, EKG'de ST segment elevasyonu varlığına göre STEMI ve ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlar olarak ikiye ayrılır. ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlarda (NSTE-AKS) miyokardiyal nekroz belirteçlerin kanda yükselip yükselmemesine göre NSTEMI ve UAP (kararsız anjina) olmak üzere ikiye ayrılır (45). Akut koroner sendromların klinik sınıflaması Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. Akut Koroner Sendromların klinik sınıflaması (46)

2.4.2.1. ST Segment Yükselmesiz Miyokart İnfarktüsü (NSTEMI)

Akut koroner sendrom ile uyumlu iskemik şikayetleri olan bir hastada seri EKG takiplerinde ST segment yükselmesinin olmaması ve serumda miyokardiyal nekroz belirteçlerinin yükselmesi ile tanı konur. STEMI tablosundan farklı olarak transmural miyokard tutulumu yerine subendokardiyal miyokard nekrozu izlenir.

Erken dönem mortalitesi STEMI'ye kıyasla daha düşüktür. İleri yaş hastalarda daha sık görülmesi ve eşlik eden komorbid durumların daha fazla olması nedeniyle uzun dönem sonuçları STEMI ile benzerdir (47).

2.4.2.2. Kararsız Anjina (Unstabil Anjina) (UAP)

EKG'de ST segment yükselmesi olmadığı gibi serumda kardiyak belirteçlerinin de yükselmediği klinik tablodur (47). Miyokard nekrozu izlenmediği için akut koroner sendromlar içindeki en iyi prognozlu olan gruptur.

Ağrının istirahatte ya da hafif efor sonrası aniden başlaması ve en az 10 dakika sürmesi, şiddetinin ve sıklığının artması veya uykudan uyandırması ile kararlı anjinadan ayrılır.

2.4.2.3. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

Akut başlangıçlı göğüs ağrısı ve EKG'de ST segment yüksekliğinin izlendiği acil müdahale edilmesi gereken klinik tablodur. Akut total ya da subtotal oklüde koroner arteri gösterir ve primer perkütan koroner girişim (PKG) veya fibrinolitik tedavi ile acil reperfüzyon gereklidir (48).

STEMI, sorumlu koroner arterin total tıkanması durumunda gelişir ve transmural nekroz görülür (47). Risk altındaki miyokard dokusunun daha fazla olması nedeniyle STEMI diğer AKS alt tiplerine göre mekanik ve aritmik komplikasyonlara, kardiyojenik şoka ve mortaliteye daha fazla neden olmaktadır. Bu nedenle miyokard iskemisi düşünülen bir hastada ST segment yükselmesi tanısı hızla konulmalıdır. Hasta eğer PKG yapılabilen bir merkezde ise 60 dakika içinde sorumlu arter reperfüze edilmelidir. Eğer hasta PKG imkânı olmayan bir merkezde ise hastanın 120 dakika içinde PKG için sevk edilebilme imkânı varsa sevk işlemi

yapılmalı aksi durumda fibrinolitik tedavi ile reperfüzyon açısından hasta değerlendirilmelidir (47).

2.4.3. Semptomlar ve Fizik Muayene

STEMI'nin klasik semptomu sıkıştırıcı, baskı tarzında, sıklıkla sol kola ve sırta yayılan retrosternal göğüs ağrısıdır. Uzun sürelidir (genellikle >20 dk) ve nitrat veya istirahat ile rahatlama izlenmez. Ağrı pulmoner emboli veya aort diseksiyonundaki gibi hızlı pik yapmaz.

Inferior MI'larda genellikle başvuru şikayeti olan epigastrik ağrı gastrointestinal hastalıklarla karışabilir. Soğuk terleme, yorgunluk, baş dönmesi, çarpıntı, akut bilinç değişikliği, bulantı-kusma ilişkili veya eşlik edebilen diğer semptomlardır.

MI sonucu gelişebilecek mekanik komplikasyonları belirlemek ve takip etmek, gelişebilecek kalp yetersizliğinin tanısını koymak, risk sınıflaması yapmak veya MI'ı taklit edebilecek diğer tanıları ekarte etmek için temel fizik muayene yapılması çok önemlidir (47).

MI'da hipotansiyon veya hipertansiyon görülebilir. Kan basıncı katekolamin salınımına bağlı olarak kardiyak hadisenin ilk saatlerinde artabilir. Inferior MI'larda genellikle parasempatik sistem aktivite artışı ve buna bağlı hipotansiyon, bradikardi görülürken; anterior MI'larda sempatik sistem artışına bağlı kan basıncı daha yüksek seyreder.

Fizik muayenede oskültasyon ile akut mitral yetersizliği ve ventriküler septal defekt varlığında pansistolik üfürüm, kalp yetersizliği gelişmesi durumunda S3 duyulabilir.

Solunum sistemi muayenesinde sol kalp yetmezliğine bağlı krepitan raller duyulabilir. Ayrıca sağ ventrikül yetmezliğine bağlı juguler venöz dolgunluk, ağrılı hepatomegali, batında veya ayaklarda şişlik görülebilir (14,17,49).

2.4.4. Laboratuvar Bulguları

2.4.4.1. Elektrokardiyografi (EKG)

EKG, STEMI tanısında en önemli tanı koydurucu tetkiktir. 2017 ESC STEMI kılavuzunda; STEMI şüphesi olan hastaya, ilk tıbbi temastan itibaren en geç 10 dk içinde 12 derivasyonlu EKG çekilmesi, ilk EKG normal saptansa dahi klinik şüphesi yüksek olan hastada EKG aralıklı çekilmeli ve defibrilatörlü monitör takibi önerilmektedir (14).

STEMI'nin kesin elektrokardiyografik tanısı:

- İki veya daha fazla komşu derivasyonda 1 mm veya daha fazla ST segment yükselmesi, karşıt derivasyonlarda eşlik eden ST segment depresyonun bulunması
- V2-V3'te <40 yaş erkeklerde $\geq 2,5$ mm, ≥ 40 yaş erkeklerde ≥ 2 mm ve kadınlarda $\geq 1,5$ mm ST segment yükselmesi (sol dal bloğu veya sol ventrikül hipertrofisi yokluğunda) durumunda konulur (14)(49)

Inferior MI olan hastalarda, sağ ventrikül infarktüsünü belirlemek amaçlı, sağ prekordiyal derivasyon (V3R-V4R) kayıtları mutlaka alınmalıdır. Benzer şekilde, T dalgası pozitifliği ile birlikte V1-V3 derivasyonlarındaki ST segment çökmesinin izlenmesi eşlik eden posterior MI veya izole posterior MI varlığında olabilir, sol göğüs kafesi sırt kısmına bağlanan V7-V9 derivasyonlarındaki ≥ 0.5 mm ST segment yükselmesinin gösterilmesi ile doğrulanmalıdır (50).

Göğüs ağrısı olan bir hastada EKG'de yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB) ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü olarak değerlendirilmelidir. Daha önceden LBBB mevcut olan veya yeni eski ayırımı yapılamayan hastalarda ise tanıda Sgarbossa kriterleri kullanılır. Kriterlerden elde edilen toplam skorun 3 ve üzerinde olması %90 spesifite ve %88 pozitif prediktif değer ile miyokard enfarktüsü tanısı koydurur (47).

Sgarbossa kriterleri:

- Pozitif QRS kompleksi izlenen derivasyonlarda konkordan ≥ 1 mm ST elevasyonu olması (5 puan)
- V1, V2 veya V3 derivasyonlarında ≥ 1 mm ST depresyonu olması (3 puan)
- Negatif QRS kompleksi izlenen derivasyonlarda diskordan ≥ 5 mm ST elevasyonu olması (2 puan)

Sağ dal bloğu (RBBB) varlığı da STEMI tanısını zorlaştırırsa da, LBBB'ye göre ST segment değerlendirmesi daha kolaydır ancak kötü prognoz göstergesidir (51).

Hastada kalp pili bulunması STEMI'de EKG değerlendirmesini zorlaştıran diğer bir durumdur. AKS yönünde klinik şüphe yüksek ise STEMI gibi yaklaşım tedavi etmek doğru yöntemdir (14).

EKG'de aVR ve/veya V1 derivasyonlarındaki ST segment yükselmesine eşlik eden altı ya da daha fazla prekordiyal derivasyonunda 1 mm ST segment çökmesi görülen hastalara da STEMI olarak yaklaşmak gerekir. Bu bulgular hastada LMCA tıkanıklığı ya da çoklu damar hastalığı olabileceğinin habercisidir (49).

2.4.4.2. Biyokimyasal Tetkikler

STEMI hastalarında tanı daha çok klinik bulgular ve EKG ile belirlenmektedir. Akut dönemde biyokimyasal belirteçleri saptamaya yönelik kan alınması rutin olarak uygulanan ve önerilen bir durumdur, ancak reperfüzyon stratejisi/tedavisini geciktirmemelidir. Miyokardiyal nekrozun göstergesi olan bu belirteçler daha çok risk sınıflaması ve reperfüzyon tedavisinin değerlendirilmesinde önemlidir. Kardiyak troponin T (cTnT), kardiyak troponin I (cTnI), miyogloblin, CK, CK-MB, kütle CK-MB kullanılan miyokardiyal nekroz belirteçleridir. Miyogloblin ilk yükselen marker olup, kardiyak troponinler en sensitif ve spesifik olandır (14, 49).

2.4.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

Kardiyojenik şok, hemodinamik instabilite veya mekanik komplikasyon şüphesi olan hastalarda reperfüzyon tedavisini geciktirmeksizin ekokardiyografi ivedilikle yapılmalıdır. Ayrıca hastane yatışı boyunca, hastanın kliniğinde bozulma olduğunda mekanik komplikasyonları dışlamak, taburculukta ventrikül fonksiyonlarını ve özellikle MI'a bağlı intrakardiyak trombüs varlığını belirlemek amaçlı uygulanması önerilir (14).

Koroner anjiyografi ile sorumlu lezyonun gösterilmesi tüm hastalarda tercih edilen görüntüleme yöntemidir (14).

2.4.5.Tedavi

Total iskemik süre; STEMI’de tıkalı sorumlu lezyona bağlı göğüs ağrısının başlaması ile perkütan girişim sonrası koroner arterde kan akımının sağlanması arasındaki zaman dilimidir. Miyokardiyal hasarın en az seviyeye indirilmesi, akut ve kronik dönemde prognozunu iyileştirilmesi erken reperfüzyona bağlıdır (18).

2.4.5.1. Reperfüzyon Öncesi Acil Tedavi

Göğüs ağrısı ya da nefes darlığı gibi iskemik semptomlarla hastaneye başvuran hastanın ilk tıbbi temasından itibaren en geç 10 dk içinde çekilen 12 derivasyonlu EKG ile STEMI tanısı konulduktan sonra, planlanan reperfüzyon tedavisine kadar olan, hastanın stabilizasyonu ve prognozunda önemli olan tedavilerdir. Hastanın monitorize edilip, vital bulgularına göre tedavi revizyonu önemlidir (17, 49).

Oksijen; STEMI hastalarında O₂ tedavisi, arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) <%90 veya parsiyel O₂ basıncı (PaO₂) <60 mmHg olduğu hipoksik hastalarda önerilir (14)

Aspirin ve P2Y₁₂ reseptör antagonistleri; aspirin 150-300 mg oral, klopidoğrel 600 mg oral, prasugrel 60 mg oral (inme ya da geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda, ≥ 75 yaş ve <60 kg olan hastalarda önerilmez), tikagrelor 180 mg oral yükleme dozunda acil tedavi önerilmektedir (14).

Analjezikler; En çok tercih edilen morfindir. 4-8 mg başlangıç dozundan sonra, hastanın ağrısı kaybolana kadar veya hipotansiyon, kusma, solunum depresyonu gibi yan etkileri ortaya çıkmadıkça 5-15 dk ara ile 2-8 mg tekrarlayan dozlarda uygulanabilmektedir. Analjezik etkisinin yanı sıra hastada anksiyeteyi azaltır, akciğer ödemi kliniği olan hastalarda periferik arteriyel ve venöz dilatasyon ile klinik rahatlama sağlar (49).

Nitrogliserin; koroner vazodilatasyon ile koroner kan akımını artırarak ve venöz kapasitans artışı ile sol ventrikül ön yükünü azaltarak etki eder (49). Konjestif kalp yetersizliği, devam eden belirtiler veya hipertansiyon ile komplike akut MI tedavisinde faydalıdır. Ayrıca ST segment yükselmesinin koroner arter spazmına bağlı olup olmadığının belirlenmesinde yararlıdır. RV enfarktüsü, hipotansiyon ve son 24-48 saat içinde fosfodiesteraz inhibitörü kullananlarda kontrendikedir (47).

Betablokerler; enfarkt alanı azaltıp ve hayatı tehdit eden aritmileri önlerken, çoğu hastada iskemik ağrıyı hafifleterek analjezik ihtiyacında azalma sağlar (49). 2017 ESC STEMI kılavuzunda kontrendikasyonu ve akut kalp yetersizliği bulgusu olmayan ve sistolik KB>120 mm/Hg olan hastalarda primer PKG uygulanacaksa başvurusu esnasında betabloker kullanımı sınıf IIa endikasyonla önerilmektedir (14).

2.4.5.2. Reperfüzyon Tedavisi

Reperfüzyonun klinik bulguları; hastada iskemi semptomlarının azalması veya geçmesi, EKG de ST yükselmesinde gerileme olması ve reperfüzyona özel ritimlerin görülmesidir.

STEMI tanısı konulup iskemik semptomların başlangıcından <12 saat süre geçen tüm hastalarda reperfüzyon tedavisi önerilmektedir. Günümüzde önerilen reperfüzyon stratejisi; hedef süreler içinde tüm hastalarda perkütan koroner girişim uygulamaktır (14).

2017 ESC STEMI kılavuzunda, reperfüzyon stratejisini belirlemede başlangıç noktasını ilk tıbbi temas (İTT) oluşturmaktadır. Kılavuz hastanın ilk tıbbi teması ile STEMI tanısı için geçen sürenin 10 dakikanın altında tutulmaya çalışılmasını önermektedir.

Tanı konulduktan sonra PKG'ye kadar geçen süre 120 dakika olacak ise hastanın hızlıca PKG yapılan bir merkeze sevkı önerilmektedir ve ilgili damarın reperfüzyon 90 dakika içinde sağlanmalıdır.

Tanı konulduktan sonra primer PKG'ye kadar geçen süre 120 dakika olacak ise ve trombolitik tedavi için bir kontrendikasyon yoksa, trombolitik tedaviye 10 dakika içinde başlanmalıdır.

Trombolitik tedavi için bir kontrendikasyon varlığında süreden bağımsız olarak hastanın primer PKG yapılan bir merkeze sevki sağlanmalıdır.

Hasta primer PKG yapılan bir merkeze başvurduysa tanı konulduktan sonra 60 dakika içinde primer PKG ile reperfüzyon sağlanmalıdır (14).

2.4.5.3. Fibrinolitik Tedavi

2013 AHA ve 2017 ESC kılavuzlarına göre; semptomların başlamasından itibaren ilk 12 saat içinde başvuran ve STEMI tanısından itibaren 120 dk içinde PCI uygulanamayan hastalarda fibrinolitik tedavi sınıf I endikasyonla önerilir (14, 52).

Fibrinolitik tedavinin kesin kontrendike ve göreceli kontrendike olduğu durumlar Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Fibrinolitik tedavi kesin ve göreceli kontrendike olduğu durumlar (14)

Kesin
Herhangi bir zamanda geçirilmiş nedeni bilinmeyen kafa içi kanama veya inme
Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme
Merkezi sinir sistemi hasarı ve neoplazileri veya arteriovenöz oluşum bozuklukları
Yakın zamanda geçirilmiş önemli travma/cerrahi/kafa travması (son 3 hafta içinde)
Son bir ay içinde gastrointestinal kanama
Bilinmeyen kanama bozukluğu (menstrüasyon kanamaları dışında)
Aort diseksiyonu
Son 24 saat içinde gerçekleştirilmiş kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar
Göreceli
Son 6 ay içinde iskemik atak
Oral pıhtı önler tedavi
Gebelik ve doğum sonrası ilk hafta
Dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg)
İlerlemiş karaciğer hastalığı
Enfektif endokardit
Aktif peptik ülser
Uzamış travmatik resüsitasyon

Hastaların fibrinolitik tedavi başlatıldıktan sonra PKG uygulanan bir merkeze sevki sağlanmalıdır. Fibrinolizin başarılı olmadığı durumlarda (90 dk sonra <%50 ST rezolüsyonu, hastanın şikayetlerinin devam etmesi), hemodinamik veya elektriksel instabilite ve yeniden ST yükselmesi ile beraber re-enfarktüs durumlarında kurtarıcı PKG yapılmalıdır. Tekrarlayan fibrinoliz uygulaması önerilmez. Başarılı fibrinoliz

sonrası dahi kontrendikasyon yoksa rutin erken anjiyografi (fibrinolizden 2-24 saat sonra) stratejisi önerilmektedir (14).

Fibrinolitik ajanlar; inaktif enzim olan plazminojeni aktif formu plazmine dönüştürerek etki gösterir. Fibrinolitik ajanlar fibrin spesifik; alteplaz (tPA), reneplaz(rPA), tenekteplaz (TNK) ve fibrin spesifik olmayan streptokinaz (STK)'ı içerir (49). Fibrinolitik tedavide fibrine özgü ajanlar sınıf I endikasyonla önerilir (14). ≥ 75 yaş hastalarda tPA yarı dozu düşünülmelidir.

Dünyada en yaygın kullanılan fibrinolitik ajan ucuz maliyeti nedeniyle streptokinazdır. Etkinliği tPA'dan daha az, intrakraniyal hemoraji riski daha düşüktür (53). ABD' de en yaygın kullanılan ajan ise tPA ile benzer etkinliğe ve daha düşük intrakraniyal kanama riskine sahip TNK'dır (54).

Ülkemizde yaygın olarak tPA kullanılmaktadır (17). tPA;15 mg IV bolus sonrası, 30 dk içinde 0,75 mg/kg IV infüzyon (maksimum 50 mg' a kadar), daha sonra 60 dk içinde 0,5 mg/kg IV infüzyon (maksimum 35 mg'a kadar) olacak şekilde uygulanır. Bu tedaviyle birlikte hastalara antitrombositler ve antikoagülan tedavi uygulanır. Uygun P2Y₁₂ inhibitörü klopidoğreldir. Antikoagülan olarak enoksaparin (unfraksiyone heparine tercih edilir), unfraksiyone heparin (UFH) ve streptokinaz alan hastalarda fondaparinuxs kullanılır (14).

Fibrinolitik tedavi sonrası en sık komplikasyon kanamadır, en önemli komplikasyon ise intrakraniyal kanamadır ve tedavi sonrası yaklaşık %0,5-0,7 oranında izlenir. İntrakraniyal kanama için majör risk faktörleri yaş (>75), hipertansiyon, düşük vücut ağırlığı, kadın cinsiyet ve önceden varfarin kullanımı gibi koagülopatilerdir (47).

2.4.5.4. Revaskülarizasyon Tedavisi

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda koroner anjiyografi; primer PKG amacıyla birlikte kurtarıcı PKG olarak, kardiyojenik şok tablosunda, ventriküler septal rüptür, ciddi mitral yetersizliği gibi komplikasyonları nedeniyle cerrahi planlanan hastalarda, hemodinamik veya elektriksel kararsızlığın devam ettiği hastalarda, 12-48 saat aralığında başvuran hastalarda tanısal amaçlı uygulanmalıdır (14).

Günümüzde önerilen reperfüzyon stratejisi; mümkün olan tüm hastalarda primer PCI stratejisidir (14).Çok sayıda randomize çalışmada; yüksek volümlü ve deneyimli bir ekip tarafından gerçekleştirilen primer PKG'nin fibrinolitik tedaviye göre mortalite, inme ve re-enfarktüste azalma açısından daha üstün olduğunun gösterilmiştir (55). Semptom başlangıcının üzerinden ≥ 12 saat geçmiş hastalarda devam eden iskemik semptomlar, hemodinamik instabil durum veya hayatı tehdit edici aritmi varlığında PKG, 2017 ESC STEMI kılavuzunda sınıf I endikasyonla önerilmektedir. Geç başvurularda ise (12- 48 saat) rutin primer PKG endikasyon düzeyi ise sınıf IIa'dır. Semptom başlangıcından sonra 48 saat geçmiş asemptomatik hastalar için rutin primer PKG önerilmemektedir (sınıf III). Bu lezyonlara kronik total oklüzyon gibi yaklaşılmalı, semptom gelişmesi veya iskemi/viyabilite değerlendirmesi sonrası revaskülarizasyon açısından değerlendirilmelidir (14).

Primer PKG'de balon anjiyoplastiye tercihen koroner arter stentlemesi önerilir, yeni kuşak ilaç kaplı stentler (İSS), çıplak metal stentlere (ÇMS) tercih edilmelidir (14, 52).

Comfortable Ami (Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction) ve Examination (Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents) çalışmalarında akut miyokart enfarktüsü hastalarında İSS'lerin ÇMS'lere özellikle tekrar girişim ihtiyacı ve stent trombozu bakımından üstün olduğu gösterilmiştir (56, 57).

Kardiyojenik şokun eşlik ettiği STEMI hastalarında, sorumlu lezyon açıldıktan sonra şok tablosu devam etmesi durumunda enfarkt dışı arterlere revaskülarizasyon uygulanabilir, enfarkt dışı arterlerin rutin revaskülarizasyonu önerilmez (58).

2019 yılında yayınlanan yeni bir çalışma olan Complete çalışmasında; çoklu damar tutulumu olan STEMI hastalarında, sadece sorumlu lezyon ve sorumlu lezyon ile beraber diğer kritik lezyonlarında revaskülarize edildiği hastalar karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları tam revaskülarizasyon uygulanan hastalarda ölüm, MI ve tekrarlayan revaskülarizasyonun daha az olduğunu göstermiştir (59). Çoklu damar hastalığı olan STEMI olgularında, enfarkt dışı arterin uygun revaskülarizasyon

zamanlaması için yeni çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, mevcut çalışmaların büyük bir kısmı taburculuk öncesi tam revaskülarizasyonun özellikle tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacını azalttığı yönündedir. Çok damar hastalığı olan STEMI hastalarında enfarkt dışı arterin taburculuk öncesi rutin revaskülarizasyonu 2017 ESC STEMI kılavuzunda sınıf IIa olarak önerilmektedir (14).

Primer PKG uygulanan hastalara asetilsalisilik asit (ASA) ve bir P2Y12 inhibitörü ile ikili antitrombositler tedavi ve bir paranteral antikoagülan tedavi uygulanmalıdır. PKG ile başarılı revaskülarizasyon sonrası rutin post-prosedürel antikoagülan tedavi önerilmemektedir (15, 47, 53).

STEMI hastalarında koroner arter bypass greftleme (KABG), patent bir enfarktten sorumlu artere sahip olduğu halde koroner anatomisi PKG'ye uygun olmayan (sol ana koroner veya çoklu damar hastalığı gibi) ve bununla birlikte geniş miyokart alanının tehdit altında olduğu, kardiyojenik şok tablosunda ve MI ile ilişkili mekanik komplikasyonu olan hastalarda acil olarak düşünülmelidir. MI sonrası kararlı hale gelmiş hastalarda KABG için uygun zaman bireye özgü belirlenmelidir. En çok kabul gören 3-7 günlük bir bekleme süresidir. Ancak takiplerde hemodinamik kötüleşme veya iskemik olay geçirme riski yüksek olan hastalara mümkün olan en kısa sürede ameliyat önerilmektedir (15, 47).

2.4.5.5. Antikoagülan Tedavi

Antikoagülan ilaçlar trombin oluşum ve aktivitesini baskılayarak trombüs nedenli olaylarda azalmaya yol açarlar. STEMI patogenezinde trombinin merkezi rolü nedeniyle antikoagülasyon, STEMI' de temel tedaviler arasındadır. Antikoagülan tedavi, STEMI hastalarında reperfüzyon tedavisinden bağımsız olarak enfarkt ile ilişkili arterin açıklığının sağlanması ve sürdürülmesi ile birlikte, derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebral emboli ve ventriküler trombüs oluşumunu da engeller (17, 49).

Primer PKG için kullanılan antikogülan ajanlar unfraksiyone heparin (UFH), enoksaparin ve bivalirudindir, fondaparinuxs kullanımı önerilmez. Fibrinolitik tedavi alan hastalarda ise tercihen enoksaparin olmakla birlikte, UFH ve streptokinaz alan hastalarda fondaparinuxs da kullanılabilir (14).

Primer PKG’de; heparin 70- 100 IU /kg IV bolus, enoksaparin 0,5 mg/kg IV bolus, bivalirudin 0,75 mg/kg IV bolus sonrası 4 saate kadar 1,75 mg/kg/saat infüzyon dozlarında önerilir. 2017 ESC STEMI kılavuzunda rutin UFH kullanımı sınıf I endikasyonla önerilirken, rutin enoksaparin ve bivalirudin kullanımı sınıf IIa ile önerilmektedir. Heparine bağlı trombositopeni gelişen primer PKG hastalarında ise bivalirudin sınıf I endikasyonla önerilmektedir. Başarılı PKG sonrası ek risk durumu yoksa terapötik antikoagülasyon gerekmemektedir. Enoksaparin ve UFH arasında geçiş önerilmemektedir, tedavi hangi ajan ile başlandıysa onun ile devam edilmelidir. Oral antikoagülan alan hastalarda ise son dozdan bağımsız olarak parantral antikoagülasyon uygulanmalıdır (15).

Enoksaparin ve UFH’ın incelendiği bir meta analizde; enoksaparin ile ilk 7 ve 30 günlük mortalite ve re-enfartüs riskinde belirgin azalma olduğu, ilk 7 günlük majör kanama riskinde ise artış olduğu görülmüştür (60).

Fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda ise;

- Heparin 60 IU /kg IV bolus, takiben 24-48 saat boyunca maksimum 1000 IU/saat olacak şekilde 12 IU/ kg IV infüzyon (hedef aPTT 50 -70 olacak şekilde)
- Enoksaparin <75 yaş grubunda 30 mg IV bolus takiben 15 dk sonra başlanacak revaskülarizasyona kadar veya maksimum 8 gün olacak şekilde devam edecek 12 saatte bir 1 mg/kg subkutan (ilk 2 doz maksimum 100 mg olmalıdır) >75 yaş grubunda ise bolus olmadan 0,75 mg/kg subkutan (ilk 2 doz maksimum 75 mg olmalıdır), GFR <30 ml /dk/1.73 m² hastalarda tek doz olacak şekilde,
- Fondaparinuxs 2,5 mg IV bolus dozu takiben 2,5 mg/ gün subkutan maksimum 8 gün olacak şekilde önerilir (15).

2.4.5.6. Antitrombotik Tedavi

Trombosit adezyon ve agregasyonu tıkaçıcı koroner trombüs oluşumu sürecindeki ilk basamaklardandır. Antitrombositer tedavi bu erken basamağı sınırlandırmayı hedefler. Reperfüzyon stratejisinden bağımsız olarak tüm STEMI hastalarında trombosit agregasyonun inhibisyonu ana hedef olmalıdır (49).

Asetilsalisilik asit (ASA), bilinen en eski antitrombositer ajandır. Araşidonik asitten prostaglandin ve tromboksan sentezinin ilk basamağı olan siklooksijenaz sistemi üzerine etki ederek trombosit agregasyonunu parsiyel olarak inhibe eder.

ASA çok sayıda kardiyovasküler hastalıktan primer ve sekonder korunmada faydalıdır. STEMI'nin erken döneminde uygulanmasının, en az fibrinolitik ajan olan streptokinaz kadar yararlı olduğu ve tek başına kardiyovasküler mortaliteyi %23 streptokinaz ile birlikte %42 oranında azalttığı gösterilmiştir (61).

Oral veya IV kullanılabilen bir ajan olan ASA'nın STEMI hastalarında; enterik olmayan tabletlerle 150-300 mg oral veya 75-250 mg IV yükleme dozunu takiben, 75-100 mg/gün oral idame olacak şekilde kullanımı önerilir (35). MI hastalarında idame tedavide yüksek ve düşük doz (325 mg ve 81 mg) tedavi karşılaştırılmış, majör kardiyovasküler olaylar her iki grupta benzerken, minör kanamalar yüksek doz olan grupta daha yüksek oranda tespit edilmiştir (62).

P2Y12 reseptörler inhibitörleri, ADP reseptörlerinin inhibisyonu da trombositlerin aktivasyon ve agregasyonunu engeller. Klopidoğrel, prasugrel, tikagrelor ve kangrelor başlıca P2Y12 inhibitörleridir. Prasugrel ve klopidoğrel geri dönüşsüz inhibisyon sağlarken, tikagrelor ADP reseptörlerine geri dönüşümlü olarak bağlanır.

Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARTY- TIMI 28) çalışmasında, < 75 yaş altında, fibrinolitik tedavi sonrası KAG uygulanan STEMI hastalarında, aspirine ek olarak klopidoğrel eklenmesi durumunda; ölüm, inme, re-enfarktüs oranlarında azalma ile birlikte, klopidoğrel alan hastalarda daha hızlı ST rezolüsyonu olduğu, tam veya kısmi ST rezolüsyonu olan ve klopidoğrel tedavisi altında olan grupta geç dönem anjiyografide daha yüksek oranlarda enfarkt ilişkili arterde açıklık ile beraber olduğu gösterilmiştir (63).

Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) çalışmasında ise STEMI tanısı alan ve PKG uygulanan hastalarda klopidoğrel ile geri dönüşümlü P2Y12 inhibitörü olan tikagrelor karşılaştırılmış; ölüm, tekrarlayan MI ve inmeden oluşan primer sonlanım noktalarında klopidoğrele göre anlamlı oranlarda azalma ile birlikte, muhtemel ve kesin stent trombozu oranlarında %26'lık ve tüm nedenli ölümlerde

%18'lik azalma saptanmış ve bypass dışı TIMI majör kanama oranlarında anlamlı fark gözlenmemiştir (64).

Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON-TIMI 38) çalışmasında prasugrel ve klopidoğrel karşılaştırılmış, stent trombozunu da içeren iskemik olaylar açısından prasugrel üstünken, majör kanama oranlarında prasugrel ile hafif artış olduğu, buna rağmen total mortalitenin tedavi grupları arasında değişmediği saptanmıştır (65).

Yakın zamanda yayınlanan Tikagrelor ve prasugrel'in karşılaştırıldığı ISAR REACT-5 (Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes)'de, prasugrel ile ölüm, inme, MI oranlarında majör kanama insidansında artış olmaksızın azalma sağlandığı, STEMI ve NSTEMI hastalarında benzer sonuçların olduğu görülmüştür (66).

2017 ESC STEMI kılavuzunda, tüm hastalarda aspirine ek olarak bir P2Y12 inhibitörü kullanımı sınıf I endikasyon düzeyiyle önerilmektedir (14). İlk tercih edilecekler kontrendikasyon olmadığı sürece tikagrelor ve prasugreldir (bu ajanların kullanılmadığı durumlarda klopidoğrel kullanılması önerilir).

Primer PKG uygulanacak hastalarda; klopidoğrel, tikagrelor ve prasugrel'in yükleme ve idame dozları sırasıyla 600/180/60 mg oral yükleme ve 75/2x90/10 mg/gün idame şeklindedir. Fibrinolitik tedavi ile birlikte kullanımı önerilen P2Y12 inhibitörü klopidoğreldir ve fibrinolitik tedavide 300 mg yükleme dozunu takiben 75 mg/gün idame dozuyla kullanılmalıdır. 75 yaş hastalarda ise yükleme dozu 75 mg ve idame 75 mg/gündür. Prasugrel geçirilmiş inme/geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda kontrendikedir ve 75 yaş üstü ve/veya <60 kg hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca prasugrel ve tikagrelor, oral antikoagülan kullanan, hemorajik inme öyküsü veya orta-ileri düzey karaciğer hastalığı olan hastalarda tercih edilmemelidir (14).

Oral antikoagülan alan hastalarda uygun P2Y12 inhibitörü klopidoğreldir. STEMI hastalarında PKG öncesi INR düzeyinden veya yeni nesil oral antikoagülan dozu ve zamanından bağımsız 600 mg yükleme sonrası bir hafta boyunca oral antikoagülan, aspirin ve klopidoğrelden oluşan 3'lü tedavi önerilir (67).

Glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) reseptörünün trombosit agregasyonunun ortak son yolağında rol aldığı bilinmektedir. Absiksimab, eptifibatid ve tirofiban klinikte kullanılan ve benzer etkinliğe sahip üç Gp IIb/IIIa reseptör inhibitörüdür (14,43). Bu ajanların primer PKG sırasında rutin kullanımları önerilmemektedir.

2017 ESC STEMI kılavuzunda Gp IIb/IIIa antagonistleri; büyük trombüs, trombotik komplikasyon, yavaş akım veya no reflow varlığında ve P2Y12 yüklemesinin yapılamadığı durumlarda kurtarıcı tedavi olarak sınıf IIa endikasyonla önerilmektedir. Gp IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanıldığı hastalarda UFH dozunun azaltılması (50-70 IU/kg IV) önerilir (14, 52, 67).

2.4.5.7. Uzun Dönem Tedavi

Hastalara sigaranın bırakılması, uygun kan basıncı kontrolü, günlük alkol <20 g olması, kilo kontrolü, akdeniz diyeti ağırlıklı beslenme, fiziksel aktivite artışı kapsayan hayat tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Hastaların kardiyak rehabilitasyon programına katılımı sağlanmalıdır (14, 52).

ASA, STEMI hastalarında sekonder korunmada ömür boyu önerilmektedir. Uzun dönem tedavide yüksek doz (300-325 mg) ile benzer anti-iskemik ve daha az yan etkisi olan düşük doz (75-100 mg) aspirin kullanımı önerilir (14,52).

Yüksek kanama riski gibi bir kontrendike durum olmadıkça, STEMI hastalarında primer PKG sonrası tikagrelor veya prasugrel (bu ajanların olmaması veya kontrendike olması durumunda klopidoğrel) ve fibrinolitik tedavi sonrası klopidoğrel ile 12 ay ikili antitrombositler tedavi (İATT) sınıf I endikasyon ile önerilir. Ağır kanama riski olan hastalarda en erken 6.ay sonrası P2Y12 inhibitörünün kesilmesi düşünülmelidir (sınıf IIa endikasyon ile)(14).

12 ay üzerindeki İATT'de prasugrel ve klopidoğrele ait net veriler yok iken, Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) çalışmasından elde edilen olumlu sonuçlara dayanarak, iskemik riski yüksek hastalarda MI sonrası 12-36 ay süresinde tikagrelor 60 mg 2x1 kullanımı düşünülebilir (68). Kanama komplikasyonu

olmaksızın tedaviyi tolere eden diyabetik hastalarda, ESC 2019 diyabet kılavuzunda 12-36 ay İATT sınıf IIa endikasyonla önerilmektedir (69).

Oral antikoagülan kullanan hastalarda ise ASA+Klopidogrel+oral antikoagülandan oluşan tedavinin ilk 6 ay boyunca kanama ve iskemi riski değerlendirilerek devam edilmesi önerilir. 3'lü tedavide rutin olarak, İATT'de gastrointestinal kanama riski yüksek hastalara proton pompa inhibitörü verilmesi önerilir (14).

Miyokard infarktüsü sonrası sekonder korumanın en önemli parçalarından biri betablokerlerdir. Çok sayıda çalışmanın meta analizleri incelendiğinde uzun süreli mortalitede %23 civarında azalma sağladıkları bilinmektedir (49). Güncel AHA ve ESC kılavuzları, STEMI hastalarında kardiyojenik şok, 2. Ve 3. Derece AV blok gibi kontrendikasyon olmadığı sürece ilk 24 saat içinde oral betabloker tedavisi başlanmasını ve taburculuk sonrası devam edilmesini sınıf I kanıt düzeyi ile önermektedir. Tedavi süresinin; kalp yetersizliği, hipertansiyonu mevcut hastalarda tolere ettiği sürece ömür boyu, ek risk faktörü olmayan STEMI hastalarında sekonder korumada ise 3 yıl kadar olması önerilmektedir (15). Kalp yetersizliği gelişen hastalarda metoprolol, karvedilol, bisoprolol ve nebivolol tercih edilmelidir (70).

Oral ACE inhibitörleri STEMI hastalarında ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylarda belirgin azalma sağlar. Koruyucu etkilerinin başlıca sol ventrikül yeniden şekillenmesini etkileyerek, diğer tedavilerin (ASA, fibrinolitik, betabloker vs) uygulanmasından bağımsız olduğu bilinmektedir. Asıl klinik faydaları kalp yetersizliği, anterior MI, diyabet, sol ventrikül disfonksiyonu ($EF < 40\%$) gibi yüksek risk faktörleri olan grupta daha fazladır.

STEMI hastalarındaki faydalarını gösteren birçok randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar genel olarak 2 grupta incelenmelidir. Birinci grubu $EF < 40\%$, kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan, anterior MI veya anormal duvar hareket kusuru olan seçilmiş olarak nitelendirilen hastaların bulunduğu çalışmalar oluşturmaktadır. İkinci grup ise seçilmemiş olarak nitelendirilen, MI ile başvuran ve sistolik kan basıncı ≥ 100 mm/Hg olan hastaları içeren çalışmalardır. ESC ve AHA STEMI kılavuzunda kalp yetersizliği, sol ventrikül disfonksiyonu, diyabeti ya da anterior infarktı olan hastalarda ACE inhibitörünün akut miyokard infarktüsünün ilk 24 saatinde başlanması sınıf I endikasyonla önerilmektedir. Yine

bu kılavuzlarda kontrendikasyon (bilateral renal arter stenozu, gebelik, ciddi renal yetersizlik ve hiperkalemi) olmayan tüm STEMI hastalarında kullanımı için öneri düzeyi sınıf IIa'dır. ACE inhibitörünün tolere edilemediği durumlarda ARB, tercihen valsartan kullanımı sınıf I endikasyonla önerilmektedir (14). MI sonrası kalp yetersizliği gelişen hastalarda ACE inhibitörü/ARB, betabloker, mineralokortikoid reseptör tedavisi almasına rağmen semptomatik olan hastalarda Angiotensin reseptör–neprilisin inhibitorü (ARNİ) tedavide kullanılabilir (71).

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB)'nin klinik ve deneysel çalışmalarda anti-iskemik etkileri gösterilmesine rağmen, STEMI'nin akut fazında faydalı değildirler ve özellikle kısa etkili dihidropiridin ajanlar (nifedipin gibi) ile rutin tedavinin, potansiyel mortalite artışına neden olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Betablokera yanıtız hızlı ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastalarda nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem) kullanılabilir. Bu ajanlardan Killip II ve üzeri hastalarda kaçınılmalıdır (49).

Eplerenone Post–Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) ve Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction (ALBATROSS) çalışmaları mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin MI'lı hastalarda değerlendirildiği çalışmalardır. EPHESUS'da eplerenon kalp yetersizliği olan EF<%40'daki MI hastalarına verilirken, ALBATROSS'da spironolakton kalp yetersizliğinden bağımsız olarak MI hastalarına verilmiştir. EPHESUS çalışmasında total mortalitede %15, kardiyovasküler kaynaklı ölüm ve hastane yatışında %13 azalma saptanırken, ALBATROSS çalışmasında sadece STEMI subgrubunda ölüm oranlarında anlamlı azalma olduğu görülmüştür (72,73).

ESC ve AHA STEMI kılavuzlarında spironolakton tedavisi; ACE inhibitörü ve betabloker tedavisi almasına rağmen, LVEF %40 ve semptomatik kalp yetersizliği veya diyabeti olan STEMI hastalarında, böbrek yetersizliği ve hiperkalemi yoksa sınıf I endikasyonla önerilmektedir (14).

STEMI hastalarında LDL seviyeleri ilk günlerde düşüş eğilimi gösterir, bu hastalarda başvurudan sonra en kısa süre içinde açlık durumuna bakmaksızın kan lipit düzeyleri ölçülmelidir ve 4-6 hafta sonra bu düzeyler kontrol edilmelidir. STEMI hastalarında randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerden elde edilen

datalar neticesinde erken başlanan yüksek yoğunluklu statin tedavisinin hızlı ortaya çıkan ve sürekli devam eden klinik yararlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Statin kullanmayan STEMI hastalarında; kontrendikasyon olmadığı sürece, başlangıç LDL düzeyinden bağımsız olarak, bazal değere göre en az %50 azalma sağlanacak veya hedef LDL<1.4 mmol/L (<55mg/dl) olacak şekilde yüksek yoğunluklu statin tedavisi önerilmektedir. 2 yıl içinde tekrarlayan kardiyovasküler olay öyküsü olan hastalarda ise hedef LDL<1.0 mmol/L (<40mg/dl) olacak şekilde belirlenmelidir. Yüksek yoğunluklu yerine, düşük yoğunluklu statin tedavisi sadece ileri yaş, hepatik hastalık veya renal hasar öyküsü olan ve ilaç etkileşim riski yüksek olan hastalarda düşünülmelidir. Hedef LDL düzeyine maksimum tolere edilebilen statin dozuna rağmen 4-6 hafta içinde ulaşılmaz ise tedaviye ezetimib, bu iki ajana rağmen hedef değerler yakalanamıyor ise PCSK-9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitörleri tedaviye eklenmelidir (14, 74).

STEMI'nin akut fazında kanda ve iskemik miyokard dokusunda katekolamin seviyelerinde artış olur. İnsülin seviyeleri düşük kalırken, kortizol, glukagon ve serbest yağ asidi düzeyleri artar. Bu faktörlerin etkileriyle STEMI hastalarında kan glukoz düzeylerinde artışa meyil olur, tüm hastalarda başvuruda kan glikoz seviyelerinin ölçülmesi önerilir. STEMI hastalarında glikoz düzeylerinin kontrolü önemlidir, akut fazda agresif glikoz kontrolündense ılımlı glikoz kontrolü önerilir. Rutin glikoz-insulin- potasyum infüzyonunun faydası olmadığı bilinmektedir, serum glikoz düzeyi <180 mg/dl olacak şekilde insülin tedavisi önerilir (47,49).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda COVID pandemisi devam ederken 1 Ocak 2020-31 Aralık 2021 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran, klinik değerlendirme sonucu STEMI tanısı alıp primer perkütan koroner girişim yapılan hastalar çalışmaya dahil edilip retrospektif olarak incelendi. STEMI tanısı, ESC 2017 ST-segment yükselmeli miyokart infarktüsü kılavuzuna göre tanımlandı. NSTMI veya UAP tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan bütün hastaların demografik özellikleri, hipertansiyon, diyabet, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, geçirilmiş kardiyak olay öyküsü, SVO, periferik arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, sigara öyküsü ve COVID enfeksiyonu gibi klinik risk faktörleri ve hastaların taburculuktaki medikal tedavileri kaydedildi. Hastaların acil servis başvurusundaki biyokimyasal tetkikleri taranıp kaydedildi.

Hastaların başvuru anında oral hipoglisemik ajan veya insülin tedavisi öyküsünün bulunması diyabet (DM) tanısı olarak kabul edildi. Antihipertansif ilaç kullanımını gerektiren kan basıncı yüksekliği olan hastalar hipertansiyon (HT) olarak tanımlandı. Koroner arter hastalığı için pozitif aile hikayesi, ailede veya 1. derece akrabalarda erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşın altında görülen koroner arter hastalığı olarak kabul edildi.

Hastanın COVID öyküsünün pozitif olması hastane başvuru sırasında COVID PCR testinin pozitif olması ya da son 6 ay içinde COVID enfeksiyonu geçirmesi ve takip sürecinde COVID pozitif olanlar olarak kabul edildi.

Perkütan koroner girişim yapılan hastaların STEMI ilişkili sorumlu damarları, sorumlu lezyon dışında diğer koroner arterlerde lezyon olup olmadığı, çoklu damar hastalığı olması halinde hastane yatışı sırasında tam revaskülarizasyon yapıp yapılmadığı değerlendirildi. İmplant edilen stentlerin uzunlukları milimetre (mm) olarak toplandı. Ekokardiyografik incelemede hastanın mevcut kapaklarında orta ya da ileri derecede yetersizlik izlenmesi halinde hasta kapak hastası olarak değerlendirilmiştir.

Hastanın hastane yatışı süresince işlem sonrası majör ya da minör kanama, stent trombozu, kardiyojenik şok ve ölüm gibi değişkenler otomasyon sistemi taranarak kaydedildi. Majör kanama hemogramda 5 gr/dl ve daha fazla düşüş olması yada hematokritte %15 veya daha fazla düşme veya intrakraniyal kanama olarak tanımlandı. Minör kanama 3–5 gr/dl hemoglobin düşüşü yada %10–15 gr/dl hematokrit düşüşü veya gastrointestinal veya üriner sistem kanaması olarak tanımlandı. Kardiyojenik şok, zayıf doku perfüzyonunun kanıtı ile en az 30 dakika boyunca sistolik kan basıncının <90 mmHg olması olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar hastane otomasyon sistemi, ölüm bildirim sistemi taranıp telefon vizitleri yapılarak, bir yıllık takipteki AKS ile hastane başvuruları, revaskülarizasyon ihtiyacı, kardiyak veya herhangi bir nedenli ölüm, inme, KY ile hastaneye yatış ve majör/minör kanama değişkenleri kaydedildi.

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. Üç ve üzeri gruplarda normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn Testi ile yapıldı. İkili gruplarda normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örnekler t Testi, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik verilere göre karşılaştırmalar Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi ve Fisher's Exact Test kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Bonferroni Düzeltmesi ile yapıldı. Gruplara göre 1 yıllık takip süresindeki ölümler Kaplan Mayer eğrisi ile incelendi. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde, nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum–maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza STEMI tanısı ile primer koroner anjiyografi yapılan 390 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 64,3 olup ortalama takip süresi 10,2 ay olarak elde edilmiştir. Hasta grubunun %80'i erkek iken %20'si kadındır.

Hasta grubunda Hipertansiyon tanısı %66,9, DM tanısı %32,8, AF öyküsü %7,7, kalp yetmezliği öyküsü olan %5,9, eski stent öyküsü %21, eski CABG öyküsü %3,6, periferik arter hastalığı öyküsü %1,3, KBH takipli %22,6, Astım/KOAH öyküsü %6,4 ve geçirilmiş SVO öyküsü %7,7 olarak elde edilmiştir.

Hastaların %54,6'sının sigara kullanma öyküsü vardır. Ailede KAH öyküsü olanların oranı %41,3 ve hastaların %44,6'sının COVID enfeksiyonu öyküsü mevcut.

ASA kullanma oranı %97,4, P2Y12 inhibitörü olarak Tikagrelor kullananların oranı %26,9, Klopidoğrel kullananların oranı %41 iken Prasugrel kullananlar %32,1 olarak izlenmiştir. Hasta grubunda DAPT süresi ortalama 10 aydır. Antikoagölan kullanan hastaların %26,3'ü varfarin, %73,7'si direkt oral antikoagölan (DOAK) kullanmaktaydı. Beta bloker kullanım oranı %91,8, ACE/ARB inhibitörü kullanım oranı %70,5 olarak elde edilmiştir. Hasta grubunun tamamı statin grubu ilaç kullanmaktaydı.

Troponin düzeyi 568 ng/dl olup işlem sonrası hastalara ortalama 40,6 mm stent implante edilmiştir. Taburculuk öncesi yapılan ekokardiografik incelemelerde EF ortalama olarak %42,8 olarak hesaplanmış olup hastaların %37,2'sinin kapak hastalığı olduğu görülmüştür.

İnfarkt ilişkili sorumlu damarlara bakıldığında LAD %41, CX %14,1, RCA %41,8, IMA %0,8 ve CABG greftte lezyon %2,3 olarak elde edilmiştir.

Sorumlu lezyon dışında lezyon olanların oranı %40, bunlarında tek damar lezyon olması %82,7 iken iki damar lezyon olma oranı %17,3 olarak elde edilmiştir. Hastane yatışında çok damar revaskülarizasyon yapılma oranı %67,9 olarak izlenmiştir.

Hastane yatış sırasında Minör/Majör kanama oranı %2,6 olarak elde edilmiştir. Hastane yatış sürecinde hastalarımızda majör kanama izlenmemiş olup, Klopidoğrel kullanan 3, tikagrelor kullanan 3 ve prasugrel kullanan 4 hasta olmak

üzere toplam 10 hastada hemoglobın değerını anlamlı olarak düşürmeyen hematüri, alt gastrointestinal sistem kanama gibi minör kanamalar izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı farka neden olmamıştır.

Bir yıllık takip sürecinde hastalarımızda majör kanama izlenmemiş olup, Klopidoğrel kullanan 3 hastada, tikagrelor kullanan 1 hastada ve prasugrel kullanan 2 hasta olmak üzere toplam 6 hastada hemoglobın değerını anlamlı olarak düşürmeyen hematüri, alt gastrointestinal sistem kanama gibi minör kanamalar izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı farka neden olmamıştır.

Stent trombozu oranı %1, kardiyojenik şok oranı %13,1, kardiyak nedenli ölüm oranı %11,3 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların bir yıllık takipte AKS ile hastaneye başvuru oranı %13,9, revaskülarizasyon ihtiyacı olanların oranı %12,4, stent trombozu olanların oranı %0,9, kardiyak nedenli ölüm olanların oranı %4,9, herhangi bir nedenli ölüm olanların oranı %2,9, inme stroke geçirme oranı %0,9, NYHA sınıf 4 KY semptomları ile hastaneye yatış oranı %15 ve minör/majör kanama olanların oranı %1,7 olarak elde edilmiştir.

Tablo 2. Hastaların bazal karakteristikleri

Cinsiyet	
Kadın %,(n)	%20 (78)
Erkek %,(n)	%80 (312)
Yaş	64 (33-96)
Hipertansiyon %,(n)	%66,9 (261)
Diyabet %,(n)	%32,8 (128)
AF %,(n)	%7,7 (30)
KY %,(n)	%5,9 (23)
Eski PCI Öyküsü %,(n)	%21 (82)
Eski CABG Öyküsü %,(n)	%3,6 (14)
PAH %,(n)	%1,3 (5)
KBH %,(n)	%22,6 (88)
Astım/KOAH %,(n)	%6,4 (25)
SVO Öyküsü %,(n)	%7,7 (30)
Sigara Öyküsü %,(n)	%54,6 (213)
Ailede KAH Öyküsü %,(n)	%41,3 (161)
COVID Öyküsü	%44,6 (174)
ASA %,(n)	%97,4 (380)
P2Y12 İnhibitörü	
Tikagrelor %,(n)	%26,9 (105)
Klopidogrel %,(n)	%41 (160)
Prasugrel %,(n)	%32,1 (125)
Yatışta Switch %,(n)	%2,6 (10)
DAPT Süresi (ay)	10,01 ± 4,45
Varfarin %,(n)	%1,28 (5)
DOAK %,(n)	%3,58 (14)
Beta Bloker %,(n)	%91,8 (358)
ACE/ARB İnhibitörü %,(n)	%70,5 (275)
Statin %,(n)	%100 (390)
WBC (×10³/μL)	11,95 ± 4,26
Hemoglobin (g/dl)	14,19 ± 2,03
Platelet (×10³/μL)	239,5 (53-794)
Kreatin (mg/dl)	1,11 ± 0,68
GFR (mg/dl)	79 (7-199)
Troponin (ng/dl)	76 (3-10000)
HDL (mg/dl)	41,89 ± 9,99
LDL (mg/dl)	120 (25-276)
Trigliserid (mg/dl)	113 (15-948)
Kolesterol (mg/dl)	185 (30-368)
İnfarkt ilişkili Damar	

Tablo 2'nin devamı

LAD %,(n)	%41 (160)
CX %,(n)	%14,1 (55)
RCA %,(n)	%41,8 (163)
IMA %,(n)	%0,8 (3)
GREFT %,(n)	%2,3 (9)
Sorumlu Lezyon Dışında Lezyon Var Mı %,(n)	%40 (156)
Varsa Kaç Damar	
1 Damar %,(n)	%82,7 (129)
2 Damar %,(n)	%17,3 (27)
Yatışta Çok Damar Revaskülarizasyon %,(n)	%67,9 (106)
Toplam Stent Uzunluğu (mm)	35,5 (9-129)
EF (%)	42,84 ± 9,58
Kapak Hastalığı %,(n)	%37,2 (145)
Hastane Yatış sürecinde	
Minör/Majör Kanama %,(n)	%2,6 (10)
Stent Trombozu %,(n)	%1 (4)
Kardiyojenik Şok %,(n)	%13,1 (51)
Kardiyak Ölüm %,(n)	%11,3 (44)
Bir Yıllık Takip Sürecinde	
AKS ile Hastaneye Başvuru %,(n)	%13,9 (48)
Revaskülarizasyon İhtiyacı %,(n)	%12,4 (43)
Stent Trombozu %,(n)	%0,9 (3)
Kardiyak Nedenli Ölüm %,(n)	%4,9 (17)
Herhangi Bir Nedenli Ölüm %,(n)	%2,9 (10)
İnme (Stroke) %,(n)	%0,9 (3)
NYHA Sınıf 4 ile Hastaneye Yatış %,(n)	%15 (52)
Minör/Majör kanama %,(n)	%1,7 (6)
Takip Süresi (ay)	10,24 ± 4,02
Ortalama ± standart sapma; ortanca (minimum – maksimum) Nicel değişkenlerde normal dağılıma uyanlar için aritmetik ortalama, uymayanlar için ortanca kullanılmıştır.	

Hastalar aldıkları P2Y12 inhibitörlerine göre gruplandırılıp değişkenleri karşılaştırılmıştır.

P2Y12 inhibitörüne göre cinsiyetlerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup ($p<0,001$) klopidoğrel grubu diğer inhibitörlerden farklılık göstermiştir. Tikagrelor grubunda kadınların oranı %13,3, klopidoğrel grubunda %31,3 ve prasugrel grubunda bu oran %11,2 olarak elde edilmiştir.

Tikagrelor ile tedavi edilen grupta erkeklerin oranı %86,7, klopidoğrel oranı %68,8 ve prasugrel grubunda ise bu oran %88,8 olarak elde edilmiştir.

Tikagrelor grubunda yaş ortancası 59 iken klopidoğrel grubunda 76 ve prasugrel grubunda 57 olarak elde edilmiştir. Burada tüm inhibitörler birbiriyle farklılık göstermiştir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

HT varlığının ilaç grupları arasındaki dağılımında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup klopidoğrel ve prasugrel oranları farklılık göstermiştir ($p=0,003$). Klopidoğrel grubunda HT oranı %75,6 iken prasugrel grubunda bu oran %56,8 olarak elde edilmiştir.

Eski PCI öyküsü varlığının ilaç grupları arasındaki dağılımları arasındaki fark anlamlı olup klopidoğrel diğer inhibitörlerin oranlarından farklılık göstermiştir ($p=0,001$). Klopidoğrel eski PCI öyküsü olanlarda %30,6 iken, prasugrel için bu oran %13,6 ve tikagrelor içinse %15,2 olarak elde edilmiştir.

Klopidoğrel inhibitörü kullanan grupta KBH olanların oranı %38,8 iken prasugrelde bu oran %7,2 tikagrelorda %16,2 olarak elde edilmiştir ($p<0,001$).

Sigara öyküsü varlığının ilaç grupları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup klopidoğrel diğer inhibitör oranlarından farklılık göstermiştir. Klopidoğrel grubunda sigara öyküsü olanların oranı %40 iken prasugrelde bu oran %69,6 ve tikagrelorda bu oran %59 olarak elde edilmiştir ($p<0,001$).

COVID öyküsü varlığının gruplar arası dağılımları fark anlamlı olup, klopidoğrel ve prasugrel gruplarının oranları farklılık göstermiştir ($p=0,010$). Klopidoğrel grubunda COVID öyküsü olanların oranı %50,6 iken Prasugrel grubunda bu oran %33,6 olarak elde edilmiştir.

ACE/ARB inhibitörü kullanımının gruplar arasındaki dağılımlarında anlamlı fark elde edilmiş olup Klopidoğrel diğer inhibitörlerin oranlarından farklılık göstermiştir. Klopidoğrel grubunda ACE/ARB inhibitörü kullanım oranı %54,4 iken tikagrelor grubunda %77,1 ve prasugrel grubunda %85,6 olarak elde edilmiştir ($p<0,001$).

Tikagrelor grubunda kreatin ortalaması 0,91 mg/dl iken Klopidoğrel grubunda ortalama 1,08 mg/dl ve prasugrel grubunda ortalama değeri 0,9 mg/dl

olarak elde edilmiştir. Klopidoğrel inhibitöründen elde edilen değerleri diğerlerinden farklılık göstermiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Tikagrelor grubunda GFR ortancası 84 mg/dl iken klopidoğrel grubunda 60 mg/dl ve prasugrel grubunda 90 mg/dl olarak elde edilmiştir ($p<0,001$).

Troponin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiş olup ($p<0,001$) tikagrelor grubunda ortalama Troponin 58 ng/L iken klopidoğrel grubunda 127,5 ng/L ve prasugrel grubunda 58 ng/L olarak elde edilmiştir.

Tikagrelor grubunda kolesterol 200 mg/dl iken klopidoğrel grubunda 174 mg/dl ve prasugrel grubunda 194 mg/dl olarak elde edilmiştir ($p<0,001$). Tikagrelor grubunda EF ortalama %45 iken klopidoğrel grubunda bu oran %40 ve prasugrel grubunda ise % 45 olarak elde edilmiştir ($p<0,001$).

Hastaların yapılan ekokardiyografi ile kapak hastalığı olmasının gruplar arasında fark mevcut olup klopidoğrel grubunda kapak hastalığı olanların oranı %57,5 iken prasugrel grubunda %15,2 ve tikagrelor grubunda ise %32,4 olarak elde edilmiştir ($p<0,001$). Klopidoğrel grubunda kardiyojenik şok olanların oranı %22,5 iken prasugrel inhibitöründe bu oran %3,2 ve tikagrelorda ise %10,5 olarak elde edilmiştir ($p<0,001$).

Hastane yatışındaki kardiyak ölüm varlığı grup dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup klopidoğrel grubunda kardiyak ölüm olanların oranı %21,9 iken prasugrel grubunda %1,6 ve tikagrelorda ise %6,7 olarak bulunmuştur ($p<0,001$).

NYHA Sınıf 4 KY ile hastaneye yatış varlığında grup dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup klopidoğrel grubunda hastaneye yatış olanların oranı %32 iken prasugrel grubunda %3,3 ve tikagrelor grubunda ise %8,2 olarak elde edilmiştir ($p<0,001$). Bu bulgu muhtemelen klopidoğrel tedavisi alan grupta yaşı daha fazla olması ve KY hastalarının daha fazla olmasına bağlanabilir.

Hastane yatış sürecinde sadece 4 hastada (%1) stent trombozu izlenmiştir. Bu hastaların 3'üne ilk başta klopidoğrel 1'ine ise tikagrelor yüklemesi yapılmıştı. Hastaların takiplerinde prasugrele switch yapıldı. Bir yıllık takipte ise klopidoğrel kullanan 2 ve tikagrelor kullanan 1 hasta olmak üzere toplamda 3 hastada (%0,9)

stent trombozu izlenmiştir. Bir yıllık takipte klopidoğrel kullanan 2, tikagrelor kullanan 1 hastada inme/geçici iskemik atak izlenmiştir (%0,9).

Tablo 3. P2Y12 İnhibitörüne göre değişkenlerin karşılaştırılması

	P2Y12 İNHİBİTÖRÜ			p*
	Tikagrelor (n=105)	Klopidoğrel (n=160)	Prasugrel (n=125)	
Cinsiyet				
Kadın n,(%)	14 (13,3)a	50 (31,3)b	14 (11,2)a	<0,001
Erkek n,(%)	91 (86,7)a	110 (68,8)b	111 (88,8)a	
Yaş	59 (38 - 77)a	76 (40-96)b	57 (33 - 76)c	<0,001
HT				
Var n,(%)	69 (65,7)ab	121 (75,6)b	71 (56,8)a	0,003
DM				
Var n,(%)	36 (34,3)	57 (35,6)	35 (28)	0,37
Eski PCI Öyküsü				
Var n,(%)	16 (15,2)a	49 (30,6)b	17 (13,6)a	0,001
KBH				
Var n,(%)	17 (16,2)a	62 (38,8)b	9 (7,2)a	<0,001
Sigara Öyküsü				
Var n,(%)	62 (59)a	64 (40)b	87 (69,6)a	<0,001
COVID Öyküsü				
Geçirdi n,(%)	51 (48,6)ab	81 (50,6)b	42 (33,6)a	0,010
ACE/ARB İnhibitörü				
Var n,(%)	81 (77,1)a	87 (54,4)b	107 (85,6)a	<0,001
WBC (×10³/μL)	11,52 ± 3,49	12,15 ± 4,95	12,05 ± 3,9	0,682
Hemoglobin (g/dl)	14,64 ± 1,55b	13,23 ± 2,06a	15,05 ± 1,85b	<0,001
Platelet(×10³/μL)	244 (82-794)ab	220,5 (53-662)a	251 (83-545)b	0,005
Kreatin (mg/dl)	1,06 ± 0,62b	1,3 ± 0,86a	0,93 ± 0,31b	<0,001
GFR (mg/dl)	80,54 ± 23,42a	60,2 ± 24,11b	87,18 ± 16,47c	<0,001
Troponin (ng/dl)	58 (3-5689)b	127,5 (3,8-10000)a	58 (3-8613)b	<0,001
HDL (mg/dl)	42,07 ± 8,74	41,45 ± 10,71	42,3 ± 10,05	0,649
LDL (mg/dl)	124 (26-223)b	109 (25-226)a	124 (52-276)b	0,001
Trigliserid (mg/dl)	130 (33-607)b	103,5 (15-948)a	122 (36-429)b	0,001
Kolesterol (mg/dl)	200 (85-305)b	174 (30-330)a	194 (61-368)b	<0,001
EF (%)	44,78 ± 8,35b	39,95 ± 10,19a	44,9 ± 8,85b	<0,001
Kapak Hastalığı				
Var n,(%)	34 (32,4)a	92 (57,5)b	19 (15,2)c	<0,001
Kardiyojenik Şok				
Var n,(%)	11 (10,5)a	36 (22,5)b	4 (3,2)a	<0,001
Kardiyak Ölüm				
Var n,(%)	7 (6,7)a	35 (21,9)b	2 (1,6)a	<0,001
NYHA Sınıf 4 KY İle Hastaneye Yatış				
Var n,(%)	8 (8,2)a	40 (32)b	4 (3,3)a	<0,001

*Pearson Ki-Kare Testi; frekans (yüzde); a-c: Aynı harfe sahip gruplara arasında bir farklılık yoktur. Ortalama ± standart sapma; ortanca (minimum – maksimum) Nicel değişkenlerde normal dağılıma uyanlar için aritmetik ortalama, uymayanlar için ortanca kullanılmıştır.

Hastaların COVID enfeksiyonu geçirme öykülerine göre bazal karakteristik değerleri karşılaştırılıp değerlendirilmiştir. HT varlığının gruplar arasındaki dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,007$). Bununla birlikte değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. COVID enfeksiyonu geçiren ile geçirmeyen hastalar arasında hastane yatış sürecinde ve bir yıllık takipte mortalite, kanama, stent trombozu ve inme açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4. COVID geçirme durumuna göre değişkenlerin karşılaştırılması

	COVID ÖYKÜSÜ		Toplam	p
	Geçirmedi (n=216)	Geçirdi (n=174)		
Yaş	62 (33 - 93)	64 (36 - 96)		0,611*
Cinsiyet				
Kadın n,(%)	46 (21,3)	32 (18,4)	78 (20)	0,476*
Erkek n,(%)	170 (78,7)	142 (81,6)	312 (80)	
HT				
Var n,(%)	132 (61,1)	129 (74,1)	261 (66,9)	0,007*
DM				
Var n,(%)	66 (30,6)	62 (35,6)	128 (32,8)	0,289*
Sigara Öyküsü				
Var n,(%)	119 (55,1)	94 (54)	213 (54,6)	0,833*
P2Y12 İnhibitörü				
Tikagrelor n,(%)	54 (25)a	51 (29,3)a	105 (26,9)	
Klopidogrel n,(%)	79 (36,6)a	81 (46,6)b	160 (41)	0,010*
Prasugrel n,(%)	83 (38,4)a	42 (24,1)b	125 (32,1)	
GFR (mg/dl)	82 (7-118)	76 (7-199)		0,444*
LDL (mg/dl)	121 (25-226)	116,5 (26-276)		0,255*
Minör/Major Kanama				
Var n,(%)	6 (2,8)	4 (2,3)	10 (2,6)	---
Stent Trombozu				
Var n,(%)	1 (0,5)	3 (1,7)	4 (1)	---
Kardiyojenik Şok				
Var n,(%)	27 (12,5)	24 (13,8)	51 (13,1)	0,051
Kardiyak Ölüm				
Var n,(%)	22 (10,2)	22 (12,6)	44 (11,3)	0,362
BİR YILLIK TAKİPTE				
Kardiyak Nedenli Ölüm				
Var n,(%)	7 (3,6)	10 (6,6)	17 (4,9)	---
Herhangi Bir Nedenli Ölüm				
Var n,(%)	5 (2,6)	5 (3,3)	10 (2,9)	---
Stent trombozu				
Var n,(%)	1 (0,5)	2 (1,3)	3 (0,9)	---
İnme Stroke				
Var n,(%)	2 (1)	1 (0,7)	3 (0,9)	---
Kanama				
Var n,(%)	4 (2,1)	2 (1,3)	6 (1,7)	---

*Pearson Ki-Kare Testi; **Yates Düzeltmesi;***Fisher's Exact Testi; frekans (yüzde);a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur. Ortalama $\pm$ standart sapma; ortanca (minimum – maksimum) Nicel değişkenlerde normal dağılıma uyanlar için aritmetik ortalama, uymayanlar için ortanca kullanılmıştır.

Hastane yatışı sırasında kardiyak nedenli ölüm için değişkenler karşılaştırılmış olup gösterilmiştir. KBH varlığının gruplar arası dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup kardiyak ölüm olmayanlarda KBH varlığının oranı %18,5 iken ölüm olanlarda bu oran %54,5 olarak elde edilmiştir ($p<0,001$).

Kapak hastalığı varlığının gruplar arası dağılımda istatistiksel olarak anlamlı fark olup kardiyak ölüm olmayanlarda kapak hastalığı varlığının oranı %30,1 iken ölüm olanlarda bu oran %93,2 olarak bulunmuştur ($p<0,001$).

Gruplar arasında hasta yaşı ve EF açısından da anlamlı fark bulunmuştur. Ölüm olmayanlarda ortalama yaş 63 iken kardiyak ölüm olanlarda ortalama yaş 73,5 olarak elde edilmiştir ($p<0,001$). EF açısından da ölüm olmayanlarla kardiyak ölüm olanlarda fark elde edilmiştir ($p<0,001$).

Tablo 5. Hastaneye yatış sırasında kardiyak ölüm varlığına göre değişkenlerin karşılaştırılması

	Kardiyak Ölüm		Total	p*
	Yok (n=346)	Var (n=44)		
Yaş	63 (33-96)	73,5 (42-90)		<0,001
Cinsiyet				
Kadın n,(%)	68 (19,7)	10 (22,7)	78 (20)	0,779
Erkek n,(%)	278 (80,3)	34 (77,3)	312 (80)	
HT				
Var n,(%)	226 (65,3)	35 (79,5)	261 (66,9)	0,086
DM				
Var n,(%)	111 (32,1)	17 (38,6)	128 (32,8)	0,483
KBH				
Var n,(%)	64 (18,5)	24 (54,5)	88 (22,6)	<0,001
COVID Öyküsü				
Geçirdi n,(%)	152 (43,9)	22 (50)	174 (44,6)	0,547
EF (%)	43,92 ± 9,21	34,32 ± 8,18		<0,001
Kapak Hastalığı				
Var n,(%)	104 (30,1)	41 (93,2)	145 (37,2)	<0,001
*Yates Düzeltmesi,Mann Whitney U Testi; Ortalama ± standart sapma; ortanca (minimum – maksimum) Nicel değişkenlerde normal dağılıma uyanlar için aritmetik ortalama, uymayanlar için ortanca kullanılmıştır.				

Bir yıllık takipte kardiyak nedenli ölüme bağlı değişkenler karşılaştırılmış olup gösterilmiştir.

Bir yıllık takipte kardiyak ölüm olmayanlarda kapak hastalığı varlığı oranı %28 iken kardiyak ölüm olanlarda kapak hastalığı oranı %70,6 olarak elde edilmiştir (p=0,001).

Gruplar arasında hasta yaşı ve EF açısından da anlamlı fark bulunmuştur. Ölüm olmayanlarda ortalama yaş 62 iken kardiyak ölüm olanlarda ortalama yaş 80 olarak elde edilmiştir (p<0,001). EF açısından da ölüm olmayanlarla kardiyak ölüm olanlarda fark elde edilmiştir (p<0,001).

Tablo 6. Bir yıllık takipte kardiyak ölüm varlığına göre değişkenlerin karşılaştırılması

	Kardiyak Ölüm		Total	p
	Yok (n=329)	Var (n=17)		
Yaş	62 (33-93)	80 (53-96)		<0,001
Cinsiyet				
Kadın n,(%)	62 (18,8)	6 (35,3)	68 (19,7)	0,115*
Erkek n,(%)	267 (81,2)	11 (64,7)	278 (80,3)	
HT				
Var n,(%)	215 (65,3)	11 (64,7)	226 (65,3)	1,000**
DM				
Var n,(%)	106 (32,2)	5 (29,4)	111 (32,1)	1,000**
KBH				
Var n,(%)	59 (17,9)	5 (29,4)	64 (18,5)	0,331*
COVID Öyküsü				
Geçirdi n,(%)	142 (43,2)	10 (58,8)	152 (43,9)	0,309**
EF (%)	44,37 ± 9,08	35,18 ± 7,15		<0,001
Kapak Hastalığı				
Var n,(%)	92 (28)	12 (70,6)	104 (30,1)	0,001**
*Fisher's Exact Test; Mann Whitney U Testi; **Yates Düzeltmesi Ortalama ± standart sapma; ortanca (minimum – maksimum) Nicel değişkenlerde normal dağılıma uyanlar için aritmetik ortalama, uymayanlar için ortanca kullanılmıştır.				

Bir yıllık takipte herhangi nedenli ölüme bağlı değişkenler karşılaştırılmış olup gösterilmiştir.

Herhangi bir nedenli ölüm olmayanlarda kadın oranı %18,8 iken ölüm olanlarda bu oran %50 olarak elde edilmiştir. Herhangi bir nedenli ölüm olanlarda erkek oranı %81,3 iken ölüm olanlarda bu oran %50 olarak elde edilmiştir (p=0,029).

Ölüm olmayanlarda ortalama yaş 62 iken ölenlerin yaş ortalaması 81 olarak elde edilmiştir ($p<0,001$). Herhangi nedenli bir ölüm varlığına göre katılımcıların EF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 7. Bir yıllık takipte herhangi nedenli bir ölüm varlığına göre değişkenlerin karşılaştırılması

	Herhangi Bir Nedenli Ölüm		Total	p*
	Yok (n=336)	Var (n=10)		
Yaş	62 (33-96)	81 (64-93)		<0,001*
Cinsiyet				
Kadın n,(%)	63 (18,8)	5 (50)	68 (19,7)	0,029
Erkek n,(%)	273 (81,3)	5 (50)	278 (80,3)	
HT				
Var n,(%)	219 (65,2)	7 (70)	226 (65,3)	1,000
DM				
Var n,(%)	108 (32,1)	3 (30)	111 (32,1)	1,000
KBH				
Var n,(%)	61 (18,2)	3 (30)	64 (18,5)	0,401
COVID Öyküsü				
Geçirdi n,(%)	147 (43,8)	5 (50)	152 (43,9)	0,754
EF (%)	43,9 ± 9,23	44,5 ± 8,96		0,723**
Kapak Hastalığı				
Var n,(%)	99 (29,5)	5 (50)	104 (30,1)	0,174
*Fisher's Exact Test *Bağımsız Örnekler t Testi; **Mann Whitney U Testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum) Nicel değişkenlerde normal dağılıma uyanlar için aritmetik ortalama, uymayanlar için ortanca kullanılmıştır.				

Bir yıllık takip süresinde kardiyak nedenli ölüm riskine etki eden risk faktörleri Cox Regresyon analizi ile incelenmiştir.

Tek değişkenli modelde; Bir yıllık takip süresinde yaş arttıkça kardiyak nedenli ölüm riski 1,11 kat, sigara içenlerin kardiyak nedenli ölüm riski içmeyenlere göre 0,224 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Hemoglobinin arttıkça kardiyak nedenli ölüm riski 0,807 kat daha fazla azalmakta, GFR arttıkça kardiyak nedenli ölüm riski 0,969 kat azalmaktadır.

Troponin arttıkça kardiyak nedenli ölüm riski 1 kat artmaktadır. Bir yıllık takip süresinde kapak hastalığı olanların kardiyak nedenli ölüm riskinin olmayanlara göre 5,94 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Çok değişkenli modelde; bir yıllık takip süresinde troponin arttıkça kardiyak nedenli ölüm riski de 1 kat artmaktadır. EF arttıkça kardiyak nedenli ölüm riski de 0,913 kat azalmaktadır.

Tablo 8. Bir yıllık takip süresinde kardiyak ölüme etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi

	TEK DEĞİŞKEN		ÇOK DEĞİŞKEN	
	HR (%95 CI)	p	HR (%95 CI)	p
Yaş	1,11 (1,063-1,158)	<0,001	1,065 (0,992-1,143)	0,083
Cinsiyet (Kadın)				
Erkek	2,307 (0,853-6,24)	0,100	2,386 (0,523-10,884)	0,262
HT (Yok)				
Var	0,966 (0,357-2,611)	0,945	0,663 (0,189-2,318)	0,519
DM (Yok)				
Var	0,88 (0,31-2,498)	0,810	2,075 (0,59-7,302)	0,256
KBH (Yok)				
Var	1,888 (0,665-5,358)	0,233	0,531 (0,098-2,883)	0,463
Sigara Öyküsü (Yok)				
Var	0,224 (0,073-0,687)	0,009	0,443 (0,114-1,716)	0,239
Ailede KAH Öyküsü (Yok)				
Var	0,593 (0,209-1,684)	0,326	0,783 (0,213-2,881)	0,713
COVID Öyküsü (Geçirmede)				
Geçirdi	1,872 (0,713-4,918)	0,203	1,822 (0,597-5,567)	0,292
HGB	0,807 (0,67-0,973)	0,024	1,048 (0,76-1,444)	0,777
GFR	0,969 (0,95-0,988)	0,002	0,979 (0,937-1,022)	0,332
Troponin	1 (1-1,001)	<0,001	1 (1-1,001)	0,016
HDL	1,003 (0,955-1,053)	0,897	0,919 (0,824-1,024)	0,126
LDL	0,991 (0,978-1,004)	0,159	0,974 (0,903-1,05)	0,488
Trigliserid	0,988 (0,978-0,998)	0,024	0,983 (0,963-1,004)	0,115
Kolesterol	0,992 (0,982-1,002)	0,102	1,038 (0,963-1,118)	0,330
Yatışta Çok Damar Revaskülarizasyon (Hayır)				
Evet	0,543 (0,156-1,888)	0,337	0,237 (0,051-1,109)	0,067
EF	0,894 (0,843-0,947)	<0,001	0,913 (0,853-0,977)	0,008
Kapak Hastalığı (Yok)				
Var	5,94 (2,092-16,864)	0,001	3,26 (0,986-10,774)	0,053

Bir yıllık takip süresinde herhangi bir nedenli bir ölüme etki eden risk faktörleri Cox Regresyon analizi ile incelenmiştir.

Tek değişkenli modelde; Bir yıllık takip süresinde yaş arttıkça herhangi nedenli bir ölüm riski 1,127 kat artarken erkeklerin kadınlara göre herhangi bir nedenli ölüm riski 0,239 kat fazladır. Sigara içenlerin herhangi nedenli bir ölüm riskinin içmeyenlere göre 0,081 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Bir yıllık takip süresinde HGB arttıkça herhangi bir nedenli ölüm riski 0,761 kat azalmakta olup GFR arttıkça herhangi bir nedenli ölüm riski 0,974 kat azalmaktadır.

Troponin arttıkça herhangi bir nedenli ölüm riski 1 kat artmaktadır. Kolesterol arttıkça herhangi bir nedenli ölüm riski 0,986 kat artmaktadır.

Çok değişkenli modelde; Bir yıllık takip süresinde yaş arttıkça herhangi bir nedenli ölüm riski 1,147 kat artmaktadır. Sigara içenlerin herhangi bir nedenli ölüm riski içmeyenlere göre 0,056 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Troponin arttıkça herhangi bir nedenli ölüm riski 1,001 kat artmaktadır.

HDL arttıkça herhangi bir nedenli ölüm riski 0,893 kat artmakta olup trigliserid arttıkça herhangi bir nedenli ölüm riski 1,012 kat artmaktadır.

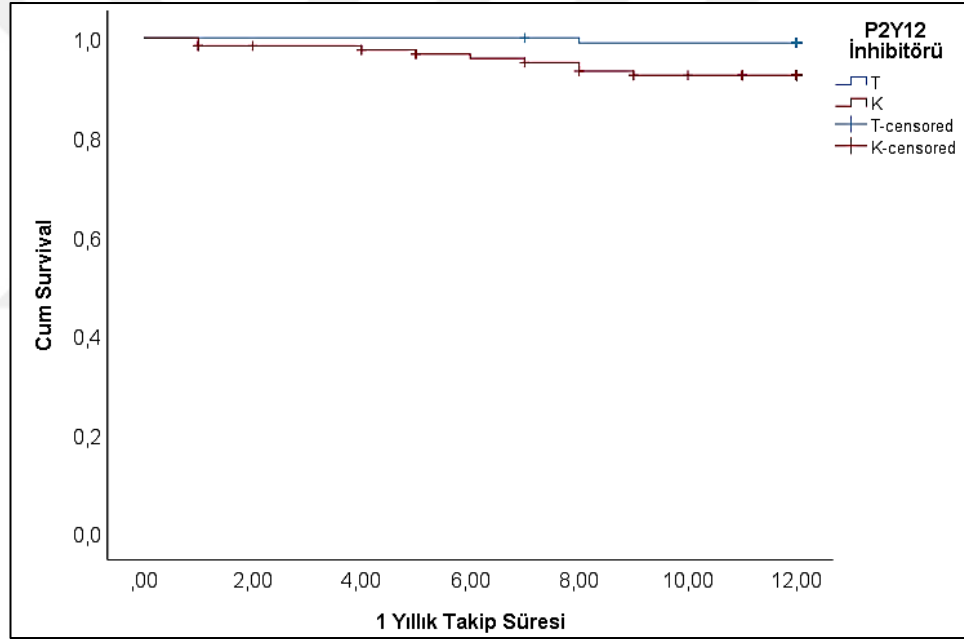
Tablo 9. Bir yıllık takip süresinde herhangi bir nedenle ölüme etki eden risk faktörlerinin incelenmesi

	TEK DEĞİŞKEN		COK DEĞİŞKEN	
	HR (%95 CI)	p	HR (%95 CI)	p
Yaş	1,127 (1,063-1,195)	<0,001	1,147 (1,032-1,275)	0,011
Cinsiyet (Kadın)				
Erkek	0,239 (0,069-0,824)	0,023	0,837 (0,157-4,468)	0,835
HT (Yok)				
Var	1,232 (0,318-4,762)	0,763	0,583 (0,086-3,954)	0,581
DM (Yok)				
Var	0,907 (0,234-3,506)	0,887	0,225 (0,025-2,049)	0,186
KBH (Yok)				
Var	1,923 (0,497-7,438)	0,343	0,779 (0,07-8,674)	0,839
Sigara Öyküsü (Yok)				
Var	0,081 (0,01-0,642)	0,017	0,056 (0,004-0,876)	0,040
Ailede KAH Öyküsü (Yok)				
Var	0,612 (0,158-2,365)	0,476	3,269 (0,522-20,469)	0,206
COVID Öyküsü (Geçirmedi)				
Geçirdi	1,306 (0,378-4,511)	0,673	1,715 (0,316-9,306)	0,532
HGB	0,761 (0,611-0,948)	0,015	0,814 (0,525-1,262)	0,358
GFR	0,974 (0,949-0,999)	0,044	1,023 (0,961 -1,09)	0,478
Troponin	1 (1-1,001)	<0,001	1,001 (1-1,001)	0,017
HDL	0,965 (0,899-1,036)	0,328	0,893 (0,802-0,995)	0,041
LDL	0,985 (0,968-1,002)	0,092	1,029 (0,993-1,066)	0,113
Trigliserid	1 (0,994-1,007)	0,938	1,012 (1,002-1,021)	0,016
Kolesterol	0,986 (0,973-0,998)	0,025	0,976 (0,953 -1)	0,054
Yatışta Çok Damar Revaskülarizasyon (Hayır)				
Evet	0,637 (0,135-2,998)	0,568	0,216 (0,018-2,595)	0,227
EF	1,004 (0,938-1,075)	0,903	1,072 (0,961-1,195)	0,212
Kapak Hastalığı (Yok)				
Var	2,465 (0,714-8,518)	0,154	0,664 (0,121-3,641)	0,637

Tablo 10. Herhangi bir nedenli ölümün P2Y12 inhibitörlerine göre sağkalım değerleri

P2Y12 İnhibitörler	Ortalama Sağ Kalım Süresi (%95 CI)	p
Tikagrelor	11,96 (11,88-12,04)	0,022
Klopidogrel	11,51 (11,18-11,84)	
Log Rank Testi		

Herhangi bir nedene bağlı ölüm için gruplara göre ortalama sağkalım süreleri arasındaki fark anlamlı olup tikagrelor grubunda ortalama sağkalım süresi 11,9 ay iken Klopidogrel grubunda bu değer 11,5 olarak elde edilmiştir. Prasugrel grubunda ölüm olmadığı için analize dahil edilmemiştir (p=0,022) (Tablo 10, Şekil 4).

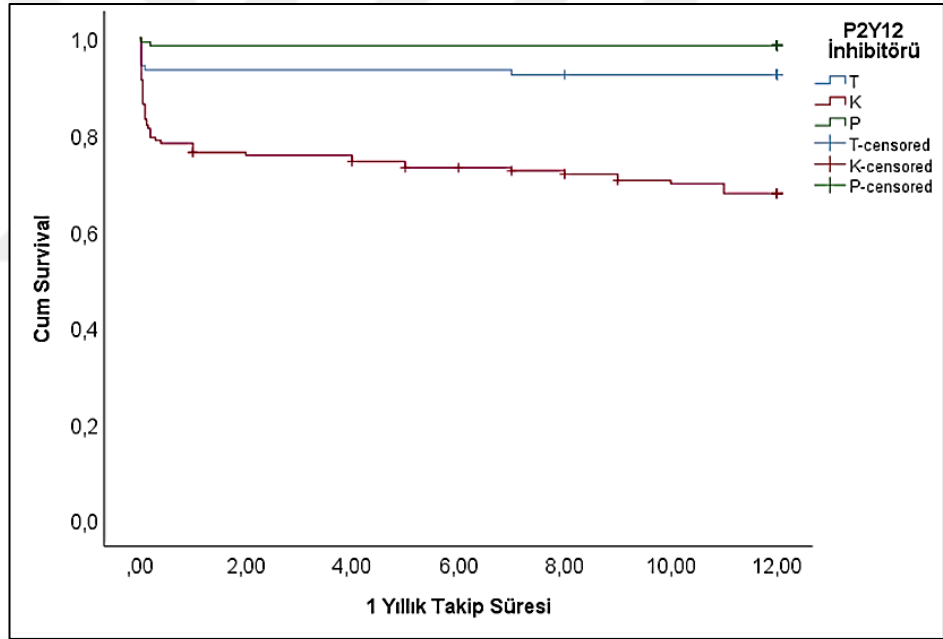


Şekil 4. Herhangi bir nedenli ölümün P2Y12 inhibitörlerine göre sağ kalım eğrisi

Tablo 11. Hastaneye yatış dahil kardiyak nedenli ölümün P2Y12 inhibitörlerine göre sağkalım değerleri

P2Y12 İnhibitörü	Ortalama Sağ Kalım Süresi (%95 CI)	p
Tikagrelor	11,16 (10,58-11,73)	<0,001
Klopidogrel	8,8 (8,02-9,59)	
Prasugrel	11,81 (11,55-12,07)	
Log Rank Testi		

Kardiyak nedenlere bağlı ölüm için gruplara göre ortalama sağkalım süreleri arasındaki farkta anlamlı olup tikagrelor grubunda ortalama sağkalım süresi 11,1 ay, klopidogrel grubunda bu süre 8,8 ay ve prasugrel grubunda ise 11,8 ay olarak elde edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 11, Şekil 5).



Şekil 5. Hastaneye yatış dahil kardiyak nedenli ölümün P2Y12 inhibitörlerine göre sağ kalım eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada COVID döneminde STEMI ile başvuran hastalarda P2Y12 inhibitörlerinin etki ve yan etki profilleri karşılaştırılmıştır. COVID geçiren hastalarda hastane yatışı süresince ve 1 yıllık takipte geçirmeyenlere göre klinik sonuçlarında belirgin fark tespit edilememiştir. COVID öyküsünden bağımsız olarak klopidoğrel grubunda kardiyak mortalite diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

COVID'in doğrudan ve dolaylı etkileri nedeniyle kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Oluşan protrombotik ortam, plak rüptürünü tetikleyen inflamatuvar patofizyolojik mekanizmalar ve lokal mikro tromboembolizm COVID hastalarında potansiyel olarak perfüzyonu bozabilir ve tromboz riskini artırabilir (1).

Yapılan birçok çalışmada STEMI ile başvuran hastalarda COVID eşlik etmesinin hastane içi ve dışı mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. COVID döneminde STEMI hastalarında yapılmış olan birçok çalışma bu hastalarda tanının gecikmiş olduğu ve etkin reperfüzyon tedavilerinin uygulanamadığı ortaya çıkmıştır (2). Bu durum bu hastalarda artmış mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur. Çeşitli yayınlarda hastane içi mortalite oranları %20 ila 40 arasında olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastane içi mortalite %11,3 yıllık mortalite %5 civarında bulunmuştur ve COVID hastalarında mortalite açısından fark tespit edilmemiştir.

Yakın zamanda De Luca ve arkadaşlarının yapmış olduğu ISACS-STEMI COVID-19 çalışmasında 2019 ve 2020'de 1 Mart-30 Nisan tarihleri arasında perkütan koroner işlem yapılmış hastalar retrospektif olarak taranmış. Yaş, cinsiyet ve hastane/coğrafi bölge için ayrı ayrı eşleştirilmiş her COVID pozitif hasta başına 5 COVID negatif hasta olmak üzere toplam 372 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Çalışma sonuçları hastane içi mortalite, stent trombozu, kalp yetmezliği olarak belirlenmiş. COVID pozitifliğinin daha fazla glikoprotein IIb-IIIa inhibitörü kullanımı ve trombektomi ile ilişkili olduğu görülmüş. Ayrıca, majör kanama komplikasyonlarında herhangi bir fark olmaksızın, dikkate değer derecede yüksek hastane içi mortalite, hastane içi kesin stent trombozu ve kalp yetmezliği izlenmiştir. Artmış ölümlerin COVID ile ilişkili pulmoner ve enfeksiyöz neden olmadığı da belirtilmiştir (75).

Mortalitedeki farkın bazı nedenleri şunlar olabilir. Öncelikle hastanemizde COVID dönemi boyunca STEMI hastalarında primer revaskülarizasyon işlemlerinin COVID öncesi dönemde olduğu gibi aynen uygulanması olabilir. COVID döneminde birçok kılavuz aktif enfeksiyonu olan hastalara trombolitik uygulanabileceğini önermesine rağmen hastanemizde STEMI hastalarında vakit kaybetmeden en erken dönemde revaskülarizasyon sağlanmıştır. Mortalitenin artmış olduğunun gösterildiği birçok çalışmada sebep olarak revaskülarizasyondaki gecikme ve hastaların geç başvuruları gösterilmiştir.

Yuhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta analizde 79.753 hastayı içeren 38 çalışma dahil edildi ve COVID-19 pandemisinin başlamasından sonra başvuran STEMI hastalarında semptom başlangıcından ilk tıbbi temasa kadar geçen süre önemli ölçüde arttığı ve hastane içi mortalitenin pandemi öncesine göre yüksek olduğu gösterildi (76).

COVID e bağlı artmış stent trombozu riski çeşitli vaka serilerinde ve çalışmalarda gösterilmiştir (77,78). COVID diğer faktörlerden bağımsız olarak 5 kat daha yüksek hastane içi kesin stent trombozu riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu gözlem potansiyel olarak daha büyük trombüs yükünün bir sonucu olabilir ve COVID hastalarında trombüs oluşumu ve trombotik komplikasyon riskinde artışa yol açabilen plak yırtılmasına dahil olan potansiyel spesifik mekanizmalar olabilir. Choudry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada STEMI ile başvuran COVID hastalarında artmış koroner trombüs yükü, çoklu tromboze lezyon, daha fazla GP2b3a inhibitörü ve trombüs aspirasyonu kullanımı rapor etmiştir (79).

STEMI ile başvuran COVID hastalarındaki görece artmış trombüs yükünün mekanizması halen net değildir. Venöz tromboz artışına kıyasla arteriyel tromboz artışı artmış platelet fonksiyonlarına ve endotel disfonksiyonuna bağlanmaktadır. COVID enfeksiyonunun neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıtın trombositleri ve koagülasyon kaskadını aktivelediği gösterilmiştir (80).

Bizim çalışmamızda ise COVID geçiren hastalar ile geçirmeyenler karşılaştırıldığında COVID pozitif hastaların 3'ünde, COVID negatif hastaların 1'inde hastane yatışı esnasında akut stent trombozu gözlenmişti. Stent trombozu oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni olarak hastaların çok az bir kısmının aktif COVID enfeksiyonu esnasında STEMI ile başvurmuş olması

olabilir. Ayrıca COVID hastalığının ciddiyeti de inflamatuvar yanıtla yakın ilişkili olup bizim hastaların çok az bir kısmı şiddetli COVID geçiren hastalardır.

Bu çalışmanın bir diğer bulgusu COVID geçiren hastalarda kullanılan farklı antiagregan ilaçlarda kanama komplikasyonları bakımından anlamlı fark tespit edilmemiş olmasıydı. Aslında COVID'in neden olduğu endotel disfonksiyonuna bağlı olarak kanama komplikasyonlarında da artış olduğu bilinmektedir. STEMI sonrası rutin kullanılan P2Y12 inhibitörlerinin etkileri arasında farklılıklar mevcuttur. Tikagrelor ve prasugrel klopidoğrelle kıyaslandığında daha potent antiagregan ilaçlardır. Son kılavuzlar STEMI hastalarında öncelikle tikagrelor ve prasugrel kullanılması önermektedir. Hatta ISAR REACT çalışmasından sonra prasugrel mortalite açısından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat kanama riski çok yüksek olan hastalarda bu ilaçların daha kısa süreli kullanılması ve hatta deeskalasyon tedavilerinin uygulanabileceği önerilmektedir. Bizim çalışmamızda klopidoğrel kullanma oranı tikagrelor ve prasugrelle göre yaklaşık 2 kat daha fazlaydı. Yine COVID geçiren hasta alt grubunda da klopidoğrel kullanma oranı 2 kata yakın daha fazlaydı. Bu nedenle kanama komplikasyonları önceki çalışmalara kıyaslandığında oldukça az izlenmiştir. Kanama oranlarının düşük olması yaş ve diğer risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde çalışma popülasyonunun görece olarak düşük riskli hastalardan oluşmasıyla açıklanabilir. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada COVID öncesi ve sonrası dönemde STEMI hastaları karşılaştırılmış ve kanama oranları her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. Bu çalışmada benzer şekilde klopidoğrel kullanma oranları tikagrelora göre daha fazladır (%60-%40) fakat bu çalışmada prasugrel alan hasta bulunmamaktadır (81).

Pandemi öncesi ve sonrası başvuran STEMI hastalarını karşılaştıran bir çalışmada ağırlıklı olarak tikagrelor kullanılmasında rağmen hastane için ölüm ve kanama sonlanımları açısından bizim çalışmamıza benzer şekilde fark görülmemiştir (82).

Ülkemizde 1788 STEMI hastası ile Kiriş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pandemi sürecinde hastaların başvuru süresinde gecikme, yatış süresinde kısıtlama izlenmiştir. Aynı çalışmada COVID enfeksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre mortalite, kardiyojenik şok ve trombüs yükü daha fazla izlenmiş. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu için hastaların büyük çoğunluğu klopidoğrel ile tedavi edilmiş olup kanama başta olmak üzere sonlanım noktaları arasında fark izlenmemiştir (83).

6. SONUÇ

Farklı P2Y12 inhibitörü ile tedavi edilen STEMI hastalarında COVID enfeksiyonu olup olmamasından bağımsız olarak hastalar arasında mortalite, kanama, inme ve trombotik komplikasyonlar açısından anlamlı fark elde edilmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları azalmakta olsa da halen devam etmekte olan COVID pandemisi sürecinde STEMI hastalarının yönetimine ışık tutacaktır.



7. KISITLILIKLAR

Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. Tüm nedenlere bağlı ölüm verilerine ulaşılmıştır ancak veri tabanına ayrıntılı bilgi girilmediği için ani kardiyak ölümü kesin belirtilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ani kardiyak ölüm verisi net olmayan hastalar tüm nedenlere bağlı ölüm grubuna dahil edilmiştir. Bir diğer önemli kısıtlılık COVID hastanesi olmadığımızdan akut enfeksiyon esnasında STEMI geçiren hasta sayımızın çok az olmasıydı. Bu da COVID'in neden olabileceği olumsuz olayların daha az tespit edilmesine neden olmuş olabilir. COVID pozitif kabul edilen hastaların hastalık ciddiyeti ile ilgili veri olmaması da klinik sonuçlar üzerine hastalık ciddiyetinin etkisini değerlendirmemizi engellemiştir. Genel olarak çalışma popülasyonu yaş ve ek komorbid durumlar açısından değerlendirildiğinde yüksek riskli hastaları içermemekteydi. Bu da klinik sonuçların daha az görülmesine neden olmuş olabilir. Son olarak sessiz COVID geçirmiş olan hastalar tespit edilememiş olabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Çimci M, Karadağ B. COVID-19 ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı ve akut koroner sendrom. Duman D, editör. COVID-19 ve Kardiyovasküler Sistem. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.14-8.
2. James AF, Sinning C, Powell-Wiley TM, Concetta Pastore M, Cameli M, Elena Mandoli G, et al. COVID-19 and Acute Coronary Syndromes: Current Data and Future Implications. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2019;1:593496.
3. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [published correction appears in *Cell*. 2020 Dec 10;183(6):1735]. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6.
4. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-260.
5. Cheng R, Leedy D. COVID-19 and acute myocardial injury: the heart of the matter or an innocent bystander?. *Heart*. 2020;106(15):1122-1124.
6. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published correction appears in *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):848]. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-818.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-2264.
8. Tang X, Du RH, Wang R, Cao TZ, Guan LL, Yang CQ, et al. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest*. 2020;158(1):195-205.
9. Nijjer SS, Petraco R, Sen S. Optimal management of acute coronary syndromes in the era of COVID-19. *Heart*. 2020;106(20):1609-1616.
10. Bilgin Dogan N, Ozel E. The Missing STEMIs and Lifestyle Changes During the COVID-19 Pandemic. *Asia Pac J Public Health*. 2021;33(2-3):296-298.
11. Roffi M, Guagliumi G, Ibanez B, Ibanez B, Ibanez B. The Obstacle Course of Reperfusion for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in the COVID-19 Pandemic. *Circulation*. 2020;141(24):1951-1953.
12. Nils P, Iglesias Juan F, Florian R, Lamyae B, Murat C, Stephane N, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on acute coronary syndromes. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20448. Published 2020 Dec 31.

13. Chieffo A, Stefanini GG, Price S, Barbato E, Tarantini G, Karam N, et al. EAPCI position statement on invasive management of acute coronary syndromes during the COVID-19 pandemic. *EuroIntervention*. 2020 Jun 25;16(3):233–246.
14. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.
15. Choudry FA, Hamshire SM, Rathod KS, Akhtar MM, Archbold RA, Guttmann OP, et al. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1168-1176.
16. Grey H. Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice. 40th Ed. Strandring S, editor. Churchill Livingstone/Elsevier; 2008. 895 (870-900).
17. Klinik Kardiyoloji Tanı ve Tedavi – İstanbul tıp Kitapevi 2013
18. Fuster V, Narula J, Vaishnava P, Leon MB, Callans DJ, Rumsfeld JS, et al. Fuster & Hurst's the heart.
19. Kalp Anatomisi, Yapısı ve İşlevleri - Tıp Akademi Yayınevi
20. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4242]. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477.
21. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 [published correction appears in *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):189]. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-3245.
22. Altan Onat Yazarlar Altan Onat E, Günay Can D, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Ayşem Kaya D, Et Al. Tekharf 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük.
23. Multiple Cause of Death, 1999-2020 Request [Internet]. Available from: <https://wonder.cdc.gov/mcd-icd10.html>
24. Fryar CD, Chen TC, Li X. Prevalence of uncontrolled risk factors for cardiovascular disease: United States, 1999-2010. *NCHS Data Brief*. 2012;(103):1-8.
25. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. *J. Exp. Clin. Med.*. 2013; 29(3s): 101-106

26. Savaş Tetik S., Tanrıverdi B. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *mpj*. 2016; 21(1): 1-9.
27. Spronk HMH, van der Voort D, ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thromb J*. 2004;2(1):12.
28. McMahan CA, Gidding SS, Viikari JSA, Juonala M, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, et al. Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study). *Am J Cardiol*. 2007;100(7):1124-1129.
29. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2009 Aug;
30. Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med*. 2009;25(4):563-vii.
31. Buğan B, Çelik T. Koroner Arter Hastalarında Risk Faktörleri. *Journal Clinical and Analytical Medicine*. 2014;5(2):159–63.
32. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1731-1737.
33. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(1):60-74.
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475]. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
35. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381.
36. Ades PA, Savage PD. Obesity in coronary heart disease: An unaddressed behavioral risk factor. *Prev Med*. 2017;104:117-119.
37. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. jag.journalagent.com
38. Epstein FH, Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 1992;326(5):310-318.

39. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) [published correction appears in *Circulation*. 2018 Nov 13;138(20):e652]. *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651.
40. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83(3):361-366.
41. Falk E, Thuesen L. Pathology of coronary microembolisation and no reflow. *Heart*. 2003;89(9):983-985.
42. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
43. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol*. 2002;15(6):439-446.
44. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156(6):1026-1034.
45. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-2398.
46. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
47. Griffin BP. Manual of cardiovascular medicine.
48. Hung CS, Chen YH, Huang CC, Lin MS, Yeh CF, Li HY, et al. Prevalence and outcome of patients with non-ST segment elevation myocardial infarction with occluded "culprit" artery - a systemic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):34. Published 2018 Feb 9.
49. Mann LDouglas, Zipes PDouglas, Libby Peter, Bonow R. Braunwald'S Heart Disease. Elsevier/Saunders. 2019;53(9):1689–99.

50. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2009 Aug;
51. Widimsky P, Roháč F, Štásek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy?. *Eur Heart J*. 2012;33(1):86-95.
52. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):e78-e140.
53. Holmes DR, Califf RM, Topol EJ. Lessons we have learned from the GUSTO trial. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(7 Suppl):10S-17S.
54. van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9180):716-722.
55. 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(9351):13-20.
56. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Jiménez-Quevedo P, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (Examination): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10016):357-366.
57. Räber L, Kelbæk H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tüller D, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the Comfortable Ami randomized trial [published correction appears in JAMA. 2012 Oct 17;308(15):1526. Ostojic, Miodrag [corrected to Ostojic, Miodrag]]. *JAMA*. 2012;308(8):777-787.
58. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [published correction appears in Eur Heart J. 2019 Oct 1;40(37):3096]. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
59. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1411-1421.

60. Singh S, Bahekar A, Molnar J, et al. Adjunctive low molecular weight heparin during fibrinolytic therapy in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized control trials. 2009. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-.
61. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-360
62. Xian Y, Wang TY, McCoy LA, Effron MB, Henry TD, Bach RG, et al. Association of Discharge Aspirin Dose With Outcomes After Acute Myocardial Infarction: Insights From the Treatment with ADP Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (Translate-ACS) Study. *Circulation*. 2015;132(3):174-181.
63. Gibson CM, Murphy SA, Pride YB, Kirtane AJ, Aroesty JM, Stein EB, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel on nonemergent percutaneous coronary intervention after fibrinolytic administration for ST-segment elevation myocardial infarction: a Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 study. *Am Heart J*. 2008;155(1):133-139.
64. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-1057.
65. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015.
66. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-1534.
67. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260.
68. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*. 2014;167(4):437-444.e5.

69. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Dec 1;41(45):4317]. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323.
70. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(5):e1-e88.
71. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4242]. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477.
72. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation.* 2008;118(16):1643-1650.
73. Beygui F, Cayla G, Roule V, Roubille F, Delarche N, Silvain J, et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The Albatross Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(16):1917-1927.
74. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4255]. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188.
75. De Luca G, Debel N, Cercek M, Jensen LO, Vavlukis M, Calmac L, et al. Impact of SARS-CoV-2 positivity on clinical outcome among STEMI patients undergoing mechanical reperfusion: Insights from the ISACS STEMI COVID 19 registry. *Atherosclerosis.* 2021;332:48-54.
76. Zhu Y, Xing W, Wang H, Song J, Sun Z, Li X. Characteristics of patients with ST-segment elevated myocardial infarction (STEMI) at the initial stage of the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(11):865-875.
77. Hinterseer M, Zens M, Wimmer RJ, Delladio S, Lederle S, Kupatt C, et al. Acute myocardial infarction due to coronary stent thrombosis in a symptomatic COVID-19 patient. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(2):302-306.
78. Lacour T, Semaan C, Genet T, Ivanov F. Insights for increased risk of failed fibrinolytic therapy and stent thrombosis associated with COVID-19 in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(2):E241-E243.

79. Choudry FA, Hamshire SM, Rathod KS, Akhtar MM, Archbold RA, Guttman OP, et al. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1168-1176.
80. Masi P, Hékimian G, Lejeune M, Chommeloux J, Desnos C, Pineton De Chambrun M, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome Is a Major Contributor to COVID-19-Associated Coagulopathy: Insights From a Prospective, Single-Center Cohort Study. *Circulation*. 2020;142(6):611-614.
81. Ayad S, Shenouda R, Henein M. The Impact of COVID-19 on In-Hospital Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients. *J Clin Med*. 2021;10(2):278.
82. Kwok CS, Gale CP, Kinnaird T, Curzen N, Ludman P, Kontopantelis E, et al. Impact of COVID-19 on percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2020;106(23):1805-1811.
83. Kiris T, Avcı E, Ekin T, Akgün DE, Tiryaki M, Yidirim A, et al. Impact of COVID-19 outbreak on patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in Turkey: results from TURSER study (TURKISH ST-segment elevation myocardial infarction registry). *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(2):321-334.