**T.C.**

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**

**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

# AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ NEDENİYLE PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN HASTALARDA İNFARKT İLİŞKİLİ ARTERİN TAM TIKALI OLUP OLMAMASININ KONTRAST NEFROPATİ GELİŞİMİNE ETKİSİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Turabi ÖZTEKİN**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Fatih ŞEN**

**HATAY-2022**

**T.C.**

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**

**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

# AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ NEDENİYLE PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN HASTALARDA İNFARKT İLİŞKİLİ ARTERİN TAM TIKALI OLUP OLMAMASININ KONTRAST NEFROPATİ GELİŞİMİNE ETKİSİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Turabi ÖZTEKİN**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Fatih ŞEN**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

# AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ NEDENİYLE PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN HASTALARDA İNFARKT İLİŞKİLİ ARTERİN TAM TIKALI OLUP OLMAMASININ KONTRAST NEFROPATİ GELİŞİMİNE ETKİSİ

**Dr. Turabi ÖZTEKİN**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı (İmza)…….
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)…….
Prof. Dr. Alparslan KURTUL
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)……
Doç. Dr. Fatih ŞEN
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Alparslan KURTUL

2. Doç. Dr. Fatih ŞEN

3. Doç. Dr. Oğuz AKKUŞ

# III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER ..... iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ ..... v
V. KISALTMALAR LİSTESİ ..... vi
VI. TEŞEKKÜR ..... viii
VII. ÖZET ..... ix
VIII. ABSTRACT ..... x
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1. Koroner Arterlerin Anatomisi ..... 3
2.2. Kan Damarlarının Tabakaları ..... 3
2.2.1. Endotelyal Hücreler ..... 4
2.3. Kan Damarlarının Embriyonik Gelişimi ..... 5
2.4. Zamanla Damarlardaki Değişiklikler ..... 5
2.5. Damar İntima Media Değişiklikleri ..... 6
2.6. Ateroskleroz ..... 7
2.6.1. Tanım ..... 7
2.6.2. Damar Endotel Yapısı ..... 8
2.6.3. Ateroskleroz Patofizyolojisi ..... 8
2.6.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri ..... 11
2.7. Koroner Arter Hastalığı ..... 13
2.7.1. Kronik Koroner Sendromlar ..... 14
2.7.2. Akut Koroner Sendromlar ..... 17
2.8. Timi Trombüs Grade Skorlaması ..... 34
2.8.1. Koroner Anjiografik Trombüs Sınıflaması ..... 34
2.9. Kontrast Madde Nefropatisi ..... 37
2.9.1. Kontrast Madde Nefropatisi İnsidansı ..... 37
2.9.2. Kontrast Madde Nefropatisi Patofizyolojisi ..... 37
2.9.3 Kontrast Madde Nefropatisi Risk Faktörleri ..... 38
2.9.4. Kontrast Madde Nefropatisinden Korunma ..... 39
2.9.5. Kontrast Madde Nefropatisinin Tedavisi ..... 41

3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 41
3.1. Çalışmanın Şekli ..... 41
3.2. Hasta Seçimi ..... 41
3.3. Verilerin Toplanması ..... 42
3.4. Ekokardiyografik Değerlendirme ..... 43
3.5. Koroner Anjiyografik Değerlendirme ..... 43
3.6. Kontrast Madde Nefropatisinin Değerlendirilmesi ..... 44
3.7. TIMI Trombus Grade Sınıflaması ..... 44
3.8. İstatistiksel Analiz ..... 45
4. BULGULAR ..... 45
5. TARTIŞMA ..... 61
6. SONUÇ ..... 68
7. KAYNAKLAR ..... 69
8. EKLER ..... 95
Ek-1. Etik Kurul İzin Belgesi ..... 95
Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ..... 98
9. ÖZGEÇMİŞ ..... 100

# IV. TABLOLAR LİSTESİ

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri..... 46
**Tablo 2.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılması..... 47
**Tablo 3.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların miyokard infarktüs özellikleri açısından karşılaştırılması..... 48
**Tablo 4.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların ilaç kullanımları ve hastanede aldıkları tedaviler açısından karşılaştırılması ..... 49
**Tablo 5.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların işlem öncesi laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması..... 50
**Tablo 6.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların AMI tipi, girişimsel işlem tipi ve anjiyografik özellikleraçısından karşılaştırılması..... 52
**Tablo 7.** Kontrast nefropati gelişimi ile ilişkili risk faktörleri için çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları..... 53
**Tablo 8.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların trombüs yükleri ve trombüs sınıflaması açısından karşılaştırılması..... 54
**Tablo 9.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların düşük trombüs yükü ve yüksek trombüs yükü açısından karşılaştırılması..... 55
**Tablo 10.** TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasındakreatinin düzeylerinin karşılaştırılması ..... 55
**Tablo 11.** Düşük trombüs yükü TIMI (0-3) ve yüksek trombüs yükü TIMI (4-5) grupları arasında kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması ..... 56
**Tablo 12.** TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması ..... 56
**Tablo 13.** TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında işlem öncesi laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması..... 58
**Tablo 14.** TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında miyokard infarktüs özelliklerinin karşılaştırılması ..... 59
**Tablo 15.** TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında AMI tipi, girişimsel işlem tipi ve anjiyografik özelliklerin karşılaştırılması ..... 60

# V. KISALTMALAR LİSTESİ

**ACE** : Angiotensin Converting Enzyme
**ADP** : Adenozin Difosfat
**AKS** : Akut Koroner Sendrom
**AMI** : Akut Miyokard İnfarktüsü
**aPTT** : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
**ARB** : Angiotensin Receptor Blockers
**ASA** : Asetilsalisilik Asit
**BT** : Bilgisayarlı Tomografi
**CABG** : Koroner Arter Bypass Greftlemesi
**CK** : Kreatin Kinaz
**CK-MB** : Kreatin Kinaz Miyokard Band
**COX-1** : Siklooksijenaz-1
**Cr** : Kreatinin
**CRP** : C-Reaktif Protein
**CURE** : Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
**DAPT** : İkili Antiplatelet Tedavi
**DM** : Diyabetes Mellitus
**DMAH** : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
**EDRF** : Endotel Kökenli Gevşetici Faktör
**EF** : Ejeksiyon Fraksiyonu
**EKG** : Elektrokardiyografi
**EKO** : Ekokardiyografi
**ESC** : Avrupa Kardiyoloji Derneği
**FGF** : Fibroblast Büyüme Faktörü
**GFR** : Glomerüler Filtrasyon Hızı
**GRACE** : Global Registry of Acute Coronary Events
**HbA1c** : Glikolize Hemoglobin
**HDL** : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
**HT** : Hipertansiyon
**IL-6** : İnterlökin-6

**IU** : International Unit

**IV** : İntravenöz

**KAH** : Koroner Arter Hastalığı

**KBY** : Kronik Böbrek Yetmezliği

**KKS** : Kronik Koroner Sendrom

**KM** : Kontrast Madde

**KMN** : Kontrast Madde Nefropatisi

**LDL** : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

**MI** : Miyokard İnfarktüsü

**MR** : Magnetik Rezonans

**NO** : Nitrikoksit

**NSTEMI** : ST Segment Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü

**NT-proBNP** : N Terminal Probrain Natriüretik Peptid

**PDGF** : Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

**PET** : Pozitron Emisyon Tomografisi

**PKG** : Perkütan Koroner Girişim

**PPI** : Proton Pompa İnhibitörü

**PTCA** : Perkütan Translüminal Koroner Anjioplasti

**SAP** : Stabil Anjina Pektoris

**SPECT** : Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

**STEMI** : ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfaktüsü

**TEKHARF** : Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

**TGF-B** : Transforming Büyüme Faktörü Beta

**TIMI** : The Thrombolysis in Myocardial Infarction

**TNF** : Tümör Nekroz Faktör

**USAP** : Unstabil Anjina Pektoris

**VCAM-1** : Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü 1

**VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**VKİ** : Vücut Kitle İndeksi

# VI. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve bu çalışmanın planlanmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde yardımlarını ve desteklerinin esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Fatih ŞEN ve Prof. Dr. Alparslan Kurtul'a asistanlık sürem boyunca eğitimime büyük katkısı olan Doç. Dr. Onur KAYPAKLI hocama, bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Oğuz AKKUŞ ve Prof. Dr. Fatih YALÇIN hocalarıma en içten teşekkürlerimi arz ederim.

Birlikte çalıştığım başta Uzm. Dr. Erkan UĞUZ olmak üzere tüm araştırma görevlisi asistan arkadaşlarıma, intörn doktor arkadaşlarıma, KYB ve servis hemşire ve personel arkadaşlarıma, koroner anjiografi hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen, her daim yanımda olan canım annem, babam ve kardeşlerime sonsuz şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunarım. Asistanlığımın zorlu dönemlerinde desteğini esirgemeyen, her daim yanımda olan ve olacak olan yol arkadaşım Dr. Nazlı Özge SARIARSLAN'a teşekkür ederim.

Bu tezi çok sevdiğim, bu günlere geldiğimi görmeyen ama her zaman yanımda hissettiğim, çocukluk dönemimde kaybettiğim Şehit Piyade Er Çelebi ÖZTEKİN abime ithaf ediyorum.

**Dr. Turabi ÖZTEKİN**

# VII. ÖZET

## AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ NEDENİYLE PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN HASTALARDA İNFARKT İLİŞKİLİ ARTERİN TAM TIKALI OLUP OLMAMASININ KONTRAST NEFROPATİ GELİŞİMİNE ETKİSİ

**Amaç:** Bu çalışmada akut miyokard infarktüsü (AMI) nedeniyle perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarda başlangıçtaki infarkt ile ilişkili arterin TIMI Trombüs Grade sınıfının kontrast madde nefropatisi (KMN) gelişimi üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız tek merkezli prospektif olarak planlanmıştır. Çalışmaya Mayıs 2019 ile Nisan 2022 tarihleri arasında kurumumuzda AMI tanısı ile acil PKG yapılan 389 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Serum kreatinin düzeyleri işlem öncesi ve işlemden 48-72 saat sonra çalışıldı. Hastalar kreatinin düzeylerindeki artışa göre KMN gelişen ve KMN gelişmeyen olmak üzere iki gruba ayrıldı ve KMN gelişimine neden olabilecek risk faktörleri değerlendirildi. HastalarTIMI trombüs grade skoruna göreTIMI (0-4) ve TIMI (5) olmak üzere iki gruba ayrıldı. TIMI trombüs grade skorlarına göre ayrılan grupların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların 59'unda (%15,2) KMN geliştiği saptandı. Acil PKG uygulanan AMI hastalarında KMN gelişimi açısından; hastanın yaşı ($p<0,001$), daha öncesinde ACE inhibitörü ($p=0,018$) ve betabloker kullanımı ($p=0,017$), işlem öncesi bazal GFH düşüklüğü ($p<0,001$), hemoglobin düşüklüğü ($p=0,001$) ve kontrast madde miktarı ($p=0,005$) anlamlı bulundu. İşlem öncesi bazal GFH ($p=0,005$) ve kullanılan kontrast madde miktarının ($p=0,007$) KMN gelişiminde bağımsız etkili faktörler olduğu bulundu. PKG uygulanan hastaların %31,9'unun infarktla ilişkili arterinin tromboz ile tam tıkalı olduğu bulundu. İnfarktla ilişkili arterin tam tıkalı olması ile KMN arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,203$). İnfarktla ilişkili arterin tam tıkalı olmasını öngören parametreler platelet sayısı, AST ve ALT yüksekliği olarak saptandı (sırasıyla $p=0,019$, $p=0,002$, $p=0,001$).

**Sonuç:** AMI nedeniyle PKG yapılan hastaların %31,9'unun infarktla ilişkili arterinin tromboz ile tam tıkalı olduğu bulundu. İnfarktla ilişkili arterin tam tıkalı olması ile KMN gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulunamadı. İnfarktla ilişkili arterin tam tıkalı olması açısından; platelet, AST ve ALT yüksekliği anlamlı bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Akut miyokard infarktüsü, perkütan koroner girişim, kontrast madde nefropatisi, trombos yükü, TIMI trombüs derecesi

# VIII. ABSTRACT


## THE EFFECT OF TOTALLY OCCLUDED INFARCT ARTERY ON THE DEVELOPMENT OF CONTRAST NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION DUE TO ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**Aims:** The aim of our study is toinvestigated the effect of the TIMI Thrombus Grade class of the initial infarct-related artery on the development of contrast media nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI).

**Materials and Methods:** Our study was planned as a single-center, prospective study. The study included 389 patients who underwent emergency PCI with the diagnosis of AMI in our institution between May 2019 and April 2022. Demographic and clinical characteristics of the patients were recorded. Serum creatinine levels were examined preoperatively and 48-72 h postoperatively. According to the increase in creatinine levels, the patients were divided into two groups as developing and not developing CIN.Risk factors that may cause the development of CIN were evaluated. According to the TIMI thrombus grade score, the patients were divided into two groups as TIMI (0-4) and TIMI (5). Clinical, demographic and laboratory characteristics were compared according to TIMI thrombus grade scores.

**Results:** CIN was detected in 59 (15,2%) patients.In terms of development of CIN in AMI patients who underwent emergency PCI; patient's age ($p<0,001$), previous use of ACE inhibitor ($p=0,018$) and beta-blocker ($p=0,017$), low baseline GFR before the procedure ($p<0,001$), low hemoglobin ($p=0,001$) and contrast material amount ($p=0,005$) were found significant. It was found that the baseline GFR before the procedure ($p=0,005$) and the amount of contrast material used ($p=0,007$) were independent factors in the development of CIN. It was found that 31,9% of the patients who underwent PCI had totally occlusion of the infarct-related artery with thrombosis. There was no statistically significant correlation between totally occlusion of the infarct-related artery and CIN ($p=0,203$). In terms of predicting totally occluded infarct-related artery; platelet, AST and ALT levels were detected significantly ($p=0,019$, $p=0,002$, $p=0,001$, respectively).

**Conclusion:** It was found that 31,9% of the patients who underwent PCI for AMI had complete occlusion of the infarct-related artery with thrombosis. No significant correlation was found between complete occlusion of the infarct-related artery and the risk of developing CIN. In terms of complete occlusion of the infarct-related artery; platelet, AST and ALT elevations were significant.



**Key words:** Acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, contrast induced nephropathy, thrombus burden, TIMI thrombus grade

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Koroner Sendrom (AKS)'lar günümüzde önemli hastalık ve ölüm sebeplerinden bir tanesidir. Gerek ülkemizde gerekse de tüm dünyada sıklığı giderek artan halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1).

Koroner anjiyografi, koroner arter hastalığı (KAH) şüphesi olan hastaların tanı ve tedavisinde, AKS'lerin tanısında ve tedavisinin şekillenmesinde kullanılan önemli bir tanı ve tedavi aracıdır. Koroner anjiografi girişimiyle koroner arterlerin görüntülenmesinde kullanılan kontrast madde (KM)'lerden kaynaklı kontrast madde nefropatisi (KMN) gelişebilmektedir (2). Teknolojinin gelişmesiyle beraber ilerleyen sağlık sisteminden kardiyoloji klinikleri de faydalanmış olup, girişimsel kardiyolojide kullanılan KM kaynaklı komplikasyonların en başında KMN gelmektedir (3). KMN, tanımında pratik olması açısından radyokontrast madde verildikten sonra ilk 48 ila 72 saat içinde görülen, serum bazal kreatinin seviyesinde %25 veya 0,5 mg/dl'lik bir artış olması olarak tanımlanmıştır (4). KMN, hastane yatışlarında uzamaya ve buna bağlı sağlık harcamalarında artışa, tekrar revaskülarizasyona ve kısa ve uzun vadeli mortalite dahil olmak üzere daha kötü klinik sonuçlara yol açabilir. KMN'nin mekanizmaları arasında vazokonstriksiyon, oksidatif stres, renal medüller iskemi ve KM'nin doğrudan toksik etkileri yer almaktadır (5). KMN'yi etkileyen başlıca faktörler; ileri yaş, kalp yetmezliği, düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR), hipertansiyon (HT), diyabet ve kullanılan kontrast madde miktarıdır (6).

İntrakoroner trombüs derecelendirmesi için TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) Trombüs Grade Skorlaması, yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Bu skorlamaya göre, lezyondaki trombüs yükü TIMI çalışma grubunun tanımladığı şekilde derecelendirilmiştir. Grade 0'dan grade 5'e kadar sınıflandırılmış olup grade 0 anjiografik olarak trombüs yokluğu, grade 5 ise trombotik total oklüzyon olarak sınıflandırılmıştır.

Kontrast maddenin türü, miktarı ve işlem öncesi böbrek fonksiyonu KMN gelişimi için en olası risk faktörleri olarak kabul edilse de, KMN gelişiminin mekanizması AKS'li hastalarda daha karmaşık ve çok faktörlüdür (7). Yapılan çalışmalar, infarktüsle ilişkili arterdeki trombüs miktarının, işlem başarısından erken ve uzun vadeli kardiyak yan etkilere kadar birçok klinik sonuçla ilişkili olduğunu göstermiştir (8-10). Trombüs miktarını etkileyen faktörler net olarak bilinmemekle birlikte trombosit reaktivitesi ve trombosit indeksleri trombüs yükünü öngörmektedir (11,12). Önceki çalışmalarda ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) olan hastalarda KMN insidansının neden yüksek olduğuna dair çeşitli faktörler ve belirteçler öne sürülmüştür. Son çalışmalar, artan trombosit aktivitesinin akut ve kronik nefropatilerin patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir (13,14). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, AKS'li hastalarda trombüs aktivitesi ile yakından ilişkili olan trombüs yükünün KMN gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada akut miyokard infarktüsü nedeniyle perkütan koroner giriş (PKG) uygulanan hastalarda başlangıçtaki infarkt ile ilişkili arterin TIMI trombüs grade sınıfının kontrast nefropati gelişimi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Koroner Arterlerin Anatomisi

Kalp ve diğer vasküler yapılar çaplarına göre sınıflandırılır. Çapı 100 μm'den daha büyük damarlar çıplak gözle görülebilir ve makrovasküler olarak isimlendirilirken, çapı 100μm'den daha küçük damarlar mikrovasküler olarak isimlendirilir. Arterioller, kapillerler, venüller ve arteriovenöz anastomozlar mikrovasküler damarlardır.

## 2.2. Kan Damarlarının Tabakaları

Koroner damarlar müsküler tip damarlar olup, aşağıda ayrıntılı olarak anlatılacağı gibi en iç tabakadan en dış tabakaya doğru sırasıyla tunica intima, tunica media ve tunica adventisyadan oluşur (15).

**Tunika İntima:** Lümene bakan yüzde en iç kısımda tek sıra halinde dizilmiş endotel hücreleri bunların altında subendotelyal matriks ve bazal membrandan oluşur. Tek katlı endotel fibriler olmayan kollajen tiplerini, laminin, fibronektin ve diğer ekstrasellüler matriks moleküllerini içeren bazal lamina üzerine oturmuştur. İntima tabakası doğumda çok ince bir tabakadan oluşup yaşla beraber kollajen doku, mezenşim hücreleri ve proteoglikanların birikmesiyle git gide kalınlaşır, mezenşim hücrelerinin fibroblast benzeri görevleri vardır (15). Bu tabaka metabolik aktif tabakadır ve kan ile temas halindedir (16). Endotel hücrelerinin metabolik olarak aktif olması bu hücrelerin birçok görevinin olduğu sonucu çıkmaktadır, bu hücrelerin başta gelen fonksiyonları arasında konnektif doku ve büyüme faktörlerinin üretimi, damar geçirgenliğini düzenleme vardır (17). Arteryel yapılanmanın dallandığı bölgelerde düz kas hücreleri diğer yerlere göre daha çok çoğalmış olup intima daha kalın ve daha geçirgen bir hal alır. Bunun sonucunda medya hücrelerinin tabaklı yapısı bozulur ve yastıkçıklar gelişir. Bu bölgeler doku yenilenmesine ve hücrelerin çoğalmasına yatkın bölgelerdir. Bu nedenden ötürü her ne kadar bu çatallanma bölgeleri kalın tabakadan oluşsa da damar lümeninin daralmasına sebep olmaz. Bu bölgeler ateroskleroza yatkın bölgeler olup aterosklerozun sıklıkla oluştuğu yerler koroner arterler, karotis arterler ve abdominal arterlerin dallanma noktalarıdır (15). İntima tabakasını önemli yapan

başka fonksiyonu Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)'e ait reseptörler içermesidir, bu reseptörler vasıtasıyla endotel hücrelerine alınan LDL okside edilip modifiye LDL haline getirir, modifiye olan LDL molekülleri makrofajlar tarafından alınır ve köpük hücreler dediğimiz yapılara dönüşür ki bu da aterosklerozun oluşmasında çok önemli bir basamaktır (17).

**Tunika Media:** En kalın tabaka olup tunika intima ve tunika adventisya arasında yer almaktadır. Kollajen elsatik liflerden, glikozaminoglikanlardan ve düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Düz kas tabakasını yoğun bulundurmasından ötürü damar tonusunun sağlanmasında temel rol oynar (15).

**Tunika Adventisya:** Gevşek bağ dokusundan oluşur. Bu tabakada kollajen lifler vasovazorum ve sinir uçları mevcuttur (18).

### 2.2.1. Endotelyal Hücreler

Vasküler endotelyal hücreler vazoaktif maddeler salgılayarak trombositlerin antiagregasyon ve proagregasyon arasındaki dengeyle antitrombotik etki oluşturarak vasküler yatakta homeostaziste önemli bir görev üstlenir (19). Ek olarak damarların yeniden şekillenmesinde önemli bir düzenleyici etkiye sahiptir. Endotelyal yapıdan salgılanan bazı mediyatörler damar düz kas hücre çoğalmasını ve bu hücrelerin migrasyonuna bunun sonucunda hücrelerde hiperplazik ve aterosklerotik değişiklikleri tetiklemektedir (20). Vasküler yatakta bazı mediyatörler vazokontrüksiyon etki gösterirken bazı mediyatörler vazodilatatör etki gösterir.

- Vazokonstrüksiyon etki gösterenler; Endotelin 1 (E1), anjiotensin 2, noradrenalin, prostoglandin F2, tromboksan A2
- Vazodilatatör etki gösterenler; Prostosiklin, nitrik oksit (NO), endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF),

Bu faktörler damar tonusunun kontrolünün yanında endotelyal yapıya lökosit adhezyonunu, trombosit agregasyonunu, düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu kontrol eder. Prostosiklin ve NO trombositlerin kümelenmesinin ve birbirine yapışmasını inhibe eder (19). Bununla beraber NO, prostosiklin ve prostoglandin E1' in düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder (21). Norepinefrin ise

hücre proliferasyonuna katkıda bulunarak ateroskleroz gelişimine katkısının olduğu kabul edilmektedir (22).

### 2.3. Kan Damarlarının Embriyonik Gelişimi

Anjiogenezis'e bağlı ortaya çıkan kan damarları, endotel hücrelerinin çoğalması ve remodelingi sonucu yeni kapiller damarların ortaya çıkması sonucu oluşur. Anjiogenik faz iki süreçten geçerek oluşur. Aktivasyon fazı damar geçirgenliği ve bazal membranda yıkım artar. Bu yıkım endotel hücrelerinin çoğalması ve sonrasında hücre dışına göç etmesi sonucu yeni kapillerler oluşturmasına sebep olmaktadır. Rezolüsyon fazında ise endotel hücrelerinin çoğalması ve göç etmesi son bularak bazal membranın oluşmasını içermektedir. En son olarak mezenkimal hücreler perisitlere ve damar düz kas hücrelerine farklılaşır (23).

Fizyoloji ve patolojik süreçlerde anjiogenesisi düzenleyen etmenler henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Anjiogenesis kontrolü büyüme faktörleri, interstisyel matriks elemanları ve hücrelerinin birbiriyle olan etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Fizyolojik ve patolojik koşullarda anjiogenesisin oluşum basamaklarından bir tanesi olan endotel hücre çoğalması kan gereksinimi duyan dokulardan gönderilen sinyaller vasıtasıyla başladığı düşünülmektedir. Endotel hücreleri bu ihtiyaca esas olarak dört fazla cevap verdiği düşünülmektedir. Bunlar endotel hücrelerinin bazal laminadan dışarı çıkarak yukarıda anlatılan sinyallere doğru gitmesi gerekmektedir, daha sonra endotel hücre proliferasyonu ve en sonunda damar tüplerinin oluşturduğu düşünülmektedir. Endotel hücrelerinin bu fazlarına zemin hazırlayan bazı faktörler tanımlanmıştır. Bunlar vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve transforming büyüme faktörü beta (TGF-ß) (24).

### 2.4. Zamanla Damarlardaki Değişiklikler

Arterlerin esas yapısına ulaşması, arterlerin yapısındaki değişiklikler sonucu oluşur ki bu da 25 yaşa kadar devam eder, yani arterlerin olgun formuna ulaşması erişkin hayatta gerçekleşmektedir (25,26). Kalp ve damar sistemi diğer sistem ve organlara göre sürekli mekanik baskı altında olduklarından yaşla beraber daha çok

tahribata uğradığı görülmektedir (26). Her arterin yaşlanmayla beraber kendi içinde farklılaşması kendine özgüldür, yaşlanmayla beraber olan fizyolojik değişiklikler ateroskleroz ve buna benzer değişikliklerden ayırt edilemez (25). Tam da burada bu aterosklerotik değişikliklerin fizyolojik mi patolojik mi olduğunu ayırmada farklı görüşler olmakla beraber aterosklerotik değişikliklerin belli bir yaşta ortalamanın üstünde olması patolojik olarak kabul edilmesi mantıklı gibi durmaktadır (26). Damar yapısında damar duvar kalınlığında artma, düz kas hücrelerindeki endoplazmik retikulum miktarında azalma, müsküler damarlarda kalsiyum miktarında artma, damar içinde lipid miktarında artış olması gibi değişikliklerin olması damar yapısının patolojik sürece evrildiğine işaret eden değişikliklerden bazılarıdır (25). Damar intimasında ilerleyici fibrozis oluşması çoğu damarı etkileyen bir süreç olmakla beraber damarın media tabakasında da yaşla birlikte fibröz doku miktarında bir artış olmaktadır (27). Yaşlanmayla ile birlikte ekstrasellüler matrikste kollajen miktarında artış olur. Bunun yanında elastin liflerin düzenli dizilimi bozulur ve miktarında azalma olur, daha ince yapılı ve fragmente bir hal alır (28,29). Elastin ve kollajendeki bu farklılaşmalar damar duvarında fibrozise ve damar duvarının sert bir tabakaya evrilmesi sebep olur (30). Elastik arterlerde yaşla beraber intimada kalınlaşma ve media tabakasında elastik laminada azalma ön plandayken, müsküler arterlerde yaşla beraber media tabakasında bulunan myositlerin göçü ve internal elastika laminada duplikasyon sonucu intimada kalınlaşma olmaktadır, media tabakası fibröz, hipertrofik, atrofik bir şekle dönüşür (31).

### 2.5. Damar İntima Media Değişiklikleri

İntimada yaygın hiperplazi ve intima-media yapısının kalınlaşması aterosklerozda en erken görülen değişiklikler olup aterosklerozun öncül yapısını oluşturur (32). İntimada kalınlaşma travma kaynaklı olabileceği gibi yaşlanmayla beraber görülebilmektedir. Görülen bu intimal kalınlaşma hücre dışı matriks bileşiminin artışı, düz kas hücrelerinin çoğalması ve migrasyonu sonucu oluşabilmektedir. İntimada kalışmanın en önemli etkeninin damar düz kas hücrelerinin anormal şekilde çoğalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (32,33). İntimada görülen kalınlaşma damar düz kas hücrelerinin çoğalması ve göç etme özelliklerinin

yanında çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri de rol almaktadır. Özellikler PDGF, FGF gibi büyüme faktörleri intimal kalınlaşmanın olduğu bölgelerde üretimi artmış olup bu faktörler düz kas hücrelerinin çoğalmasını indüklerler (34). TGF-ß düz kas hücrelerinin göçünde ve ekstrasellüler matriks proteinin artmasında önemli role sahiptir (35) ki damar intima kalınlaşmasının olduğu bölgelerde bu faktörün üretimi artmıştır (36). Ateroskleroza yatkın bölgeler intimal kalınlaşmanın oluştuğu yerler olduğu düşünülmektedir (33). İntima kalınlaşmasında internal elastik laminanın çok önemli bir görev üstlendiği görülmüştür (37). Yapılan çalışmalarda intima kalınlaşmasının en erken görülen değişikliği düz kas hücrelerinin mediadan intimaya lamina elastika internadaki fenestrasyonlardan geçmesi olduğu bulunmuştur (32). Lamina elastika internanın travması, media tabakasında bulunan düz kas hücrelerinin çoğalmasına bu da intimada kalınlaşmaya sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda media tabakasında elastik lamelin olmaması ile lamina elastika internadaki fenestrasyonlar arasında bir bağlantının olduğunu ve bu durumun da daha fazla intimada hiperplazi olduğunu göstermiştir (38,39). Bu bulgular media tabakasında elastik lamelleri fazla içeren ve lamina elastika internada az fenestrasyon bulunduran elastik bir damarın müsküler bir damara göre intimada hiperplaziye daha az yatkın olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak elastik damarlarda düz kas hücre miktarının daha az olması da intimada hiperplaziyi geciktirmektedir (38).

Özet olarak intimada ilerleyici hiperplazi ateroskleroza yatkınlık oluşturmaktadır (33). Ek olarak intimada hiperplazi ve intima-media kalınlığı kişinin yaşından etkilendiği gibi HT, tütün kullanımı, dislipidemi, diyabetes mellitus (DM), cinsiyet gibi ateroskleroz risk faktörlerinin yanında genetik ve çevresel etmenlerden etkilenmektedir (40).

### 2.6. Ateroskleroz

#### 2.6.1. Tanım

Ateroskleroz kronik bir süreç olup arterleri etkileyen vasküler ölüm sebeplerinin önemli bir nedenidir. Arteryel sistemin duvar yapısında biriken yağlı çizgilenmeler zaman içinde ateromlara, bunlar da zamanla aterom plaklarına transforme olur (41). Aterom plaklarının herhangi bir sebeple rüptüre olması bu bölgede trombüs birikimine

ve bunun sonucunda burada vasküler yatağın subtotal veya total tıkanmasına sebep olur. Bu plakların rüptürü sonucu damar duvarında oluşan tıkanıklıklar beslediği alana göre çeşitli klinik sonuçlar doğurur, bu klinik sonuçların ortaya çıkması plakların damardaki yerleşim yerine, damarın tıkanma hızına ve tıkanma derecesinden etkilenmektedir. Vasküler yatağın tıkanmasına bağlı olarak iskemik kalp hastalıkları, iskemik serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalıklara sebep olabilir (42).

### 2.6.2. Damar Endotel Yapısı

Endotelyal sistem mezodermden kökenli tek katlı yassı epitel doku olup damar duvarı ve kan arasında bulunan vücudumuzun en büyük organıdır. Birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli görevler üstlenen endotel tabakası glikozaminoglikanlar ve glikoproteinler sayesinde negatif yüke sahiptir. Ek olarak birçok hücre ve hormonlarla etkileşim içinde olduğundan yüzeyinde çok sayıda reseptör bulundurmaktadır. Endotel hücrelerinin başlıca görevleri arasında platelet ve koagülasyon agregasyon inhibisyonu, fibrinolizis için altyapı oluşturmak, kan ile doku arasında madde transferi, damar tonus düzenlenmesi, trombosit ve lökosit adhezyonunun düzenlenmesi gibi bir çok önemli görevlerde rol almaktadır (43).

### 2.6.3. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Arterlerin duvarları dıştan içe doğru adventisya tabakası, media tabakası ve intima tabakası olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. En dış tabaka olan adventisya tabakası kollajen liflerden, sinir uçlarından ve vazovazorum denilen arterlerin dış duvarlarına besin moleküllerini ve oksijeni taşıyan tabakalardan oluşmaktadır. Media tabakası damar duvarının en kalın tabakası olup kollajen lifler ve glikozaminoglikanların oluşturduğu matriks için yoğun düz kas hücresi içermektedir. Bu düz kas hücreleri fibroblastlara transforme olma yeteneğine sahiptirler. Damar tonusunun düzenlenmesinde asıl rolü media tabakası üstlenmiştir. Damar duvarının en iç tabakası oluşturan intima tabakası endotel hücreleri, bazal membran ve subendotelyal matriks içermektedir (44). Damar duvarının en kritik yapısını oluşturan endotel tabakası tek sıra halinde dizilmiş tek katlı yassı epitel tabakası birçok

fizyopatolojik görevler üstlenmiştir. Endotelyal tabakanın başlıca fizyolojik görevleri arasında vasküler doku tonusunun düzenlenmesi, trombosit ve lökosit adhezyonunun düzenlenmesi, fibrinolizis, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu yer almaktadır. Dislipidemi, DM, HT gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin olması endotelyal tabakanın fonksiyonlarını sekteye uğratır, bu ise aterosklerozun gelişmesine öncülük eder (44).

#### 2.6.3.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun en önemli komponentinden biri olup endotelyal disfonksiyon değişmiş gen ekspresyonu sergileyip endotelyal geçirgenlikte ve lökosit adezyonunda artışa sebep olur. Endotel disfonksiyonu fiziksel ve çeşitli kimyasallarla oluşabileceği gibi, DM, hiperlipidemi, kalp yetmezliği, HT, sigara içindeki çeşitli kimyasallar ve yaşlanma gibi aterosklerozla ilişkilendirilmiş başka sebepler de aterosklerozun başlamasına sebep olan endotelyal disfonksiyonla ilişkilidir (45).

Endotel tabakası vasküler tonus düzenlenmesi ve toksiklere karşı bariyer görevinin yanında, hemostazı ve inflamasyonun regülasyonunda görev alır. Çeşitli stresörler bu fonksiyonların sürdürülmesinde aksaklıklar meydana getirebilir. Bunun sonucunda endotel bariyerinde bozulma, çeşitli inflamatuar sitokinlerin salınması lökosit adhezyon moleküllerinin salınması gibi endotel disfonksiyonu dediğimiz fizyolojik fonksiyonların yerini patolojik bir süreç alır (46).

#### 2.6.3.2. Lipit Birikimi

Doymuş yağlardan zengin bir diyetle beslenmeyle beraber intima tabakasında lipoprotein birikmesine ve lipoproteinler de intimadaki proteoglikanlara yapışarak kümeleşmeye sebep olur. Bu kümeleşmelerin olduğu bölgeler oksidatif ve kimyasal stresörlere duyarlı bir hal alır. Endotelin LDL kolesterole duyarlı olduğu bölgelerde geçirgenliğin azaldığı gösterilmiştir (47).

#### 2.6.3.3. Lökosit Birikmesi

Hiperkolesterolemi ile birlikte lökosit adhezyonu gerçekleşir, lökositler intimaya göç ederek lipit biriktirir ve köpük hücrelerine evrilir (40). Lökositler gibi T lenfositler de aterosklerotik lezyonlarda birikme eğilimindedir. Bu durum endotel hücre yüzeyinde çeşitli adhezyon moleküllerinin sentezlenmesine bağlanmıştır (49). Lökosit adhezyonundan sorumlu birçok molekül olup bunlardan başlıcaları; vasküler cell adhezyon molekülü (VCAM-1) ve CD106'dır (47). Endotel ve düz kas hücrelerinde bulunan intrinsik hücreler damar duvarında inflamasyon olması sonrasında bu hücrelerden çeşitli sitokin ve kemokinler salgılanır, bu moleküller de monosit migrasyonunu ve kemotaksisini başlatırlar.

#### 2.6.3.4. Köpüksü Hücre

Arter duvarına geçen monositler lipit depolayıp köpük hücresine ya da lipit yüklü makrofaja transforme olabilirler. Birçok hücrede bulunan LDL reseptörlerinin köpük hücrelerinin doğrudan oluşumuna bir katkısı yoktur. Bu LDL reseptörlerinin aksine bazı LDL reseptörleri fazla miktarda lipit alarak köpük hücresi oluşturur. Bu reseptörler doğal lipit yerine farklılaşmış lipitlerin alınmasına öncülük eder (50). Makrofajlar köpük hücrelerine dönüştükten sonra çeşitli stimülanlarla çoğalabilen hücrelere dönüşebilirler (51).

#### 2.6.3.5. Aterom Plak Oluşumu

**Yağlı Çizgiler:** Lipid dolu makrofajların yani köpüksü hücrelerin hücre dışı matriksle beraber intima tabakasında birikimiyle oluşan bölgesel kalınlaşmalardır (52). Çocukluk çağlarında başlayan kan akımı doğrultusunda olan bu sarı çizgilenmeler aterosklerozun başlangıç noktasını oluşturur ve kan akımına negatif bir etkide bulunmaz (53). Bu patolojik süreçte ilerleme olursa intimadaki düz kas hücrelerinde proliferasyon olur. Bu düz kas hücrelerinin apoptoza uğramasıyla ortamda daha fazla makrofaj birikmesine ve buna ek olarak kalsifik mikroveziküllerin de meydana gelmesi yağlı çizgilenmelerin ateroskleroza dönüşmesine yol açar (54).

**Stabil Plak:** Mikroskopik olarak çekirdekten ve fibröz bir yapıdan oluşan bu yapı makroskopik olarak damar lümenine doğru çıkıntı yapan beyaz renkli lezyonlardır. Fibröz plakta T ve B lenfositler, makrofaj, mast hücreleri ve lipid

çekirdek kısmını meydana getirirken, matriks tabakası ve düz kas hücreleri bu yapının başlığını oluşturur. Bu başlık lipit yüklü çekirdeğin kana temas etmemesi için bir tampon görevi görür. Bu başlığın incelmesi ile beraber lipit birikiminin artması ve inflamatuar proçesin artması bu başlığı unstabilleştirir ve yırtılmasıyla sonuçlanabilir. Bu yüzden bu şekilde dönüşüm geçiren plaklar hassas plaklardır. Bu plakların zamanla damar lümenini daraltması sonucu hastada anjinal semptomlar baş gösterir (44,55).

**Unstabil Plak:** Plakta bulunun lipit miktarı %40'ın üstüne çıkarsa komplike olmuş plak olarak adlandırılır. Lipit yönünden zengin nekroze olmuş çekirdek ve kalsifikasyona uğramasına ek olarak hemoroji veya trombotik lezyonlar içermesiyle bilinir. Bu plaklar kardiyovasküler mortaliteden sorumlu olan lezyonlardır (56). Normal şartlarda fibröz plak yapım ve yıkımın olduğu bir yapıdır. Bu dengenin yıkım lehine dönmesiyle beraber fibröz yapıdaki başlıkta incelme olur. Bu incelme fibröz başlıkta çatlamaya bu da kan ile subendotel tabakasının temas etmesine sebep olur. Subendotel tabakasının tombojenik yapıda olması burada trombüs birikmesine neden olur ve bu da akut koroner sendrom ile kendini gösterir (44,55).

### 2.6.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri

#### 2.6.4.1. Dislipidemi

Dünyada yapılan birçok çalışmada serum kolesterol düzeyinin 150 mg/dl'nin üstünde olması ateroskleroz insidansında artışa sebep olmaktadır (57). Kolesterol köpük hücrelerinde ve plak çekirdeğinde birikir (58). Köpük hücrelerinde kolesterol miktarında artış olması hücredeki proteazların, inflamatuar fonksiyondaki sitokinlerin ve protorombotik yapıdaki çeşitli moleküllerin serbestleşmesiyle hücre ölümü, nekroz ve mitokondride çeşitli fonksiyon bozukluğuna sebep olur (59). Yapılan birçok çalışmada LDL'nin düşürülmesi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir (60). LDL'nin tersine yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) endotel fonksiyonlarında düzelme, antitrombotik fonksiyonlarının olması ve tersi yönde kolesterol transportunda görevleri sebebiyle ateroskleroza karşı koruyucu olduğu, bunun sonucunda da kardiyovasküler olaylarla ters ilişkili olduğu görülmüştür (61). Bunu yanında kontrol altında olan LDL kolesterolü olan hastalarda, HDL

düzeyinde artış olan hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmış olduğu sonucuna varılamamıştır (62).

#### 2.6.4.2. Hipertansiyon

Hipertansiyonun ağırlıklı olarak serebral arterlerde ve koroner arterlerde ateroskleroz için majör risk fakörlerinden olduğu tespit edilmiştir (63). Kardiyovasküler hastalığı olmayan yaşı 30 ve üstü olan 1,25 milyondan daha fazla hasta kohortunda kan basıncı normal olanların ömür boyu kardiyovasküler hastalık olasılığı %46,1, aynı çalışmada arteryel basıncı yüksek olanlarda bu oran %63,3 olarak bulunmuştur (64). Kardiyovasküler olaylarda hipertansiyonun genç hastalarda hem sistolik hem de diastolik tansiyonun rolü mevcut iken yaşlı hastalarda sistolik arteryel basınçla ilişkili bulunmuştur. Bunu yanında nabız basıncı da kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olarak bulunmuştur (65).

#### 2.6.4.3. Tütün Kullanımı

Tütün kullanımı kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (63). Tütün kullanımı trombotik olayları başlatan endotelyal disfonksiyona sebep olan aterosklerozun her aşamasını etkilemektedir (66). Tütün kullanımı her iki cinsiyette de çeşitli inflamatuar moleküller ile ilişkilidir; bunların önde gelenleri CRP, interlökin-6 (IL-6) ve TNF-alfa dır (67). Tütün kullanımı platelet kaynaklı NO miktarını azaltır. Bu da adhezyon ve aktivasyonda artışla kendini gösterir, ek olarak fibrinojende artışa ve fibrinoliziste azalmaya sebep olur (68-70). Tütün kullamı LDL'nin oksidatif modifikasyonunu arttırma üzerine etki eder (71). Ek olarak LDL'nin okside olmasını sağlayan enzim olan paraoksonazın plazmadaki aktivitesini düşürür (72).

#### 2.6.4.4. Diabetes Mellitus

Diyabet koroner arter hastalığı gelişimi için en önde gelen risk faktörlerinden biri olup kardiyovasküler mortalite ve morbitidenin başlıca sebeplerindendir (73).

Diyabetik hastalarda benzer demografik özellikleri olan diyabetik olmayan hastalarla kıyaslandığında kardiyovasküler olay riski 2-8 kat artmıştır ve KAH, diyabetik hastaların mortalitesinin dörtte üçünden sorumludur (74). DM, başlıca oksidatif streste artış, trombositlerin aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, tromboza eğilim dislipidemi gibi çeşitli patolojik süreçlere sebep olarak ateroskleroza yatkınlık oluşturur (75).

#### 2.6.4.5. Cinsiyet ve Yaş

Kadınlarda 55 yaş ve üzeri, erkeklerde ise 45 yaş ve üzeri iskemik kalp hastalığı için bir risk olarak değerlendirilmektedir (76). Yapılan bir kohort çalışmada koroner arter hastalığı taraması yapılan 40 yaş ve üstü 3,6 milyonun üstünde kişide herhangi bir damar hastalığının prevalansı hayatın her on yılında anlamlı olarak artmıştır (77). Klasik risk faktörleri düzenlendikten sonra hayatın her on yılında damar hastalıkları riskinin yaklaşık olarak 2 katına çıktığı görülmüştür (77). Erkeklerde kadınların premenopozal dönemine kadar olan süreçte iskemik kalp hastalıklarının 4 kat fazla görüldüğü postmenopozal dönemde ise bu farkın kapandığı görülmüştür. Premenopozal dönemdeki kadınlarda bu düşük riskin sebebi östrojen hormonunun lipit üzerindeki olumlu yöndeki etkisine bağlanmıştır (78).

#### 2.6.4.6. Diğerleri

Obezite, ateroskleroz için önde gelen risk faktörlerinden biri olup lipit metabolizmasında bozukluk, endotel fonksiyon bozukluğu, insülin direnci, inflamasyon aktivasyonu gibi etkilerle ateroskleroza yatkınlık oluşturur (79).

Bir diğer risk faktörü olan homosistein oksidatif hasar oluşturması, kollajen sentezinde artış, endotel fonksiyon bozukluğu, arter elastikiyetinde bozulma gibi etkilerle ateroskleroza eğilim oluşturur (80).

Lipoprotein A'nın ise makrofajlar tarafından köpük hücre oluşması üzerinde etkisi vardır (48). Lipoprotein A ateroskleroz gelişmesi yönünden artık risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (81).

## 2.7. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, epikardiyal koroner arterlerde daha çok aterosklerozdan kaynaklı koroner arter lümeninin daralmasına bağlı olarak koroner kan akımında azalma sonucu görülen klinik bir durumdur. Bu durum aterosklerozdan kaynaklandığı gibi spazm, emboli, diseksiyon ve doğumsal anomalilerden de kaynaklanabilir. Bu durum invaziv tedavilerle, medikal tedavilerle ve hayat tarzında değişikliklerle düzeltilebildiği gibi gerilemesine de aracılık edebilir (82). Gelişmiş olan ülkeler arasında mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biri de KAH'dır. Avrupa'da her yıl KAH'dan hayatını kaybeden 4 milyon kişinin %45'ini erkekler, %55'ini kadınlar oluşturmaktadır (83).

TEKHARF çalışmasında 2005 yılı verilerine göre Türkiye'de kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklı ölümler artmakla beraber batı ülkeleriyle kıyaslandığında her iki cinsiyette de yüksek tespit edilmiştir (84). KAH, AKS'lar ve Kronik Koroner Sendrom (KKS)'lar olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştır (82).

### 2.7.1. Kronik Koroner Sendromlar

Kronik koroner sendromlar çoğunlukla egzersizle, soğukla, tokluk durumuyla ya da herhangi bir stres kaynağıyla tetiklenip veya ortaya çıkmasıyla, iskemi ve hipoksi ile ilişkili, tekrarlayan, reversibl olabilen miyokardın oksijen arz-talep dengesizliği olarak tanımlanır (85).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2019 KKS klavuzunda KKS şüphesi olan hastalarda en sık karşılaşılan klinik tabloları şu şekilde sınıflamıştır;

1. KAH'dan şüphelendiğimiz, stabil anjina pektoris (SAP) tarifleyen ve/veya dispne olan hastalar,
2. KAH'dan şüphelendiğimiz yeni başlangıçlı kalp yetersizliği veya sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar,
3. AKS geçirmiş üzerinden <1 yıl zaman geçmiş olan veya yakın zamanda revaskülarizasyon yapılmış olup, SAP tarifleyen semptomatik ve asemptomatik hastalar,
4. Yeni tanı almış veya revaskülarizasyon yapılmış üzerinden >1 yıl zaman geçmiş semptomatik ve asemptomatik hastalar,

5. Vazospastik anjina ya da mikrovasküler hastalıktan şüphelendiğimiz anjina tarifleyen hastalar,
6. Taramalarda KAH olduğu ortaya çıkan asemptomatik hastalar (82).

#### 2.7.1.1. Kronik Koroner Sendromlarda Hastanın Değerlendirilmesi

Miyokard iskemisinden kaynaklanan ağrı genelde hastanın efor yapmasıyla artan, istirahatle ve/veya nitratlarla geçen, çoğunlukla 10 dakikanın altında süren, retrosternal bölgede olan sol kolun medial tarafında, omuza, çeneye, bazen de sırt tarafına yayılan karakterde olup, bu ağrı hastalar tarafından baskı, yanma, sıkıştırma şeklinde tariflenir. Bu ağrıya nefes darlığının eşlik etmesi veya tek başına olması görülebilmektedir (86).

Angina pektoris temel olarak üç şekilde sınıflandırılmıştır;

1. Tipik Angina: Aşağıdaki üç özelliğin de bulunması gerekmektedir.
   a. Karakteristik özellik ve süreye sahip substernal göğüs ağrısı
   b. Göğüs ağrısının egzersiz veya emosyonel stresle artması
   c. Göğüs ağrısının istirahat ve nitrat ile rahatlaması
2. Atipik Angina: Tipik angina özelliklerinden ikisinin bulunduğu angina olarak tanımlanır.
3. Non-Kardiyak Göğüs Ağrısı: Tipik angina özelliklerinden birinin olması veya hiçbirinin bulunmaması olarak tanımlanmıştır (87).

Koroner arter hastalığına yönelik çeşitli testlerden önce hastanın değerlendirilmesi, komorbiditelerinin sorgulanması, fiziki durumunun ve genel sağlık göstergelerinin değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirmeden sonra eğer hasta revaskülarizasyona elverişli değilse hastada anjina olması durumunda KAH belirlenmese bile antianginal tedavinin başlanması düşünülebilir (82).

#### 2.7.1.2. Laboratuvar Değerlendirme

Laboratuvar testleri iskemi etyolojisinin araştırılması, KAH'ın prognozunu ve kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik olmalıdır.

Bu sebeplerden ötürü DM ile KAH arasındaki ilişki sebebiyle KAH şüphesi olan hastalarda açlık kan şekeri, HbA1c (glikolize hemoglobin) ve gerek görülmesi durumunda tanı için daha ileri testler yapılmalıdır. Bunu yanında hastalarda lipit paneli bakılmalıdır (88). Renal fonksiyonlar ve hiperürisemi durumu KAH açısından risk faktörleri olması sebebiyle KAH şüphesi olan hastalardan renal fonksiyonlarının yanında ürik asit bakılması önerilmektedir (89). Ek olarak gerektiğinde troponin I ve T gibi kardiyak değerler de çalışılabilir, başvurulan merkezde yüksek duyarlıklı troponin çalışılıyorsa bu troponinin çalışılması önerilmektedir (90).

#### 2.7.1.3. Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi

Kronik iskemik kalp hastalarında çoğunlukla elektrokardiyografi (EKG) normal ya da nonspesifik bulgular içerir. EKG bulgusu olması durumunda ise daha çok görülen EKG değişiklikleri spesifik olmayan ST ve T değişiklikleri, patolojik Q dalgalarıdır. Bunun yanında sağ ve sol dal blokları, atriyoventriküler bloklar, çeşitli ileti anormallikleri dolaylı yoldan KAH'dan şüphelendirebilir. Hastada angina sırasında çekilen EKG'de iskemi lehine değerlendirilebilecek değişikliklerin olması diğer bulgulardan daha çok önem arz etmektedir (82).

Kronik koroner sendromlu hastalarda her ne kadar ejeksiyon fraksiyonu (EF) çoğunlukla normal olsa da ejeksiyon fraksiyonunda düşme ve duvar hareketlerinde bozulma olan hastalarda KAH şüphesi olmalıdır (91). Ekokardiyografi bunlara ek olarak kalp kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomiyopati gibi patolojilerin değerlendirilmesinde de yardımcı olmaktadır (92).

#### 2.7.1.4. Diagnostik Testler

Koroner arter hastalığı riski yüksek olan, medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda ve hafif eforla anginası olan hastalarda herhangi bir test yapılmadan direk koroner anjiografi planlanabilir. Bu durumlar dışında kalan hastalarda fonksiyonel ve anatomik non-invaziv testler yapılmalıdır (82).

Fonksiyonel testler arasında efor testiyle EKG değişiklikleri, SPECT (Tek Foton Emisyonlu Bilgisayar Tomografi), PET (Pozitron Emisyon Tomografisi), kontrast EKO ve MR ile perfüzyon değerlendirilmesi, stres EKO ile miyokard duvar hareket anormallikleri değerlendirilebilmektedir. Non-invazif testler koroner damar akımında kısıtlama yapan durumlarda duyarlı iken, iskemi yaratmayan durumlarda duyarlılığı düşüktür (82,93).

Anatomik non-invazif test olarak ise kontrastlı koroner BT anjiografi kullanılmaktadır. BT anjiografide veya koroner anjiografide %50 ile %90 arası olan darlıklar çoğunlukla iskemiye sebep olmadığından bu darlıklar anlamsız olarak görülmektedir. Eğer darlık derecesi bu aralıktaysa invazif veya non-invazif yöntemlerle fonksiyonel test yapılması düşünülmelidir (93, 94).

Koroner BT anjiografi ile KAH olasılığı düşük olan, daha önce KAH olmayan uygun hastalarda çekilmesi önerilmektedir. Anatomik ve fonksiyonel KAH dışlamasının yanında subklinik olabilen KAH'ı tespit etmektedir (95).

İnvazif koroner anjiografi, non-invazif yöntemlerin yetersiz kaldığı ya da yüksek KAH riski olan hastalarda tercih edilmelidir (96). İnvazif koroner anjiografi KAH riski yüksek olan hastalarda, minimal egzersizle anjinası olan hastalarda, medikal tedaviye dirençli anjinası olan hastalarda doğrudan koroner anjiografi yapılabilir. İnvazif fonksiyonel değerlendirmeler %50-90 arası olan darlıklarda veya çoklu damar hastalığı olup revaskülarizasyon yönteminin belirlenmesinde önerilmektedir (97). Revaskülarizasyonu istemeyen hastalarda, revaskülarizasyona uygun olmayan hastalarda, revaskülarizasyon yapılması durumunda hastanın fonksiyonel kapasitesini ve hayat kalitesini düzelteceği düşünülmüyorsa bu hastalara koroner anjiografi yapılmamalıdır (82).

### 2.7.2. Akut Koroner Sendromlar

Akut koroner sendrom, semptom ve kliniği miyokardial iskemiyle açıklanan hastalar için kullanılan bir terimdir. AKS temel olarak üç şekilde karşımıza çıkar; USAP (Unstabil angina pektoris), NSTEMI (Non ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü) ve STEMI (ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü). KAH'a

sebebiyet veren aterosklerotik plak, kararlı ve kararsız şekilde kendini gösterebilir. AKS'deki durum bu plağın alevlenme durumunda olmasıyla klinik olarak kendisini NSTEMI, USAP VE STEMI şeklinde gösterir (98). Bu üç klinik durum ise birbirinden EKG ve kardiyak markerlarla ayırt edilir (51).

1. USAP: Akut başlangıçlı göğüs ağrısının yanında EKG de herhangi bir ST elevasyonunun görülmemesi, buna ek olarak kardiyak hasarı gösteren belirteçlerde yükseklik olmaması olarak tanımlanır.
2. NSTEMI: Yine akut başlangıçlı göğüs ağrısıyla beraber ST segment yükselmesinin görülmemesi, ek olarak kardiyak belirteçlerde artış olmasıyla birliktedir.
3. STEMI: Akut başlayan göğüs ağrısının yanında EKG'de en az iki bitişik derivasyonda 20 dakikanın üzerinde ST segmentinde yükseklik olmasıyla karakterize edilir.

Bu açıdan bakıldığında NSTEMI ile USAP birbirine benzemekle beraber NSTEMI'de iskemi miyokard dokusunda hasarla beraber iken USAP'taki iskemi hasar oluşturmaz. Her iki klinik tablonun tanı ve tedavisi ise benzerdir (90).

Akut miyokard infarktüsü (AMI), kliniğinde iskemi kanıtının mevcut olduğu miyokard hasarının eşlik etmesi durumudur. 99 persentil üzerinde üst referans değerinin olduğu kardiyak troponin değerinin olması miyokardda hasarlanma olduğunu gösteriyor. Eğer kardiyak troponinde yükselme ve/veya düşme olması durumunda ise hasar akut olarak değerlendiriliyor. Aşağıdakilerin olması durumunda hasar akut iskemi kanıtı lehine yorumlanıyor.

1. İskemi belirtileri.
2. 12 derivasyonlu EKG'de sol dal bloğunun olması veya yeni ST-T dalgalarında iskemi lehine değişiklikler.
3. Patolojik Q dalgalarının gelişmesi.
4. Bölgesel miyokard duvarında bölgesel hareketlerde anormallikler ya da yeni veya yeni varsayılan canlı miyokard dokusunun görüntülemede kaybının gösterilmesi.

5. Koroner anjiografide ya da otopsi çalışmasında gösterilen intrakoroner trombüs varlığı (99).

Miyardiyal hasar göstergeleri olarak tercih edilen biyobelirteçlerden troponin T, troponin I ve yüksek hassasiyetli troponin kullanılması öneriliyor. Kardiyak troponin T ve I neredeyse tamamı miyokardiyal dokudan sentezlenmektedir (100). Non-kardiyak dokularda oluşmuş hasarlar troponin I'de artış göstermemekle beraber bu durum troponin T için geçerli değildir. İskelet kasında meydana gelen hasarlar kardiyak troponin T'de artış yapabilmektedir. Bundan ötürü kardiyak hasarı daha iyi göstermesi nedeniyle AKS tanısı için kardiyak troponin I çalışılması ön plana çıkmıştır (101,102).

Kardiyak troponinler miyokardiyal doku hasarını göstermekle beraber miyokardiyal hasara sebep olan etyolojiyi belirlememektedir. Troponin artışının üst referans değerinin 99 persentil üstündeki en az bir değerinin yükselme ve/veya düşme ile ilişkisinin olduğu akut miyokard dokusunda hasara miyokard hücrelerinde iskemiyle beraberliği akut miyokard infarktüsü olarak adlandırılır (98).

#### 2.7.2.1. Miyokard İnfarktüs Tipleri

**Tip 1 Miyokard İnfarktüsü**: Miyokardial kan akışının, aterosklerotik plakta yırtılma, erozyon veya ülserasyonuna bağlı bozulmasıdır. Klinik pratikteki MI tanımı çoğunlukla bu grubu kapsamaktadır (98).

**Tip 2 Miyokard İnfarktüsü**: Oksijen arz-talep arasındaki uyumsuzluktan kaynaklı miyokardda iskemi oluşturun patofizyolojik mekanizma neticesinde oluşur. Aterotrombotik plaktaki bütünlüğün akut bozulması Tip 2 miyokard infarktüsünün özelliği değildir. Stabil seyreden KAH'a sahip hastalarda gastrointestinal sistem kanaması, bradiartimik ve taşiaritmik olaylar gibi akut stresörler miyokardda hasara, buna iskemik semptomların da eklenmesiyle Tip 2 MI'a sebebiyet verebilir (103). Tip 2 MI'a; koroner ateroskleroz, koroner arterde spazm, koroner mikrovasküler yatakta spazm, koroner arter embolisi, koroner arterde diseksiyon, şiddetli HT, çeşitli bradiartimiler ve taşiaritmiler, hipotansiyon, solunum yetmezlikleri ve şok durumu gibi etkenler sebep olabilir (98).

**Tip 3 Miyokard İnfarktüsü**: Bu gruptaki hastalar miyokard infarktüsü veya iskemisi olarak karşımıza çıkan henüz biyomarkerlara bakılamadan hastalar hayatlarını kaybedebilirler ya da semptomatik olmasının ardından ancak biyobelirteç sonuçları pozitifleşmeden hayatlarını kaybedebilirler. Bu özelliklere sahip hastalar Tip 3 MI olarak değerlendirilirler (104).

**Tip 4a Miyokard İnfarktüsü**: Peruktan yolla koroner girişime bağlı MI, başlangıçta normal biyobelirteçlere sahip olan hastalarda kardiyak troponin üst referans değerinin 99. persentilinin beş katının üstüne çıkması olarak tanımlanmıştır. Bunun yanında eğer kardiyak troponin değerinin stabil olması durumunda (≤%20 lik bir değişim) ya da düştüğü işlemden yüksek kardiyak troponinli hastalarda, işlemden sonra kardiyak troponin değeri >%20 oranında artmalıdır. Fakat işlem sonrasındaki mutlak değer hala üst referans değerindeki 99. persentilinin en azından beş katı olması gerekmektedir. Bununla beraber işlemden sonra 5 kat yükselme olmaması durumunda bile, eğer işlemden sonra patolojik Q dalgası geliştiyse bu da Tip 4a miyokard infarktüsü olarak değerlendirilmelidir (98).

**Tip 4b Miyokard İnfarktüsü**: Otopsi sonucunda ya da anjiografi sonrasında stent trombozunun izlendiği ve Tip 1 MI kriterlerini karşılayan hasta grubu Tip 4b miyokard infarktüsü (perkütan girişim ile ilişkisi olan stent trombozu) olarak değerlendirilir. Stent takılmasından sonra ilk 24 saat içindeki stent trombozları akut, 24 saat ile 30 gün aralığında geliştiyse subakut, 30 gün ile 1 yıl aralığında geliştiyse geç, 1 yıldan sonra stent trombozu geliştiyse çok geç stent trombozu şeklinde adlandırılmaktadır (105).

**Tip 4c Miyokard İnfarktüsü**: Balon anjioplasti sonrası restenoz ya da stent restenozu dışında anjiografik olarak MI'ı açıklayabilecek trombüs veya başka bir suçlu lezyon yoksa Tip 4c miyokard infarktüsü (perkütan girişim kaynaklı restenoz) olarak değerlendirilmelidir. Ek olarak tanı için Tip 1 MI tanı kriterleri baz alınmalıdır (105).

**Tip 5 Miyokard İnfarktüsü**: Koroner arter bypass greft ile ilişkili MI, başlangıçta normal biyobelirteçleri olan hastalarda kardiyak troponin değerlerinin üst referans değerinin 99. persentilinin 10 katından fazla artması olarak tanımlanmıştır. Kardiyak troponin değerinin stabil olduğu (en fazla ≤%20'lik bir değişim) ya da

düştüğü işlemden önce yüksek kardiyak troponinli hastalarda, işlemden sonra kardiyak troponin >%20 oranında artış göstermelidir. Fakat, işlemden sonra mutlak değer hala üst referans değerinin 99. persentilin en az 10 katı olması gerekmektedir. Patolojik Q dalgasının izole yeni gelişimi, kardiyak troponin değerleri üst referans değerin 99. persentilin on katından az bile gelişmişse Tip 5 MI olarak isimlendirilir (98).

#### 2.7.2.2. Akut Koroner Sendrom Fizyopatolojisi

Akut koroner sendromun ana başlama mekanizmasının plakta rüptür ya da erozyon sonucu plağın bütünlüğünde bozulma ve buna trombüs eklenmesiyle olabileceği düşünülmektedir. Fibröz şapkada olabilecek bir yırtılmanın nektotik çekirdekteki yüksek trombojen içeriğiyle kanda dolaşan hücresel bileşkede olan ve olmayan çeşitli elementlerin bu çekirdekle doğrudan etkileşimine sebep olur. Bunun da trombüsün gelişiminde doğrudan ana etken olduğu sonucuna varılmıştır (106). Her ne kadar plaktaki rüptürün sebebi tam olarak çözülemese de plaktaki bu rüptürün nekrotik çekirdeğin büyük olarak görüldüğü fibröz başlık bölgesinde oluştuğu görüşü yaygındır, bu bölgeyi makrofajlar ve T lenfositler yoğun olarak infiltre ederler (107). Nekrotik çekirdekteki büyüme ve artı yönde yeniden şekillenme plaktaki progresyonun ve lezyonun unstabil olmasıyla ilişkili durumda olsa da, fibroz başlıktaki bozulmanın matriks metalloproteinaz enzimlerinin ekstrasellüler matriks proteinlerini parçalaması sonucu meydana geldiği düşünülüyor. Bununla beraber apoptozis veya vazospazmın da rüptüre plak oluşmasına zemin hazırladığı düşünülmektedir (108). Plaktaki erozyonun koroner dolaşım sistemindeki akut olabilen tromboza sebebiyet veren plak rüptüründen sonra en yaygın görülebilen lezyon olarak bilinmektedir. Erozyonu rüptürden ayrı kılan etkenler fibröz başlıkta bozulma ya da yırtılma görülmemesi olarak bilinmektedir. Erozyona uğramış plakta düz kas hücrelerinin yanında proteoglikan matriks yaygın olarak bulunur. Yüzey endoteli içermez ek olarak lipit çekirdeği küçüktür. Patolojik intimal kalınlaşmanın ya da geniş ölçekli nekroze olmuş çekirdek, kalsifik olmayan ve kanama içermeyen fibroateromlar gibi erken lezyonlar barındırmaktadır. Lümenle nekroze olmuş çekirdek arasında bir bağlantı bulunmamaktadır. Endotel hücrelerinin apoptozis sonucu kayba uğramasına sekonder endotelin yokluğu, kanın trombüse sebep olan kollajene temas etmesine neden olur (109). Akut ST yükselmeli miyokard infarktüslerinin %75'ini plaktaki rüptür

sorumluyken %25‘inde plak erozyonu sorumlu tutulmaktadır (110). Akut koroner sendrom oluşturan risk faktörleri şunları içermektedir (111,112).

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri;
   Erkek cinsiyet
   Yaş
   Erken yaşta menopoz
   Irk
   Aile öyküsü
2. Değiştirilebilir risk faktörleri;
   Diyabetes mellitus
   Hipertansiyon
   İnsülin direnci
   Sigara
   Dislipidemi
   Obezite
   Sedanter hayat
   Depresyon
3. Diğerleri;
   C reaktif protein
   Lipoprotein a
   Fibrinojen
   Homosistein

Hastanın yaşı akut koroner sendromda değiştirilemeyen en önemli risk faktörüdür. Erkek cinsiyette 45 yaşından sonra kadın cinsiyette 55 yaşından sonra risk artmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre koroner arter hastalığı ortalama olarak 7-10 yıl daha erken görülmektedir (84). Bunun nedeni östrojen hormonunun kardiyoprotektif etkisine bağlanmıştır. Bunun etkisinden ötürü erken menopoza giren kadınlarda risk normal kadınlara göre artmış olarak bulunmuştur (112). Aile öyküsü düşünüldüğünde birinci dereceden akrabasında erkekte 55 yaşından genç, kadında 65 yaşından genç koroner arter hastalığı olması, kardiyovasküler hastalık riskini 2-3 kat oranında

arttırmaktadır, iki ya da daha fazla 1. derecede akrabada erken koroner arter hastalığı varsa bu risk 3 ila 6 kata kadar çıkmaktadır (113).

Değiştirilebilir risk faktörlerinden olan tütün kullanımı koroner arter hastalıklarından kaynaklı ölümlerin %32'sinden sorumlu tutulmaktadır. Tütün kullananlarda ventriküler aritmiler ve vazospazm riski de artmıştır (51). Yine bir diğer risk faktörü olan hipertansiyonda kan basıncı 115/75 mm Hg'nın üzerindeki her 20/10 mm Hg'lık yükselme koroner arter hastalığı riskinde 2 katlık bir artış yapmaktadır. DM de aterosklerozun başlıca sebeplerinden olup KAH riskini arttırır. Hiperglisemik durum endotel disfonksiyonuna, lökositlerin damar duvarına migrasyonuna sebep olarak damar hasarlanmasına sebep olur. Ek olarak DM lipit profilinde de bozulmaya yol açarak dolaylı yoldan KAH riskini arttırır (114). LDL kolesterol arter duvarına tutunarak inflamatuar reaksiyonları başlatan aterojenik partiküllerin değişmesini sağlayarak aterosklerozun başlamasında etkilidir. Makrofajlar tarafından alınan okside LDL kolesterol birikimine sebep olur bu da makrofajları köpüksü hücrelere dönüştürür. Bu mekanizmayla aterosklerozun başlamasına aracılık eder (115).

Akut faz reaktanlarından olan CRP birçok çalışmada ateroskleroz için bağımsız risk faktörlerinden olduğu sonucuna varılmıştır (116). CRP gibi fibrinojenle yapılan çalışmalarda da fibrinojenin koroner arter hastalığını tahmin edebileceği, ancak CRP'nin fibrinojene göre daha fazla öngördürücü olduğu sonucuna varılmıştır (51). Ateroskleroz için risk faktörü olduğu düşünülen başka moleküller, lipoprotein a ve homosisteindir (51,81).

#### 2.7.2.3. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırması

Unstabil anjina pektoris (USAP) klinik bir tanım olup, 20 dakikadan daha uzun süren istirahat anjinası, daha öncesinde kararlı olarak kabul görmüş egzersizle başlayan ağrının sıklığında, süresinde ve şiddetinde artış görülmesi (kreşendo karakterinde olması), kanada kalp derneği sınıflamasına göre yeni başlayan şiddetli angina, MI sonrası ortaya çıkan anginayı kapsamaktadır. Bu bahsedilen klinik durumla ilişkili hasta grubunun yaklaşık olarak yarısında miyokard doku nekrozunun göstergesi olarak kanda CK-MB ve/veya kardiyak troponin yüksekliği de olur ki bu gruptaki

hastalar NSTEMI sınıfına girer (117). Gerek NSTEMI gerekse de USAP patogenezindeki en sık mekanizma koroner damarlarda tam tıkanmaya neden olmayan trombüs gelişmesidir. Diğer mekanizmalar arasında epikardial arterlerde görülen dinamik tıkanıklıklar, spazm oluşması, trombüsün eşlik etmediği ciddi mekanik tıkanıklıklar, inflamasyon durumu, anemi, hipotansif durumlar, ateş, taşikardik durumlar gibi iskemiye sekonder sebep olan nedenleri oluşturmaktadır (118). NSTEMI'da EKG tamamen normal olabileceği gibi bazı EKG anormallikleri izlenebilir. Bunlar T dalgasında düzleşme, T dalga inversiyonu, ST segment depresyonudur. NSTEMI ve USAP' ın farkı ise troponinde üst referans değerinin 99. persentilin üzerinde olması NSTEMI lehine değerlendirilmelidir (118).

Anjina ile başvuran hastalarda başvurunun ilk 10 dakikasında EKG'nin çekilmesinin yanında, değerlendirilip yorumlanması STEMI tanısı için önerilmektedir (119). Eğer hasta STEMI tanısı alırsa kardiyak biyobelirteç sonuçları beklenmeksizin acil olarak reperfüzyon stratejisine alınmalıdır. STEMI tanısında EKG bulgusu olarak en az iki komşu derivasyonda J noktası referans alınarak ölçülen ST segment elevasyonu, 40 yaş altındaki erkeklerde ≥2,5 mm, 40 yaş üstündeki erkeklerde ≥2 mm, kadınlarda ise farklı olarak V2-3 derivasyonlarında ≥1,5 mm ve/veya bunlar dışındaki derivasyonlarda ≥1 mm olmalıdır. Yine V1-3 derivasyonlarında ST segmentinde çökme, terminal T dalgasında pozitiflik mevcutsa (ki bu ST segment yükselmesi eşdeğeri olarak kabul edilmektedir) görülmesi miyokard dokusunda iskemiyi akla getirmelidir ek olarak eşlik eden V7-9 derivasyonlarındaki 0,5 mm ve daha fazla ST yükselmesi ile doğrulanabilir (119).

- **Fizik Muayene ve Anamnez:** STEMI ve NSTEMI'da hastanın istirahatte baskı tarzında, yanma ya da sıkıştırır tarza çoğunlukla sol kola, omuz bölgesine, sırta ya da çeneye yayılım gösteren retrosternal bölgede ağrı mevcuttur. Bu ağrı yeni de başlayabilir var olan anjinanın şiddetinin arttırması şeklinde de karşımıza çıkabilir, bunun yanında göğüs ağrısının olmadığı durumlarda ise dispne, yorgunluk, çarpıntı gibi semptomlar da verebilir (120).

- **Elektrokardiyografi:** EKG, AKS'lerin gerek tanısında gerekse de reperfüzyon kararının şekillenmesinde en önemli tanı aracıdır. Acil servis

başvurusu göğüs ağrısı olan ve AKS'den şüphelenen hastalarda başvuru anından sonra 10 dakika içinde mutlaka 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir, eğer EKG normal olsa bile 5-10 dakika aralığında takibi yapılmalıdır. EKG'de şu durumların görülmesi STEMI için tanısal kabul edilmelidir; iki ya da daha fazla komşu derivasyonlarda en az 1 milimetre ST segment elevasyonu, karşı derivasyonlarda ise ST depresyonu görülmesi. İstisna durum olarak yukarda da belirttiğimiz gibi STEMI tanısı için V2-3'te; 40 yaş altındaki erkeklerde 2,5 mm ve üzerinde, 40 yaş üzerinde erkeklerde 2 mm ve üzerinde ve kadınlarda ise 1.5 mm ve üzerinde ST segment elevasyonu gerekmektedir (120). Miyokardial iskemi şüphesinin ön planda olduğu hastalarda, standart çekilen 12 derivasyonlu EKG'den net bir sonuç elde edilemezse sağ ve posteriyor EKG de çekilmelidir (120).

- **Laboratuvar İncelemesi:** AKS'nin tanısında troponine ek olarak CK-MB ve myoglobin sıklıkla başvurulan biyobelirteçlerdir (121). Kreatinin kinaz (CK)'ın izoformu olan CK-MB miyokartta yüksek konsantrasyonda bulunur. Akut myokard hasarından sonra 4 ila 6 saat aralığında CK-MB zirve değerine ulaşır. Bunun yanında yaklaşık olarak 8 saat sonra negatif prediktif değeri %95'e kadar ulaşmaktadır ve seri bakılmayla MI ekartasyonu için önemli bilgiler sunmaktadır (121-124). CK-MB daha çok yeni infarktüs tespitinde faydalıdır. Yarı ömrü kısa olması sebebiyle infarktüs sonrası 24-48 saat aralığında normal değere düşmektedir. Bundan ötürü reinfarktüste kullanılan bir belirteçtir. Yine CK-MB pozitifliği troponinden bağımsız olarak NSTEMI hastalarında tüm nedenlerden kaynaklı ölümlerin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (121-124). Yüksek duyarlılık ve özgüllüğünün yanında kanda uzun süre tespit edilmesinden ötürü Troponin T ve Troponin I miyokard nekrozu için kullanılan belirteçlerdendir. Bu özelliklerinden dolayı tekrarlayan iskemisi olan kararsız seyreden hastalarda miyokard hasarının göstermesi yönünden uygun olmaktadır. Yine yüksek duyarlıklı troponinler küçük çaptaki myokard hasarını bile göstermesi açısından tanısal olup, öncesinde kararsız anjina tespit edilen hastaların çoğunda MI tanısının konmasına aracılık etmiştir (98). Miyokard hasarından sonra kanda troponin seviyesinin pozitif değerlere gelmesi

arasındaki süre nedeniyle MI'ı veya ilk değerlendirmede hasarı dışlamak mümkün olmamaktadır. Bundan ötürü, hastanın ilk değerlendirmesinden sonraki ilk 6 saat süresince ve hastanede yatma sonrasında uzayan göğüs ağrısı döneminden sonra tekrarlı ölçümler yapılması gerekmektedir (118). Troponin değerinde yükselme tespit edilen hastaların, yükselme tespit edilmeyen hastalara göre kısa ve uzun vadede yeni kardiyovasküler olay riskinin arttığı tespit edilmiştir. Yapılan meta analiz sonuçlarına göre troponin seviyesinde yükselme olanlarda, 2-9 kat daha fazla mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (125,126).

- **İnflamasyon Belirteçleri:** AKS'de inflamasyon belirteçlerinin önemi anlaşıldıktan sonra, risk değerlendirilmesi için CRP, IL-6 ve fibrinojen gibi inflamasyon belirteçlerine karşı ilgiyi arttırmıştır. Bunlardan CRP, güçlü ve bağımsız mortalite göstergesi olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (127). MI sonrası gelişen nekroza sekonder inflamasyon gelişmektedir. Bu başta CRP ve NT-proBNP olmak üzere çeşitli akut faz reaktanlarında artışa neden olmaktadır. Tam kan sayımında ise nötrofil hakimiyetinin olduğu lökositoz tespit edilmektedir (128).

- **Ekokardiyografi:** AKS'de infark ilişkili arter görüntülemesinde tercih yöntemi koroner anjiografidir (120). Eğer hasta kardiyojenik şoktaysa, hemodinamik instabilitedeyse, mekanik komplikasyon şüphesi mevcutsa acil reperfüzyon gecikmemesi şartıyla mümkünse ekokardiyografi yapılmalıdır. Yine pace ritmi olan hastalarda ve sol dal bloğu mevcudiyetinde olan hastalarda olduğu gibi STEMI'ın karıştırılabileceği durumlarda, ya da akut aort diseksiyonu, veya pulmoner emboli şüpheli durumlarda gecikmeksizin EKO yapılmalıdır. Hastanenin kliniğinde kötüleşme, olabilecek mekanik komplikasyon ekartasyonu için taburcu edilmeden önce sağ ve sol ventrikül değerlendirmesi yapılmalı, ek olarak sol ventrikül trombüs tespiti için hasta taburcu edilmeden EKO yapılmalıdır (82,120). Hastanın takiplerinde iskemi lehine EKG bulgusu olmayan, kardiyak biyobelirteçleri normale gelen, anjinası olmayan hastalarda noninvazif stres görüntüleme yöntemleri hasta

yatarken ya da taburculuk sonrasında planlanabilir. Tanısal yönden noninvazif stres yöntemleri olan dobutamin stres EKO veya nükleer izotoplu perfüzyon yöntemleri gibi görüntülemeler kullanılabilir (129,130). Yine yapılan bazı çalışmalarda koroner BT anjiografinin düşük ve orta riskli hastalarda kullanılması acil servis yatış süresini kısaltmış, tekrar eden acil servis başvurularında azalma sağlamış, ek stres testlerin kullanımında düşme gözlenmiş olup maliyet açısından efektif olduğu görülmüştür (131).

#### 2.7.2.4. Akut Koroner Sendromda Risk Değerlendirmesi

Akut koroner sendromda risk tanımlamak için gerek hastane içi mortalite gerekse de taburculuk sonrası riski doğru bir şekilde sınıflandırmasını sağlayan skorlama sistemi Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk skorlamasıdır (132,133). GRACE 2.0 risk skorlaması değerlendirilirken kullanılan ölçütler; kalp hızı, yaş, serum kreatinin seviyesi, hastanın başvuru sırasındaki Killip sınıfı, sistolik kan basıncı, yüksek kardiyak biyobelirteçler, başvuru sırasındaki kardiyak arrest olup olmaması ve ST segment değişkenliğinden oluşmaktadır. Hastalar bu değerlere göre sınıflandırılır ve üç gruptan birine alınır. Puanı 0-108 arası düşük risk, 109-140 arası orta risk ve 140 üstü puan kalması yüksek risk olarak değerlendirilir (132). The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk sokarlaması da miyokard infarktüsünde kullanılan başka bir risk skorlama sistemi olup Killip sınıflamasını içermemesi, kalp hızı ve sistolik kan basıncı gibi değerlere yer vermemesi açısından öngördürücülüğü GRACE skorlama sistemine göre daha düşüktür (134). TIMI risk skorlaması şunlardan oluşmaktadır; 65 yaş üstü, önceden %50'nin üstünde koroner darlık olması, ST segmentinde değişiklik olması, son 24 saat içinde 2 ya da daha fazla anjinal atak olması, son 7 gün içinde olmak kaydıyla aspirin kullanımı, kardiyak biyomarker yüksekliği, en az üç KAH risk faktörünün olması (ailede KAH varlığı, HT, DM, Hiperlipidemi, Tütün kullanımı) (135).

#### 2.7.2.5. Akut Koroner Sendrom Tedavisi

Acil servis başvurusu göğüs ağrısı olan hastaların yaklaşık üçte ikisinin MI ön tanısıyla yatırılması gerekir. Tedavinin şekillenmesi fizk muayene bulgusuna, hastanın

öyküsüne, istirahatte çekilmiş EKG'sine ve kardiyak biyobelirteçlerine göre olmaktadır. EKG'nin başvuru anından itibaren ilk 10 dakikada çekilmesi EKG'de ST segment elevasyonu görülmesi durumunda revaskülarizasyon planının şekillenmesi gerekmektedir (120). AKS hastalarında reperfüzyon tedavisinin yanında miyokardiyal oksijen kullanımını azaltan, oksijen sunumunu arttıran mikrovasküler dolaşımda perfüzyona katkı sağlayan tedavilerinin de planlanması çok önemlidir. Reperfüzyon tedavisi, tıkanmış koroner arterin açıklığını sağlar buna ek olarak mikrovasküler yatağın hasarını da en aza indirir (136). STEMI tanılı hastalarda göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 30-60 dakika içinde reperfüzyon tedavisinin yapılması durumunda miyokard nekrozu hiç gerçekleşmez ya da minimum düzeyde kalır (120). AKS hastalarının hepsi yoğun bakımda izlenmeli, monitörizasyonu sağlanmalı, sık aralıklarla vital bulguları değerlendirilmeli, oksijen satürasyonu %90'ın altında olanlara oksijen desteğinde bulunulmalı, anksiyöz hastalara anksiyolitik, antiiskemik tedaviye dirençli ağrısı olan uygun hastalara morfin verilmelidir. Myokardın oksijen tüketimini azaltan oksijen sunumunu arttıran negatif inotrop etkisi olan ve ön yükü azaltan tedavilerle kalp hızı ve kan basıncı kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır. Bu açıdan nitratlar koroner arterlerde vazodilatatör yaparak koroner kan akımını arttırır, sistemik venöz dilatasyon yaparak ön yükü azaltır bunun sonucunda miyokard oksijen tüketiminde azaltma sağlar. Ek olarak sistemik arteriyel dilatasyonla da sol ventrikül duvar geriliminin yanında art yükü de düşürür. Bu etkilerle kalbin oksijen tüketimi azaltılmış olur. Bu etkilere rağmen STEMI ve NSTEMI'da mortaliteye herhangi bir faydası olduğu gösterilememiştir (137).

#### 2.7.2.5.1. Reperfüzyon Tedavisi

Akut koroner sendrom hastalarının tedavi planlanmasında genellikle koroner anjiografi ile şekillenmektedir. Koroner anjiyografi sonucuna göre AKS hastasının tedavisinin şekillenmesi, antiplatelet tedavi süresinin belirlenmesi, infarktla ilişkili arterin gösterilmesi, koroner anatomik durumun belirlenmesi neticesinde yapılacak tedavi stratejisinin perkütan yolla mı koroner arter bypass yöntemiyle mi yapılacağına karar verilmesine vesile olmaktadır (118). STEMI tanısıyla başvuran AKS

hastalarında koroner anjiografi ve erken revaskülarizasyon önerilmekte, The European Society of Cardiology (ESC)'nin yayınladığı son STEMI tedavi klavuzunda, bu tanıyla başvuran hastalarda başvurulan hastanede koroner anjiografi ünitesi mevcutsa 60 dakika içerisinde sorumlu lezyonun tel ile geçilmesi önerilmektedir. Eğer hastanın başvurduğu hastanede koroner anjiografi ünitesi mevcut değilse ve hastanın koroner anjiografi ünitesine varma süresine ek, lezyonun tel ile geçilmesine kadar geçecek süre 120 dakikanın üstünde olacağı düşünülüyorsa, hastaya tanı konulur konulmaz ilk 10 dakikada fibrinolitik tedavi uygulanmalı, olabildiğince erken revaskülarizasyon sağlanması öneriliyor (119). Eğer STEMI tanılı hastanın 120 dakikadan daha kısa sürecek revaskülarizasyon ünitesine sevki düşünülüyorsa, eğer mümkünse bu süre 90 dakika içerisinde lezyonun tel ile geçilmesi planlanmalıdır. NSTEMI akut koroner sendrom hastanın yönetiminde ise ESC klavuzu koroner anjiografi zamanlamasını şu sekilde belirlemiştir; 2 saatten kısa sürede (acil invazif girişim), 24 saatten kısa sürede (erken invazif girişim) ve 72 saatten kısa sürede invazif girişim seklinde (138).

1. Acil invazif girişim şu durumlarda yapılmalıdır (139).
    - Kardiyojenik şoktaki hastalar veya hemodinamik olarak unstabil hastalar
    - Tekrarlayan, tedaviye dirençli sürekli göğüs ağrısının olduğu hastalar
    - Hayatı tehdit eden aritmilerin varlığı ve kardiyak arrest mevcudiyeti
    - MI'a bağlı mekanik komplikasyon gelişmişse
    - Tedaviye dirençli anjina varlığı ya da ST sapmasının olduğu akut kalp yetersizlikleri olan hastalar
    - Tekrarlayan, dinamik ST segment ve T dalgası değişikliklerinin olduğu hastalar.
2. Erken invazif girişimler (24 saatin altında) şu durumlarda yapılmalıdır (140-144).
    - MI ile korele troponinde yükselme ya da azalma olması
    - Dinamik ST segment ve T dalgasında değiklik görülmesi
    - GRACE risk skorunun 140' ın üstünde olduğu hastalar
3. İnvazif strateji için (72 saatten kısa sürede) (141,145,146).
    - Hastada DM varlığı

- Renal yetmezlik olması
- EF'nin %40'ın altında olduğu hastalar ya da konjestif kalp yetmezliği olması
- Erken infarktüs sonrası anjina
- Yakın bir zamanda PKG hikayesinin olması
- Geçirilmiş CABG öyküsünün olması
- GRACE risk skorunun 109-140 aralığında olması
- Noninvaziv testlerle tekrarlayan belirti ve iskemisi mevcut olan hastalar.

Yukarda belirtilen kriterlerden en az bir tanesinin olması verilecek invazif stratejiyi belirlemektedir.

#### 2.7.2.5.2. Akut Koroner Sendrom Medikal Tedavisi

**Asetilsalisik Asit:** Tüm AKS hastalarına aspirin ve P2Y12 inhibitörlerinden oluşan DAPT tedavisinin yanında antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Aspirin COX-1 inhibisyonu üzerinden tromboksan üretiminde azalma yaparak platelet agregasyonunu azaltır. Verilen ilk doz 150-300 mg yapılmalıdır. Oral biyoyararlanması %50 civarı olan aspirin lüzum görülmesi halinde 75-150 mg İV formunda da verilebilir (148). Aspirin idame dozu ömür boyu 75-100 mg/gün şeklinde önerilmektedir (148,149).

**P2Y12 İnhibitörleri:** Bu ilaçlar P2Y12 reseptör aracılı platelet ADP sinyal yolağı vasıtasıyla platelet aktivasyonu ve aggregasyonunda önemli rol üstlenmektedir (150-152). Bu grupta olan tiklodipin, klopidogrel ve prasugrel P2Y12 reseptörlerinin geri dönüşsüz olarak inhibe etmektedirler. Bu grupta olan tiklodipin günde 2 doz şeklinde verilmesinin yanında nötropeniye sebep olmasından ötürü kullanımdan kaldırılmıştır. CURE çalışmasında klopidogrel ve ASA kullanana akut koroner sendrom hastalarında sadece ASA kullanan hastalarla kıyaslandığında birincil sonlanım noktası olarak belirtilen inme, miyokard infaktüsü ve kardiyovasküler olayları %20 oranında azalttığı belirlenmiştir (153). Klopidogrel'in yükleme dozu primer PKG yapılacak hastalarda 300-600 mg arasıdır. Fibrinolitik tedavi verilecekse yükleme dozu 300 mg olmalıdır. Klopidogrel'in idame dozu ise 75 mg/gün şeklinde olmalıdır (154-157). Prasugrel ön ilaç olup P2Y12 reseptörünü geri dönüşsüz inhibe

eder. Bir diğer ön ilaç olan klopidogrele göre aktif metabolitine daha çabuk dönüşmektedir. 60 mg'lık prasugrel yüklemesinden sonra ilk yarım saatte %50 trombosit inhibisyonu yapmaktadır 1-2. saate kadar ise bu oran %80-90'a kadar çıkmaktadır (158). Prasugrel'in idame dozu ise 10 mg/gün'dür. Yapılan TRİTON-TIMI 38 çalışmasında AKS hastalarda klopidogrel +ASA ile prasugrel +ASA ile kıyaslandığında iskemik olayların önlenmesinde prasugrel +ASA daha üstün bulunmuştur (159). Tikagrelor ise P2Y12 reseptörünü reversbl inhibe eden ve metabolize olmadığından etkisi hızlıdır (160,161). Tikagrelor'un yükleme dozu 180 mg olup idame dozu günde 2 defa olmak üzere 90 mg'dır. AKS hastalarında yapılan PLATO çalışmasında ASA + tikagrelor ile ASA + klopidogrel kıyaslandığında primer sonlanım noktası olarak belirlenen inme, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler olaylarda tikagrelor grubu üstün bulunmuştur (162).

**Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörü:** Bu reseptör integrin olup, trombosit agregasyonun son ortak yoluna aracılık eder (163). Bu grupta parenteral kullanılan üç ilaç mevcuttur bunlar; eptifibatid, tirofiban ve absiksimab'tır. Bu ilaç grubu perkütan girişim yapılan hastalarda endikedir. Perkütan koroner girişim yapılan hastalarda bolus dozdan 10 dakika sonra ortaya çıkan etki %95'in üstünde olması, inhibisyon oranı %95'in altında olanlarla karşılaştırıldığında ölüm, miyokard infarktüsünde ve acil revaskülarizasyonda %55 azalma ile ilişkilendirilmiştir (164). Bu grup ilaçlar trombotik komplikasyon gelişen veya no-reflow olan hastalarda kullanımı düşünülebilir (165-167).

**Antikoagülan Tedavi:** Akut koroner sendromlardaki inrakoroner arterlerde trombüs oluşması pıhtılaşma ve trombosit aktivasyonuyla ilişkilendirilmiştir. Bundan ötürü aspirin, P2Y12 inhibitörü ve antikoagülan ilaçlar AKS hastalarının rutin tedavisinde yer almaktadır. Oral trombosit inhibitörleri uzun süre kullanılırken antikoagülan tedavi girişim öncesi ve taburculuğa kadar uygulanmaktadır (118, 119).

- Unfraksiyone Heparin: Unfraksiyone heparin antitrombinle birleşip etkisini 1000 kata kadar arttırmaktadır. Antitrombin ise faktör Xa, faktör IXa, faktör XIa, faktör XIIa ve trombini bloke etmektedir (168). Trombinin inaktive olmasıyla fibrin oluşması gerçekleşmez ve trombin ile aktive edilen trombosit, FVIII ve FV'in inhibisyonu trombüsün ilerlemesine engel olmaktadır. Akut

koroner sendrom hastalarında bolus primer PKG yapılacak hastalarda en yüksek doz 4000 İU olmak kaydıyla 60 İU/kg intravenöz bolusun ardından 24 ila 48 saat süre boyunca idame olarak 1000 İU/h maksimum doz şartıyla 12 İU/kg dozunda sürdürülmelidir. Primer PKG yapılacak hastalarda 70-100 İU/kg dozda uygulanmaktadır. Bu uygulamanın monitörizasyonu ise aPTT 50-70 saniye ya da üst referans değerin 1,5-2 katı aralığında olacak şekilde yapılmalıdır. Bunun için 3. 6. 12. ve 24. saatlerde aPTT bakılmalıdır (119, 138, 169-176).

- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin: DMAH asıl olarak FXa üzerinden etki etmekle beraber, unfraksiyone heparine kıyasla FXa ve trombin inhibisyonu azdır (177, 178). AKS'de en çok çalışma yapılan DMAH enoksaparin olup pratikte de en çok kullanılan moleküldür. Subkutan uygulama sonrası %90'ın üzerinde biyoyararlanımı olmaktadır uygulama sonrası FXa inhibisyonu 3 ila 5 saat sonra zirveye ulaşmaktadır (179,180). AKS olup 75 yaşından küçük hastalarda 30 mg İ.V bolus, daha sonra 12 saat aralıkla 1 mg/kg subkutan (100 mg'ı aşmamak şartıyla) maksimum 8 gün olmak şartıyla hastaneden taburculuğa kadar yapılması önerilmektedir. 75 yaşın üzerinde olan hastalarda ise 0,75 mg/kg subkutan (75 mg'ı aşmamak koşuluyla) yapılmalıdır. Eğer hastanın kreatinin klirensi ≤30 mL/dk ise subkutan 24 saat aralıklarla yapılmalıdır. Primer PKG planlanan hastalarda 0,5 mg/kg intravenöz bolus kullanılması önerilmektedir (119, 181-183).
- Bivalirudin: Trombin inhibisyonunu direkt olarak yapmaktadır. Yarılanma ömrü kısa olduğundan İ.V infüzyon olarak verilir. Veriliş şekli 0,75 mg/kg bolus dozundan sonra 1,75 mg/kg idame şeklinde verilmelidir (184). Perkütan koroner girişim esnasında verilmesi takdirde daha az kanama komplikasyonu olmakta, unfraksiyone heparin ve GpIIb/IIIa tedavisine benzer akut iskemik olaylardan korumaktadır (185).
- Fondaparinuks: Bu ilaç direkt olarak FXa üzerinden trombin inhibisyonu sağlamaktadır (177). Yüzde yüz biyoyararlanımı subkutan uygulamadan kaynaklı olup 2,5 mg intravenöz bolus sonrası hastanın taburcu olmasına kadar maksimum 8 güne kadar günlük 2,5 mg subkutan yapılmalıdır. İleri böbrek

yetmezliğinde, renal yolla atılan ilaç olduğundan kontrendikedir (120, 138,186,187).

**Uzun Dönem Medikal Tedavi:** Gerek AKS hastaları gerekse de kronik koroner arter hastalarına hayat tarzı değişikliği önerilmektedir. Her hastaya tütün kullanımı varsa bırakması, beslenme alışkanlığı akdeniz diyetiyle uyumlu olması, alkol tüketiliyorsa günde 20 gramın altında tüketilmesi, arteryel basınç kontrolü ve düzenli fiziksel aktivite önerilmektedir. Ek olarak tüm hastalara kardiyak rehabilitasyon desteği sunulmalıdır (120). Sekonder koruma amaçlı AKS hastaları ömür boyu 75 veya 100 mg ASA kullanmalıdır (188). Hastaların tedavi modalitesinden ayrı olarak ve kontrendike bir durum yoksa, 1 yıl DAPT kullanması önerilmektedir. Eğer hastanın kanama riski yüksekse 6 ayın ardından P2Y12 reseptör inhibitörü kesilebilir. DAPT alan hastalara bir PPI (proton pompa inhibitörü) verilmesi öneriliyor (189). Bir hastada oral antikoagülasyon endikasyonunun olması durumunda ise DAPT ile beraber üçlü tedavi verilebilir. Hastanın kanama riski düşük ancak iskemi riski yüksek ise 6 ay üçlü tedavi verilebilir, kanama riskinin yüksek olması durumunda ise üçlü tedavi bir ayla sınırlandırılabilir (119). Bunların yanında sekonder koruma amaçlı beta blokör tedavisi başlanması, mortalitede %23'lük bir düşüşten sorumludur (190). Erken dönemlerde başlanan beta blokör tedavisi alan STEMI hastalarında kontrendike bir durum yoksa infarkt alanını ve mortaliteyi azalttığı bulunmuştur (191). STEMI hastalarında özellikle sistolik kalp yetersizliği varsa, HT ya da DM mevcutsa ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inhibitörleri önerilmektedir. ACE inhibitörlerinin tolere edilemediği durumlarda ARB (Angiotensin Receptor Blockers)'ler özellikle de valsartan kullanılabilir (192). STEMI hastalarında beta blokör, ACE inhibitörü ya da ARB tedavisi altında ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan hastalara mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin eklenmesi mortaliteyi %15 civarına kadar azalttığı gösterilmiştir (193). AKS hastalarında lipit değerlerinden bağımsız yüksek dozda statin başlanmalı ve sürdürülmelidir. Son ESC dislipidemi klavuzunda primer lipit analizinde LDL kolesterolün kullanılmasına vurgu yapılmıştır. Lipit tedavisi sonrası 8. haftada lipit profilinin görülmesi ve sonucuna göre lipit düşürücü tedavinin düzenlenmesi yapılmalıdır. Hedeflenen LDL kolesterol düzeyine ulaşılması durumunda ise yıllık lipit profili takibi yapılması önerilmiştir (194).

### 2.8. Timi Trombüs Grade Skorlaması

Primer perkütan koroner anjiografi ile tedavi olan STEMI hastalarının yaklaşık olarak %40'ında, mikro ve makro boyutlarda distal emboliazsyona neden olan koroner trombüsler nedeniyle PKG'nin faydaları azalmaktadır (195). Her ne kadar son yıllardaki PKG stratejilerinde ilerleme kaydedilmişse de AKS tanısı olup trombüsü olan hasta grubunda hastane içindeki majör kardiyak olayların görülmesinde artış olmuştur (196,197). Koroner arterde trombüs varlığı kalıcı akım yokluğu (no-reflow) veya geçici olarak akım azalması, distale emboli atması, ani tıkanmalar gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (198-101). Trombüsün manuel aspirasyonu, trombektomi ya da trombotik lezyonlarin mekanik prosedürlerle tedavisi trombüs kaynaklı komplikasyonlarının önüne geçmek ve primer PKG sonrası sonuçlarda iyileşme sağlamak için önerilmiştir, fakat elimizdeki çalışmaların sonuçlarının bu prosedürlerinin kullanılabilir oldukları konusunda net değildir (202-205).

#### 2.8.1. Koroner Anjiografik Trombüs Sınıflaması

Koroner trombüs sınıflandırma sistemleri trombüs niteliğini ve miktarını belirleyen temel araçlardır. Perkütan koroner girişim öncesi ve sırasında klinik değerlendirmenin yanında yapılacak girişime yol göstermesi açısından önemlidir. Kliniklerde yaygın olarak kullandığımız TIMI trombüs sınıflaması, TIMI araştırmacılarının katılımıyla oluşturulmuş bir sınıflamadır (9). TIMI trombüs sınıflaması sınıf 0 (trombüsün yokluğu) ile sınıf 5 (damarın tamamen tıkandığı büyük trombüs) aralığında değişebilen bir skor sistemi kullanılarak, koroner trombüsün anjiografik yönden bulunması ve büyüklüğünün değerlendirilmesine dayanır. Her ne kadar evrensel bir sınıflama olsa da sınıf 5'i değerlendirmek zor olabilmektedir. İskemik koroner damarında TIMI trombüs sınıf 5 olan damar TIMI 0 özelliklerinde olup tamamen tıkanmıştır. Sonuçta plak yüküyle trombüs içeriğinin histolojik ilişkisi bilinmemekte ve sınıf 5 en çok miktarda trombüs yükünü oluşturmaktadır. Ancak bu varsayımlar hatalara yol açabilmektedir. Bundan ötürü TIMI sınıf 5'e yönelik Thoraxcenter (Hollanda) araştırmacılarının yaptığı bir değişiklik olmuştur (8). Koroner anjiografide sınıf 5 trombüs tespit edildiğinde buradan klavuz tel ilerletilir ya da 1,5 mm çapının altında bir balon yapılır. Bundan sonra akım sağlanınca görünen trombotik durum küçük (sınıf 1-3) ya da büyük trombüs miktarına (sınıf 4) göre

sınıflaması yapılıp tedavisi buna göre şekillendirilir. Niccoli ve arkadaşlarının ise sadece 2 trombüs sınıfının kullanıldığı iki seviyeli kategoriye ayrılan basit bir sınıflandırma önermişlerdir. Yukarıda belirttiğimiz şekilde TIMI 1-3 arası olan trombüs yükü düşük trombüs grubunda, TIMI 4-5 arasında olan grup ise yüksek trombüs yükü olarak sınıflandırılmıştır (206).

TIMI trombüs sınıflaması şu şekilde yapılmaktadır (9) :

- Sınıf 0: Anjiografik olarak trombüs kanıtının olmaması
- Sınıf 1: Trombüsü düşündüren anjiografik özellikler
    1. Kontrast yoğunluğunun azalması
    2. Kontrast bulanıklığının olması
    3. Lezyon kenarlarının düzensiz olması gibi
- Sınıf 2: Birden fazla alınan anjiografik pozda kesin olarak trombüs gözükür ve görülen trombüsün en büyük çapı damar çapının yarısından da küçüktür.
- Sınıf 3: Trombüsün en büyük çapının damar çapının yarısından büyük, ancak iki katından küçüktür.
- Sınıf 4: Trombüsün en büyük çapının damar çapının iki katından da büyük olması
- Sınıf 5: Damarın trombüsle tamamen tıkalı olması

Sınıf 5 ‘in yeniden sınıflandırılması şu şekilde yapılmıştır (8).

Sınıf 5: Tıkalı damara klavuz tel ilerletilir ya da 1.5 mm’lik bir balon uygulamasından sonra;

- Trombüs yoksa sınıf 0
- Küçük bir trombüs mevcutsa Sınıf 1-3
- Büyük trombüs görülüyorsa Sınıf 4 olarak gruplandırılır.

İki kategorili sınıflandırmaya göre ise şu şekilde gruplama yapılır (200).

- TIMI 1-3 : Düşük trombüs yükü
- TIMI 4-5 : Yüksek trombüs yükü

Yine Yip ve arkadaşlarının trombüs yükü sınıflaması yaptığı bir sınıflama da mevcut olup, aşağıdakilerden en az iki kriterin olması trombüs yükünün çok yüksek olduğunu belirtmişlerdir (198).

1. İnfarktla ilişkili koroner damarın büyük olması (tahmini damar çapının 4 mm'ye eşit ya da büyük olması)
2. En büyük doğrusal çapa sahip anjiografik trombüsün, referans damar çapının 3 katından fazla olması
3. Kesilme paterni (lezyon öncesi koniklik olmadan lezyonda ani bir kesilme olması)
4. Tıkanıklığın proksimalinde birikmiş trombüs (5 mm'den fazla doğrusal çap)
5. Tıkanıklığın proksimalinde yüzen trombüs
6. Tıkanıklığın distalinde kalıcı boya stazı.

No-reflow Fenomeni: Koroner arterde bazı durumlarda tıkanıklığın giderilmesine rağmen hastaların bir kısmında kan akımı yavaş olabilir veya hiç görülmeyebilir. TIMI akım sınıflamasında ise miyokardiyal perfüzyondan daha çok epikardiyal kan akımı değerlendirilir (207).

TIMI akım sınıflaması şu şekilde yapılmaktadır.

1. TIMI 0: Darlığın distaline kontrast geçişinin yokluğu
2. TIMI 1: Darlığın distaline kontrast geçişinin görülmesine rağmen distal yatağın tam olarak dolmaması
3. TIMI 2: Distal yatak kontrast maddeyle dolmasına rağmen kontrastın doluş hızı veya koroner yataktan temizlenme hızı daha yavaş olması
4. TIMI 3: Distal yatağın kontrast maddeyle tam dolmasının yanında distal yatağın kontrastla dolma ve temizlenme hızı normal arterlerle aynı (207).

Aterosklerotik plak rüptürü sonrası koroner arter tıkanması ve trombüsü oluşması AKS'nin majör nedenlerindendir. AKS'li hastalarda artmış trombüs yükünün, anjiografi sonrası perfüzyon bozukluğuna ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna sebep olan distal embolizasyon ve no-reflow durumuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (208). Her ne kadar çelişkili literatür bilgisi olsa da yapılan çalışmaların çoğunluğu koroner trombüsün, STEMI hastaları için kötü prognostik

önemde olduğunu göstermiştir. Damar çapının iki katından fazla olan trombüs yükünün majör advers kardiyak olayların etkili bir göstermesi olduğu sonucuna varılmıştır (197, 209, 210).

### 2.9. Kontrast Madde Nefropatisi

Kontrast madde nefropatisi, KM verilmesinden sonra başka bir nedene bağlanamayan akut böbrek yetmezliği tablosunun gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (6). KM' ye maruz kalındıktan sonra 2-3. günlerde bakılan serum kreatinin miktarının 0,5 mg/dl veya bazal değere göre %25'in üstünde bir artış olması KMN olarak düşünülmelidir (211,212). Hasta KM' ye maruz kaldıktan sonra serum kreatinin değeri 24. saatten itibaren yükselmeye başlar 5. günde maksimum değere çıkar ve çoğunlukla on gün içinde normal değerlerine ulaşır. Az da olsa bazı hastalarda oligüri bu duruma eşlik edebilir (211,212). Koroner anjiografi ve perkütan koroner girişim kontrast nefropatiye, KM' nin kullanıldığı diğer tüm girişimlere göre daha çok sokmaktadır (213).

#### 2.9.1. Kontrast Madde Nefropatisi İnsidansı

Gerçekte KMN insidansı bilinmemekle birlikte, işlemden önce böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak KMN tanımına uyan, KMN gelişme sıklığı %1-50 arası değişebilmektedir (6, 214). KMN hakkında daha çok bilgi sahibi olunmasıyla, daha iyi bir şekilde önleme prosedürlerinin uygulanmasıyla, nefrotoksik etkisi daha az maddelerin geliştirilmesiyle KMN görülme sıklığı %7'lere kadar gerilemiştir (215). KM nedenli gelişen böbrek hasarı asemptomatik olabileceği gibi diyaliz gerektirebilecek düzeye kadar da ilerleyebilmektedir (216). Ancak KMN çoğunlukla iyi seyirli olup nadiren kalıcı renal yetmezlik ve diyalizle sonuçlanmaktadır (219).

#### 2.9.2. Kontrast Madde Nefropatisi Patofizyolojisi

Kontrast madde nefropatisine sebep olan etmenler şunlardır (218):

- Doğrudan Toksik Etki: KM' ler süzülmesine rağmen emilmezler, bundan ötürü tübül lümeninde yüksek bir osmotik basınç oluştururlar. Bu da tübül

hücrelerinin madde alış verişini ve enerji metabolizmasını bozarak tübüler hücrelerde hasara neden olur.

- Böbrek Damarlarında Değişiklik: KM' ler tübül içi basınçta artış yaparak böbrek kan akımını azaltır.
- Reperfüzyon ve Reaktif Oksijen Ürünü Toksisitesi: Böbrek kan akımında bozulma sonrası gelişen hipoksi, oksidatif strese neden olarak reaktif oksijen ürünlerinin artışına sebep olur. Bu ürünler ise böbrek hasarına katkıda bulunur.
- İnflamasyona Bağlı Toksisite: Kullanılan KM'ler komplemanı ve sitokinleri aktive ederek böbrek hasarına neden olur.
- Tübüler Kaynaklı Toksisite: KM kullanımı intratübüler proteinlerde artış yaparak toksik etkide bulunur.

### 2.9.3 Kontrast Madde Nefropatisi Risk Faktörleri

Perkütan koroner girişim sonrasında KMN gelişmesini kestirmek için çeşitli risk skorlamaları önerilmiştir. Bunlardan bire tanesi de Mehran ve arkadaşları tarafından PTCA yapılmış hasta grubunda KMN gelişmesini öngören bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sisteminde 8 parametre kullanılmış olup KMN riski %7,5-57,3 aralığında bulunmuştur. Bu skorlama şu parametrelerden oluşmaktadır (219).

- Hipotansiyon: 5 puan
- İntraaortik balon pompası: 5 puan
- Konjestif kalp yetmezliği: 5 puan
- 75 yaş üstü: 4 puan
- Anemi: 3 puan
- Diyabetes mellitus: 3 puan
- Her 100 cc kontrast madde miktarı için: 1 puan
- Serum Cr: 1,5 mg/dl'den büyük olması: 4 puan
- GFR <60 ml/dk/ 1,73 $m^2$ (40-60 arası: 2, 20-40 arası:4, <20: 6 puan)

Buna göre:

1. 5 puan ve altı: KMN riski %7,5, diyaliz riski: %0,04
2. 6-10 puan arası: KMN riski %14, diyaliz riski: %0,12

3. 11-16 puan arası: KMN riski %26,1, diyaliz riski: %1,09
4. 16 puan ve üzeri: KMN riski %57,3, diyaliz riski : %12,6

Kontrast nefropati riski yüksek hasta grupları (220);

1. Kreatinin klirensi <25 ml/dk veya serum kreatinin değeri >1,7 mg/dl olan hastalar,
2. Kreatinin klirensi 25-50 ml/dk ya da serum kreatinin değeri 1,3-1,7 mg/dl arasında olup; DM, 70 yaş üstü olması, konjestif kalp yetmezliği, multipl myelom, dehidratasyon, yakın zamanda da KM almış olması, fazla ölçekte KM almış olması risk faktörlerinden en az birinin eşlik etmesi.

Kontrast nefropati açısından orta riskli durumlar;

1. Kreatinin klirensi 25-50 ml/dk ya da serum kreatinin değeri 1,3-1,7 mg/dl arası olan hastalar,
2. Kreatinin klirensi 50-75 ml/dk olmasının yanında DM, 70 yaş üstü, konjestif kalp yetmezliği, multipl myelom, dehidratasyon, yakın zamanda kontrast madde alımı ve çok miktarda kontrast madde verilmesi risk faktörlerinden en az birinin eşlik etmesi

Kontrast nefropati açısından düşük riskli durumlar;

1. 75 ml/dk üzerinde kreatinin klirensi olması,
2. Kreatinin klirensinin 50-75 ml/dk arasında olup ek başka risk faktörünün olmaması.

### 2.9.4. Kontrast Madde Nefropatisinden Korunma

Kontrast nefropatiye özgü bir tedavi yoktur. Çoğu hastada KMN kendini sınırlamakta ve reversibl olmaktadır. Küçük bir hasta grubunda kalıcı ya da geçici diyaliz gerekebilmektedir (221).

Yüksek riskli hastaları kontrast nefropatiye karşı korumak için yapılması önerilen durumlar şunlardır:

- Hidrasyon: Yapılan çalışmalarda koroner anjiografi öncesinde yatırılan hastalarda işlemden 12 saat önce, yatırılmayan hastalarda ise işlemden 10 saat önce yaklaşık olarak 1000 ml oral sıvı verilmiş, işlemden 12 saat sonra ise saatte 100-150 ml intravenöz sıvı verildiği zaman KMN riskinin anlamlı azaldığı tespit edilmiştir (222). Ancak son dönemde yapılan bir çalışmada GFR 30-60 ml/dk aralığındaki hastalarda intravenöz hidrasyonun faydası bulunamamıştır (223).
- N-asetilsistein: Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastaların değerlendirildiği 8 çalışmanın meta analizinde hidrasyonla beraber koroner girişimden bir gün önce ve girişim gününde 400-600 mg n-asetilsistein 2x1 dozunda uygulanmasının, tek başına hidrasyon verilmesine göre KMN gelişme riskini %56'lık bir azalma sağladığı görülmüştür (224).
- Statinler: Statinlerin antitrombotik, antiinflamatuvar, antioksidan özelliklerinden ötürü nefroprotektif özelliklerinin olduğu, işlem öncesi yüksek dozda statin kullanılmasının KMN'ye karşı koruduğu gösterilmiştir (225).
- Teofilin: Adenozin inhibitörlerinden aminofilin ve teofilinle yapılan randomize bir çalışma göstermiştir ki teofilinin KMN gelişmesini azalttığı bulunmuştur (226).
- Nebivolol: Beta 1 reseptör antagonisti olan nebivolol, vazodilatatör ve antioksidan özelliklere sahiptir (227). Bu özelliklerinden ötürü nebivololün kontrast toksisitesine karşı böbrekleri koruduğu, klinik çalışmalarda doğrulanmıştır (228, 229).
- Hemodiyaliz: Yapılan bir çalışmada, KM sonrası 1 saat diyalize alınan ve 3 saat süre boyunca hemodiyalizde tutulan hastalarla konservatif tedavi uygulanan hastalarla karşılaştırılmış, iki grup arasında KMN gelişme riski arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (230). Yapılan başka bir çalışmada perkütan koroner girişim yapılan ve KBY'si olan hastalara girişimden 4-8 saat önce ve girişimden 18-24 saat sonra olmak üzere iki kez 1000 ml/saat hemofiltrasyona alınmışlardır. Hidrasyon verilen hastalara kıyasla KMN gelişme riskinin 10 kat azaldığı bulunmuştur (231).

Bu öneriler arasında en etkili yöntemler, volüm genişletilmesi ve hipoozmolar madde kullanımıdır (232).

### 2.9.5. Kontrast Madde Nefropatisinin Tedavisi

Perkütan koroner girişim sonrası KMN tanısı alan hastaların tedavisinde yeterli miktarda volüm desteği ve hidrasyon yapmaktır (6-12 saat boyunca saatte 100-150 cc izotonik solüsyon desteği sağlanmalı). Kan elektrolit düzeylerinin takibinin yapılması, uygun beslenme, sıvı dengesinin yakın takibi yapılmalıdır. Hidrasyona ve medikasyona yeterli düzeyde yanıt alınamayan ve idrar çıkışında azalma olan ya da hiç idrar çıkışı olmayan hastalar geçici veya kalıcı diyalize alınabilir (233).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız kesitsel ve prospektif özellikte olup, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02/05/2019 tarih 05 sayılı kurul kararı ile onaylandı (Ek-1).

### 3.2. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Mayıs 2019 - Nisan 2022 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi acil servisine veya polikliniğine 112 Acil Komuta sistemi vasıtasıyla kabul edilen AMI tanısı alan KAG yapılmış hastalar dahil edildi. Bu

hastalardan çalışma kriterlerini karşılamayan hastalar dışlandıktan sonra, PKG uygulanmış olan toplam 389 hasta çalışmaya dahil edildi. Yapılan KAG esnasında PKG yapılmayan hastalar, ileri evre böbrek ve karaciğer yetersizliği (tahmini GFH 30ml/dk/1,73m² altında olan) ve malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

1. STEMI, >20 dakika tipik göğüs ağrısı ve en az iki ardışık derivasyonda >1 mm tipik ST segment yükselmesi, ayrıca CK-MB veya TnI yükselişi olarak tanımlandı.
2. NSTEMI, göğüs ağrısıyla birlikte son 48 saat içinde tipik CK-MB veya TnI artışı olarak tanımlandı.
3. USAP, acil (48 saat içinde) KAG'nin klinik endikasyonu olan istirahat anjinası veya kreşendo anjina olarak tanımlandı.

### 3.3. Verilerin Toplanması

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Koroner Yoğun Bakıma AMI tanısı ile yatış verilen veya dış merkezlerden sevk vasıtasıyla kabul edilen hastalardan ilk olarak anamnez alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, eşlik eden hastalıkları (HT, DM, hiperlipidemi, aile öyküsü, geçirilmiş serebrovasküler olay) kaydedildi. Kilo ve boy ölçümü yapıldıktan sonra vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun metre olarak kare değerine bölünmesi ile vücut kitle indeksi (VKİ-$kg/m^2$) hesaplandı. Hastaların daha önce kullandığı kardiyak ilaç kullanım durumları kaydedildi. Hastaların vital bulguları değerlendirilerek, tüm hastaların fizik muayenesi yapıldı, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi çekildi.

Tüm hastaların başvuru anında KAG yapılmadan önce; hemogram (tam kan sayımı) ve biyokimyasal parametrelerine (açlık glukozu, HbA1c, albumin, kreatin, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), kan üre azotu (BUN), ürik asit, gama-glutamil transferaz (GGT), total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit (TG), CRP bakıldı ve kaydedildi. Ayrıca hastalara KAG sonrası 48-72 saat süresince günlük serum kreatin düzeylerine bakıldı ve kaydedildi.

Elde edilen veriler incelendikten sonra AMI tanısı alan hastalara KAG planlandı. AMI' ye yönelik medikal tedaviler ilgili klinisyen tarafından planlandı ve başlandı.

Hastalara yapılacak çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutuldu (Ek-2). Çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler imzaları alınarak çalışmaya dâhil edildi.

### 3.4. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalara iki boyutlu ölçümler, renkli doppler görüntüleme ve spektral doppler Philips affiniti 50c ekokardiyografi cihazı kullanarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal (4-boşluk, 5-boşluk, 2-boşluk) görüntüleme ve subkostal pencereden görüntülemeler yapıldı. Sol ventrikül bölgesel duvar hareketleri 17 segmentli model baz alınarak incelendi. Sol ventrikül sistol/diyastol sonu hacimleri iki boyutlu apikal (2 ve 4 boşluk) pencerelerden elde edildi. Modifiye simpson yöntemi ile EF hesaplandı.

### 3.5. Koroner Anjiyografik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastalara KAG işlemi öncesinde; 300 mg ASA ve yükleme dozunda bir P2Y12 antagonisti (600 mg klopidogrel veya 180 mg tikagrelor) verildi. Tüm girişimsel prosedürler 70-100 U/kg fraksiyone olmayan heparin kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara idame ikili antitrombositer tedavi (100 mg/gün aspirin yanında 75 mg/gün klopidogrel veya 180 mg/gün tikagrelor) uygulandı.

Hastaların koroner anjiyografileri, onamları alındıktan sonra, deneyimli kardiyologlar tarafından, “Siemens Axiom Artis” ve “Philips Clarity IQ” marka cihazlarda transradial veya transfemoral teknikler kullanılarak yapıldı. Koroner anjiyografi, Judkins tekniği kullanılarak çoklu projeksiyonlarda yapıldı. Tüm prosedürlerde non-iyonik, düşük ozmolar iyotlu kontrast madde olan iohexol kullanıldı. İşlem sırasında kullanılan kontrast madde miktarı her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. AMI ile ilişkili olduğu düşünülen, diseke/trombüslü ve/veya koroner arter stenozu lümen çapının %70'inden fazla olduğu hastalara PKG ve stent uygulandı. Anjiografik olarak elde edilen görüntüler deneyimli kardiyologlar tarafından izlenerek hastaların koroner anjiyografi sonuçları raporlandı. KAG ve takiben PKG esnasında tüm hastaların işlem tipi, işlem yapılan damarları, işlem süreleri, kullanılan opak

madde miktarı, kullanılan koroner stentlerin çap ve uzunluklukları ile beraber kaç atmosfer basınç ile implante edildikleri kaydedildi.

Koroner anjiyografi işleminden sonra tüm hastalara intravenözyolla 12 saat boyunca saatte 1 mL/kg/saat hızında (eğer LVEF <%40 veya kalp yetmezliği bulguları mevcutsa saatte 0,5 mL/kg/saat) izotonik salin solüsyonu verildi.

### 3.6. Kontrast Madde Nefropatisinin Değerlendirilmesi

Koroner anjiyografi işleminden önce ve sonra 24-48 saat süresince günlük kan alınarak serum kreatinin değerine bakıldı. Bu süre içinde kreatinin seviyesinde bazal değerinden en az 0,5 mg/dl artış veya bazal değere göre en az %25 artış olması KMN olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar PKG işlemi sonrası KMN gelişip gelişmemesine göre gruplandırıldı ve KMN gelişimini etkileyebilecek risk faktörleri değerlendirildi.

### 3.7. TIMI Trombüs Grade Sınıflaması

TIMI trombüs sınıflaması şu şekilde yapılmıştır (9):

- Grade 0: Anjiyografik olarak trombüs yokluğu.
- Grade 1: Anjiyografik muhtemel trombüs varlığı (azalmış kontrast, hazy görünüm, total oklüzyon bölgesinde düz konveks kontür veya düzensiz kontür).
- Grade 2: Anjiyografik olarak kesin trombüs varlığı (trombüsün en geniş çapı damar çapının yarısından küçük).
- Grade 3: Anjiyografik olarak kesin trombüs varlığı (trombüsün en geniş çapı damar çapının yarısından büyük, 2 katından küçük).
- Grade 4: Anjiyografik olarak kesin trombüs varlığı (trombüsün en geniş çapı damar çapının 2 katından büyük).
- Grade 5: Damarın trombüsle tamamen tıkalı olması

Çalışmaya dahil edilen hastalar TIMI trombüs grade skoruna göre TIMI (0-4) ve TIMI (5) olmak üzere iki gruba ayrıldı. TIMI trombüs grade skorlarına göre ayrılan grupların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı.

### 3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS 22.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. Sürekli değişkenlerin Normal dağılım varsayımının kontrolünde Shapiro-Wilks testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) ve normal dağılım göstermeyenler ise ortanca (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile ifade edildi. KMN varlığına göre sürekli değişkenler arasındaki farkın belirlenmesinde Mann-Whitney U test ve Independent t-test kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi ve Pearson ki-kare test veya Fisher's Exact test ile analiz edildi. Tek değişkenli olarak incelenen ve anlamlı olan risk faktörleri için (oluşturulan model anlamlı çıktıktan sonra) çok değişkenli (multivaryete) lojistik regresyon analizi uygulandı. Elde edilen bulgular odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile ifade edildi Çalışmada istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Koroner Yoğun Bakıma AMI tanısı ile yatış verilen, yapılan KAG sonucunda PKG uygulanan 389 hasta dahil edildi.

Hastalara ait demografik ve klinik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 59,17±12,27 yıl olup, çoğunluğunu erkek cinsiyet (%76,3) oluşturmaktadır. Hastaların VKİ ortalaması 26,61±3,51 kg/m$^2$, LVEF ortalaması 44,88±8,87, SKB ortalaması 128,55±19,12 mm Hg, DKB ortalaması 78,23±13,02 mm Hg, nabız ortalaması 85,50±56,72 vuru/dk idi (Tablo 1).

Hastaların %50,6'sında HT, %42,2'sinde DM, %37,8'inde hiperlipidemi, %3,1'inde geçirilmiş SVH, %0,8'inde PAH ve %8,7'sinde aile öyküsü mevcut olup, %49,1'i sigara içmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

| **Değişkenler** | **Hasta (n=389)** |
|---|---|
| Yaş (yıl) (Ort±SS) | 59,17±12,27 |
| Erkek Cinsiyet/Kadın Cinsiyet (%) | 297 (76,3) / 92 (23,7) |
| VKİ (kg/m$^2$) (Ort±SS) | 26,61±3,51 |
| Hipertansiyon, Evet (%) | 197 (50,6) |
| Diyabet, Evet (%) | 164 (42,2) |
| Hiperlipidemi, Evet (%) | 147 (37,8) |
| PAH, Evet (%) | 3 (0,8) |
| Sigara, Evet (%) | 191 (49,1) |
| Aile öyküsü, Evet (%) | 34 (8,7) |
| SVH, Evet (%) | 12 (3,1) |
| LVEF (%)(Ort±SS) | 44,88±8,87 |
| SKB (mmHg)(Ort±SS) | 128,55±19,12 |
| DKB (mmHg)(Ort±SS) | 78,23±13,02 |
| Kalp Hızı (vuru/dk)(Ort±SS) | 85,50±56,72 |

n:Sayı, Ort:Ortalama, SS:Standart sapma,VKİ:Vücut kitle indeksi, PAH:Pulmoner arteriyel hipertansiyon, SVO:Serebrovasküler olay, LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SKB:Sistolik kan basıncı, DKB:Diyastolik kan basıncı

Çalışmaya dahil edilen hastalar müdahale sonrası KMN gelişip gelişmemesine göre gruplandırıldı ve KMN gelişiminde etkili olabilecek faktörler incelendi.

Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların 59'unda (%15,2) KMN geliştiği saptandı. KMN gelişen grupta yaş ortalaması 65,05±12,23 yıl iken, KMN gelişmeyen grupta yaş ortalaması 58,11±12,00 yıl olarak saptandı. KMN gelişen grupta yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Cinsiyet dağılımı, VKİ, LVEF, SKB, DKB ve nabız ölçümleri her iki grupta istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$). Hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, PAH, geçirilmiş SVH, aile öyküsü ve sigara kullanma oranları her iki grupta istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$).

**Tablo 2.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılması

| **Değişkenler** | **KMN var (n=59)** | **KMN yok (n=330)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Yaş (yıl) (Ort±SS) | 65,05±12,23 | 58,11±12,00 | **<0,001*** |
| Erkek Cinsiyet/Kadın Cinsiyet (%) | 42 (71,2)/17(28,8) | 255(77,3)/75(22,7) | 0,311** |
| VKİ (kg/m$^2$) (Ort±SS) | 26,88±3,18 | 26,56±3,57 | 0,518* |
| Hipertansiyon, Evet (%) | 35 (59,3) | 162 (49,1) | 0,148** |
| Diyabet, Evet (%) | 26 (44,1) | 138 (41,8) | 0,747** |
| Hiperlipidemi, Evet (%) | 20 (34,5) | 127 (38,5) | 0,562** |
| PAH, Evet (%) | 1 (1,8) | 2 (0,6) | 0,361** |
| Sigara, Evet (%) | 25 (42,4) | 166 (50,3) | 0,524** |
| Aile öyküsü, Evet (%) | 3 (5,1) | 31 (9,4) | 0,280** |
| SVH, Evet (%) | 3 (5,1) | 9 (2,7) | 0,335** |
| LVEF (%) (Ort±SS) | 43,13±9,21 | 45,18±8,78 | 0,109* |
| SKB (mmHg) (Ort±SS) | 126,14±25,04 | 128,96±17,96 | 0,421* |
| DKB (mmHg) (Ort±SS) | 76,00±15,04 | 78,61±12,65 | 0,274* |
| Kalp Hızı (vuru/dk) (Ort±SS) | 85,51±15,97 | 85,50±12,45 | 0,999* |

n:Sayı, Ort:Ortalama, SS:Standart sapma,VKİ:Vücut kitle indeksi, PAH:Pulmoner arteriyel hipertansiyon, SVO:Serebrovasküler olay, LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SKB:Sistolik kan basıncı, DKB:Diyastolik kan basıncı, *Independent sample (student) t test, **Chi-Square test

Hastalara ait MI özelliklerine yönelik bulgular Tablo 3'de gösterilmiştir. Hastalar infarktüs ilişkili arter açısından değerlendirildiğinde; hastaların 198'inde (%51,2) LAD, 94'ünde (%24,2) CFX, 94'ünde (%24,2) RCA ve 2'sinde (%0,5) Safen sorumlu arter olarak bulundu. Tüm çalışma grubunda tek damar hastalığı olan 121 (%35,2), iki damar hastalığı olan 144 (%41,9), üç damar hastalığı olan 79 (%23,0) hasta mevcuttu.

Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların MI özellikleri değerlendirildiğinde; infarktüs ilişkili arter, hasta damar sayısı ve çoklu damar hastalığı oranları her iki grupta istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla p=0,485, p=0,324, p=0,120).

**Tablo 3.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların miyokard infarktüs özellikleri açısından karşılaştırılması

| **Değişkenler** | **Tüm Hastalar (n=389)** | **KMN var (n=59)** | **KMN yok (n=330)** | **p*** |
|---|---|---|---|---|
| **İnfarktüs İlişkili Arter** | | | | |
| LAD | 198 (51,2) | 33 (55,9) | 165 (50,2) | 0,485 |
| CFX | 94 (24,2) | 10 (16,9) | 84 (25,5) | |
| RCA | 94 (24,2) | 16 (27,1) | 78 (23,7) | |
| Safen | 2 (0,5) | 0 (0,0) | 2 (0,6) | |
| **Hasta Damar Sayısı** | | | | |
| 1 damar | 121 (35,2) | 14 (27,4) | 107 (36,5) | 0,324 |
| 2 damar | 144 (41,9) | 26 (51,0) | 118 (40,3) | |
| 3 damar | 79 (23,0) | 11 (21,6) | 68 (23,2) | |
| **Çoklu Damar Hastalığı** | | | | |
| Var | 228 (58,6) | 40 (67,8) | 188 (57,0) | 0,120 |
| Yok | 161 (41,4) | 19 (32,2) | 142 (43,0) | |

n: Sayı, LAD: Sol ön inen arter, CFX: Sirkumfleks arter, RCA: Sağ koroner arter, *Chi-square test

Tablo 4'de KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hastaların daha önceden kullandıkları medikal tedaviler ve hastanede aldıkları medikal tedavilerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Daha önceden kullandıkları medikal tedaviler değerlendirildiğinde; KMN gelişen grupta ACE inhibitörü kullanan hastaların sayısı 14 (%23,7) iken, KMN gelişmeyen grupta ise 40 (%12,2) idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,018). KMN gelişen grupta metoprolol kullanan hastaların sayısı 11 (%18,6) iken, KMN gelişmeyen grupta ise 28 (%8,5) idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,017). ASA, statin, ADP reseptör antagonisti klopidogrel ve Ca kanal blokör kullanım oranları her iki grupta istatistiksel olarak benzer bulundu (p>0,05).

Hastanede aldıkları medikal tedaviler değerlendirildiğinde; KMN gelişen grupta hastanedeki tedavisinde ACE inhibitörü kullanan hastaların sayısı 39 (%66,1) iken, KMN gelişmeyen grupta ise 296 (%89,7) idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak

anlamlı bulundu (p<0,001). ASA, statin, ADP reseptör antagonisti (klopidogrel-tikagrelor) ve glikoprotein 2b3a inhibitörü kullanım oranları her iki grupta istatistiksel olarak benzer bulundu (p>0,05).

**Tablo 4.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların ilaç kullanımları ve hastanede aldıkları tedaviler açısından karşılaştırılması

| **Daha Önce Kullandıkları Tedavi** | **KMN var (n=59)** | **KMN yok (n=330)** | **p*** |
|---|---|---|---|
| ASA (n/%) | 13 (22,0) | 61 (18,5) | 0,522 |
| ACE inhibitörü (n/%) | 14 (23,7) | 40 (12,2) | **0,018** |
| Statin kullanımı (n/%) | 8 (13,6) | 28 (8,5) | 0,215 |
| Betabloker (metoprolol,%) | 11 (18,6) | 28 (8,5) | **0,017** |
| Klopidogrel (n/%) | 4 (6,8) | 7 (2,1) | 0,623 |
| Ca kanal blokör (n/%) | 1 (1,7) | 11 (3,3) | 0,514 |
| **Hastanede Aldıkları Tedavi** | | | |
| ASA (n/%) | 59 (100,0) | 327 (99,1) | 0,462 |
| ACE inhibitörü (n/%) | 39 (66,1) | 296 (89,7) | **<0,001** |
| Statin kullanımı (n/%) | 58 (98,3) | 325 (98,5) | 0,918 |
| Klopidogrel (n/%) | 41 (69,5) | 255 (77,3) | 0,375 |
| Tikagrelor (n/%) | 18 (30,5) | 74 (22,4) | 0,363 |
| Gp2b3a inhibitörü (n/%) | 1 (1,7) | 13 (3,9) | 0,394 |

n: Sayı, ASA:Asetilsalisilik asit, ACE:Angiotensin converting enzyme, *Chi-Square test

Tablo 5'de KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hastaların başvuru anındaki (KAG işleminden önce) laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Kontrast madde nefropatisi gelişen grupta hemoglobin ortalaması 13,26±2,13 g/dl iken, KMN gelişmeyen grupta hemoglobin ortalaması 14,21±1,98 g/dl olarak saptandı. KMN gelişen grupta hemoglobin ortalaması anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,001). Kontrast madde nefropatisi gelişen grupta GFH ortalaması 72,46±23,87 ml/dk iken, KMN gelişmeyen grupta GFH ortalaması 87,22±22,01 ml/dk olarak saptandı. KMN gelişen grupta GFH ortalaması anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001).

Kontrast madde nefropatisi gelişimi ile diğer kan parametreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) .

**Tablo 5.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların işlem öncesi laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

| **Tam Kan Parametreleri** | **KMN var (n=59)** | **KMN yok (n=330)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Hemoglobin (g/dl) | 13,26±2,13 | 14,21±1,98 | **0,001*** |
| Beyaz küre sayısı ($10^3$xµl) | 11,79±4,74 | 11,48±3,58 | 0,566* |
| Lenfosit ($10^3$xµl) | 1,91±1,00 | 3,0,6±1,62 | 0,561* |
| Nötrofil ($10^3$xµl) | 9,06±4,71 | 8,57±3,98 | 0,394* |
| Platelet ($10^3$xµl) | 280,05±106,68 | 264,22±70,18 | 0,148* |
| Hematokrit (%) | 38,16±5,98 | 44,93±6,04 | 0,340* |
| **Biyokimyasal Parametreler** | | | |
| Total kolesterol (mg/dl) | 172,58±46,30 | 178,66±43,66 | 0,346* |
| LDL (mg/dl) | 102,71±40,61 | 109,61±38,99 | 0,230* |
| HDL (mg/dl) | 40,37±10,00 | 38,87±10,93 | 0,342* |
| Trigliserit (mg/dl) | 138 (55-396) | 154 (34-726) | 0,177** |
| GFH (ml/dk) | 72,46±23,87 | 87,22±22,01 | **<0,001*** |
| Glukoz (mg/dl) | 164,86±87,46 | 161,68±76,29 | 0,775* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| HbA1c (%) | 8,20±2,87 | 7,39±2,34 | 0,070* |
| AST (IU/L) | 69 (13-722) | 51,5 (4-983) | 0,300** |
| ALT (IU/L) | 31,5 (7-98) | 27,5 (2-485) | 0,733** |
| GGT (U/L) | 20 (5-136) | 20 (3-358) | 0,545** |
| Ürik asit (mg/dl) | 5,4 (3,9-9,1) | 5,7 (2,3-17,7) | 0,627** |
| Albumin (mg/dl) | 3,89±0,52 | 4,04±0,37 | 0,132* |
| Kan üre azotu (mg/dl) | 17,2 (7-46) | 15,7 (1-76) | 0,064** |
| C-Reaktif Protein (mg/dl) | 13 (3,1-170) | 8,5 (0-265) | 0,150** |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,97±0,25 | 0,92±0,33 | 0,263* |
| Troponin (ng/dl) | 4,0 (0,0-471,8) | 3,5 (0,0-329,9) | 0,391** |

n:Sayı, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, GFH:Glomerüler filtrasyon hızı, AST:Aspartat aminotransfenaz, ALT:Alanin aminotransferaz, GGT:Gamma glutamil transferaz,*Independent sample (student) t test (veriler ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir), **Mann-Whitney U test (veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir)

Tablo 6'da KMN gelişen ve KMN gelişmeyen hastalarda AMI tipleri, girişimsel işlem tipleri ve anjiyografik özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. AMI tip dağılımı her iki grupta istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,212). PTCA, primer stent, PTCA+stent, stent+postdilatasyon ve PTCA+stent+postdilatasyon işlem tiplerinin dağılımı her iki grupta istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,721).

Kontrast madde nefropatisi gelişen grupta, opak madde miktarı ortalaması 217,19±99,83 ml iken, KMN gelişmeyen grupta opak madde miktarı ortalaması 182,40±81,61 ml olarak saptandı. KMN gelişen grupta opak madde miktarı ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,005).

İşlem süresi (p=0,059), işlem atm basıncı (p=0,317), kullanılan stentlerin uzunluğu (p=0,172) ve çapları (p=0,857) açısından her iki grubun benzer oldukları bulundu.

Kontrast madde nefropatisi gelişen grup ile KMN gelişmeyen grup arasında kullanılan stent sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. KMN gelişen grupta 3 stent kullanım oranı KMN gelişmeyen gruba kıyasla daha yüksekti (p=0,029).

**Tablo 6.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların AMI tipi, girişimsel işlem tipi ve anjiyografik özellikler açısından karşılaştırılması

| **Değişkenler** | **KMN var (n=59)** | **KMN yok (n=330)** | **p** |
|---|---|---|---|
| ST yükselmeli MI (n/%) | 42 (71,2) | 207 (62,7) | 0,212* |
| ST yükselmeli olmayan MI (n/%) | 17 (28,8) | 123 (37,3) | |
| **İşlem Tipi** | | | |
| PTCA (n/%) | 1 (1,7) | 4 (1,2) | 0,721* |
| Primer stent (n/%) | 19 (32,2) | 121 (36,7) | |
| PTCA+Stent (n/%) | 26 (44,1) | 132 (40,0) | |
| Stent+Postdilatasyon (n/%) | 3 (5,1) | 30 (9,1) | |
| PTCA+Stent +Postdilastayon (n/%) | 10 (16,9) | 43 (13,0) | |
| **Anjiyografik Özellikler** | | | |
| İşlem süresi (dk) (Ort±SS) | 42,70±19,35 | 38,39±14,95 | 0,059** |
| İşlem Atm basınç (mmHg) | 17,12±1,91 | 16,83±1,91 | 0,317** |
| Opak madde miktarı (ml) (Ort±SS) | 217,19±99,83 | 182,40±81,61 | **0,005**** |
| Kullanılan stent uzunluğu (mm) (Ort±SS) | 33,40±19,53 | 30,51±13,80 | 0,172** |
| Kullanılan stent çapı (mm) (Ort±SS) | 2,94±0,31 | 2,93±0,32 | 0,857** |
| Kullanılan stent sayısı (n/%)<br>0 | 1 (1,7)[a] | 1 (0,3)[a] | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 stent | 36 (61,0)[a] | 230 (70,8)[a] | **0,029*** |
| 2 stent | 16 (27,1)[a] | 86 (26,5)[a] | |
| 3 stent | 5 (8,5)[a] | 7 (2,2)[b] | |
| 4 stent | 1 (1,7)[a] | 1 (0,3)[a] | |

n:Sayı, PTCA:Perkütan translüminal koroner anjioplasti**,** *Chi-square test, **Independent sample (student) t test (Aynı satırda farklı küçük harf taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu)

Kontrast nefropati gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin çoklu lojistik regresyon analizi Tablo 7'de gösterilmiştir. KMN'de risk faktörü olarak belirlenmiş veya KMN gelişmesine etki edebileceği düşünülen; yaş, hemogram, LVEF, işlem öncesi GFH ve kullanılan opak madde miktarı parametrelerine tek değişkenli regresyon analizi uygulandı. Tek değişkenli regresyon analizi sonucunda p<0,25 çıkan yaş, hemogram, LVEF, işlem öncesi GFH ve kullanılan opak madde miktarı parametreleri çoklu regresyona alındı.

İşlem öncesi GFH (OR: 0,978, %95 CI: 0,964-0,993, p= 0,005) ve kullanılan opak madde miktarı (OR: 1,005, %95 CI:1,001-1,009, p=0,007) KMN için risk faktörü olarak bulundu.

**Tablo 7.** Kontrast nefropati gelişimi ile ilişkili risk faktörleri için çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları

| **Değişkenler** | **Beta Değeri** | **p Değeri** | **OR** | **%95 CI** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **Alt** | **Üst** |
| Yaş | 0,016 | 0,301 | 1,016 | 0,986 | 1,048 |
| LVEF | -0,011 | 0,523 | 0,989 | 0,956 | 1,023 |
| Hemoglobin | -0,097 | 0,222 | 0,908 | 0,777 | 1,061 |
| İşlem öncesi GFH | -0,022 | **0,005** | 0,978 | 0,964 | 0,993 |
| Kullanılan opak miktarı | 0,005 | **0,007** | 1,005 | 1,001 | 1,009 |

LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, GFH:Glomerül filtrasyon hızı, OR: ODSS ratio, CI %95: %95 güven aralığı

Tablo 8'de trombüs yüklerinin ve trombüs sınıflamasının KMN gelişimi açısından karşılaştırılması gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 29'u (%7,5) Evre 0, 43'ü (%11,1) Evre 1, 50'si (%12,9) Evre 2, 59'u (%15,2) Evre 3, 84'ü (%21,6) Evre 4 ve 124'ü (%31,9) Evre 5 trombüs yüküne sahipti. Trombüs yüklerinin oranları her iki grupta istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,552).

Çalışmaya dahil edilen hastalar TIMI trombüs grade skoruna göre TIMI (0-4) ve TIMI (5) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların 265'i (%68,1) TIMI (0-4), 124'ü (%31,9) TIMI (5) grubunda idi. KMN gelişimi ile trombüs yüklerine göre yapılan sınıflandırma dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,203).

**Tablo 8.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların trombüs yükleri ve trombüs sınıflaması açısından karşılaştırılması

| **Trombüs Yükü** | **Tüm Hastalar (n=389)** | **KMN var (n=59)** | **KMN yok (n=330)** | **p*** |
|---|---|---|---|---|
| Evre 0 (n/%) | 29 (7,5) | 5 (8,5) | 24 (7,3) | 0,552 |
| Evre 1 (n/%) | 43 (11,1) | 8 (13,6) | 35 (10,6) | |
| Evre 2 (n/%) | 50 (12,9) | 7 (11,9) | 43 (13,0) | |
| Evre 3 (n/%) | 59 (15,2) | 5 (8,5) | 54 (16,4) | |
| Evre 4 (n/%) | 84 (21,6) | 11 (18,6) | 73 (22,1) | |
| Evre 5 (n/%) | 124 (31,9) | 23 (39,0) | 101 (30,6) | |
| **Trombüs Sınıflaması** | | | | |
| TIMI (0-4) (n/%) | 265 (68,1) | 36 (61,0) | 229 (69,4) | 0,203 |
| TIMI (5) (n/%) | 124 (31,9) | 23 (39,0) | 101 (30,6) | |

n:sayı, *Chi-square test

Hastalar ayrıca düşük trombüs yükü TIMI (0-3) ve yüksek trombüs yükü TIMI (4-5) olarak iki gruba ayrıldı ve KMN gelişimi açısından değerlendirildi.

Tablo 9'da düşük ve yüksek sınıflamasının KMN gelişimi açısından karşılaştırılması gösterilmiştir. Hastaların 181'i (%46,5) düşük trombüs yüküne, 208'i

(%53,5) yüksek trombüs yüküne sahipti. KMN gelişimi ile düşük ve yüksek trombüs yüklerine göre yapılan sınıflandırma dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,487).

**Tablo 9.** Kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların düşük trombüs yükü ve yüksek trombüs yükü açısından karşılaştırılması

| | **Tüm Hastalar (n=389)** | **KMN var (n=59)** | **KMN yok (n=330)** | **p*** |
|---|---|---|---|---|
| TIMI (0-3) (n/%) | 181 (46,5) | 25 (42,4) | 156 (47,3) | 0,487 |
| TIMI (4-5) (n/%) | 208 (53,5) | 34 (57,6) | 174 (52,7) | |

n:sayı, *Chi-square test

Tablo 10'da TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında kreatinin değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında 0. saat, 24. saat ve 48. saat kreatinin değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0,181, p=0,778, p=0,337).

**Tablo 10.** TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasındakreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

| **Kreatinin** | **TIMI (0-4) (n=265)** | **TIMI (5) (n=124)** | **p*** |
|---|---|---|---|
| 0. saat kreatinin (mg/dl) | 0,90 (0,47-2,57) | 0,86 (0,39-3,25) | 0,181 |
| 24. saat kreatinin (mg/dl) | 0,91 (0,34-2,81) | 0,91 (0,34-9,50) | 0,778 |
| 48. saat kreatinin (mg/dl) | 0,92 (0,26-4,42) | 0,89 (0,30-3,20) | 0,337 |

n:sayı, *Mann-Whitney U test (veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir)

Tablo 11'de düşük trombüs yükü TIMI (0-3) ve yüksek trombüs yükü TIMI (4-5) grupları arasında kreatinin değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Düşük trombüs yükü TIMI (0-3) ve yüksek trombüs yükü TIMI (4-5) grupları arasında 0. saat, 24. saat ve 48. saat kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0,681, p=0,984, p=0,399).

**Tablo 11.** Düşük trombüs yükü TIMI (0-3) ve yüksek trombüs yükü TIMI (4-5) grupları arasında kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

| **Kreatinin** | **TIMI (0-3) (n=181)** | **TIMI (4-5) (n=208)** | **p*** |
|---|---|---|---|
| 0. saat kreatinin (mg/dl) | 0,88 (0,47-1,85) | 0,88 (0,39-3,25) | 0,681 |
| 24. saat kreatinin (mg/dl) | 0,90 (0,39-1,97) | 0,92 (0,34-9,50) | 0,984 |
| 48. saat kreatinin (mg/dl) | 0,94 (0,37-3,85) | 0,90 (0,26-4,42) | 0,399 |

n:sayı, *Mann-Whitney U test (veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir)

Tablo 12'de TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Yaş, cinsiyet, VKİ, HT, DM, hiperlipidemi, PAH, geçmiş SVH, aile öyküsü, sigara, SKB, DKB ve nabız açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).

TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları LEVF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. TIMI (0-4) grubunda LEVF ortalaması % 45,57±8,80 iken, TIMI (5) grubunda LEVF ortalaması % 43,38±8,86 idi (p=0,024).

**Tablo 12.** TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

| **Değişkenler** | **TIMI (0-4) (n=265)** | **TIMI (5) (n=124)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Yaş (yıl) (Ort±SS) | 59,07±12,06 | 59,38±12,76 | 0,819* |
| Erkek Cinsiyet/Kadın Cinsiyet (%) | 172(79,6)/44(20,4) | 76(73,8)/27(26,2) | 0,241** |
| VKİ ($kg/m^2$) (Ort±SS) | 26,40±3,29 | 27,06±3,93 | 0,084* |
| Hipertansiyon, Evet (%) | 135 (50,9) | 62 (50,0) | 0,862** |
| Diyabet, Evet (%) | 117 (44,2) | 47 (37,9) | 0,245** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hiperlipidemi, Evet (%) | 98 (37,1) | 49 (39,5) | 0,650** |
| PAH, Evet (%) | 2 (0,8) | 1 (0,8) | 1,000 ** |
| Sigara, Evet (%) | 128 (48,3) | 63 (50,8) | 0,814** |
| Aile öyküsü, Evet (%) | 213 (8,7) | 11 (8,9) | 0,950** |
| SVH, Evet (%) | 9 (3,4) | 3 (2,4) | 0,604** |
| LVEF (%) (Ort±SS) | 45,57±8,80 | 43,38±8,86 | **0,024*** |
| SKB (mmHg) (Ort±SS) | 128,58±19,31 | 128,51±18,84 | 0,979* |
| DKB (mmHg) (Ort±SS) | 77,45±13,01 | 79,78±12,99 | 0,191* |
| Kalp Hızı (vuru/dk) (Ort±SS) | 85,91±14,15 | 84,70±13,67 | 0,876* |

n:Sayı, Ort:Ortalama, SS:Standart sapma,VKİ:Vücut kitle indeksi, PAH:Pulmoner arteriyel hipertansiyon, SVO:Serebrovasküler olay, LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SKB:Sistolik kan basıncı, DKB:Diyastolik kan basıncı, *Independent sample (student) t test, **Chi-Square test

Tablo 13'de TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında işlem öncesi laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

TIMI (0-4) grubunda platelet sayısı ortalaması 260,36±76,50 $10^3$xµl iken, TIMI (5) grubunda platelet sayısı ortalaması 280,08±76,11 $10^3$xµl olarak saptandı. TIMI (5) grubunda platelet sayısı ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,019).

TIMI (0-4) grubunda ortanca AST değeri 47 (min:9- max:813) IU/L iken, TIMI (5) grubunda ortanca AST değeri 76 (min:4-max:983) IU/L olarak saptandı. TIMI (5) grubunda ortanca AST değeri anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,002).

TIMI (0-4) grubunda ortanca ALT değeri 26 (min:2-max:485) IU/L iken, TIMI (5) grubunda ortanca ALT değeri 31 (min:10-max:134) IU/L olarak saptandı. TIMI (5) grubunda ortanca ALT değeri anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,002).

Diğer parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).

**Tablo 13.** TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında işlem öncesi laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

| **Tam Kan Parametreleri** | **TIMI (0-4) (n=265)** | **TIMI (5) (n=124)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Hemoglobin (g/dl) | 14,04±2,13 | 14,13±1,81 | 0,670* |
| Beyaz küre sayısı ($10^3$xµl) | 11,32±3,97 | 11,96±3,28 | 0,125* |
| Lenfosit ($10^3$xµl) | 3,24±1,69 | 2,14±1,08 | 0,473* |
| Nötrofil ($10^3$xµl) | 8,50±4,39 | 8,95±3,35 | 0,314* |
| Platelet ($10^3$xµl) | 260,36±76,50 | 280,08±76,11 | **0,019*** |
| Hematokrit (%) | 45,00±5,14 | 41,94±6,23 | 0,561* |
| **Biyokimyasal Parametreler** | | | |
| Total kolesterol (mg/dl) | 175,69±41,27 | 181,88±49,13 | 0,209* |
| LDL (mg/dl) | 106,58±36,93 | 112,67±43,56 | 0,165* |
| HDL (mg/dl) | 38,70±10,82 | 39,89±10,73 | 0,325* |
| Trigliserit (mg/dl) | 156,5 (34-638) | 145 (50-726) | 0,193** |
| GFH (ml/dk) | 84,36±22,53 | 86,50±23,61 | 0,396* |
| Glukoz (mg/dl) | 163,85±79,41 | 158,46±74,91 | 0,531* |
| HbA1c (%) | 7,46±2,29 | 7,58±2,76 | 0,722* |
| AST (IU/L) | 47 (9-813) | 76 (4-983) | **0,002**** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ALT (IU/L) | 26 (2-485) | 31 (10-134) | **0,002**** |
| GGT (U/L) | 21 (3-358) | 20 (4-258) | 0,785** |
| Ürik asit (mg/dl) | 5,80 (2,30-12,20) | 5,40 (3,30-12,70) | 0,578** |
| Albumin (mg/dl) | 4,04±0,40 | 3,97±0,39 | 0,195* |
| Kan üre azotu (mg/dl) | 16,00 (1,00-50,00) | 15,70 (7,60-76,00) | 0,755** |
| C-Reaktif Protein (mg/dl) | 8,45 (0,00-265,00) | 10,50 (3,00-180,00) | 0,308** |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,93±0,28 | 0,93±0,40 | 0,954* |
| Troponin (ng/dl) | 3,87 (0,00-331,00) | 2,38 (0,01-471,80) | 0,633** |

n:Sayı, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, GFH:Glomerüler filtrasyon hızı, AST:Aspartat aminotransfenaz, ALT:Alanin aminotransferaz, GGT:Gamma glutamil transferaz,*Independent sample (student) t test (veriler ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir), **Mann-Whitney U test (veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir)

Tablo 14'de TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında miyokard infarktüs özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

İnfarktüs ilişkili arter, hasta damar sayısı ve çoklu damar hastalığı oranları her iki grupta istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla p=0,284, p=0,392, p=0,711).

**Tablo 14.** TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında miyokard infarktüs özelliklerinin karşılaştırılması

| **Değişkenler** | **TIMI (0-4) (n=265)** | **TIMI (5) (n=124)** | **p*** |
|---|---|---|---|
| **İnfarktüs İlişkili Arter** | | | |
| LAD | 142 (53,8) | 56 (45,2) | 0,284 |
| CFX | 59 (22,3) | 35 (28,2) | |
| RCA | 61 (23,1) | 33 (26,6) | |
| Safen | 2 (0,8) | 0 (0,0) | |
| **Hasta Damar Sayısı** | | | |
| 1 damar | 76 (32,8) | 45 (40,2) | 0,392 |
| 2 damar | 100 (43,1) | 44 (39,3) | |
| 3 damar | 56 (24,1) | 23 (20,5) | |
| **Çoklu Damar Hastalığı** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Var | 157 (59,2) | 71 (57,3) | 0,711 |
| Yok | 108 (40,8) | 53 (42,7) | |

n: Sayı, LAD: Sol ön inen arter, CFX: Sirkumfleks arter, RCA: Sağ koroner arter, *Chi-square test

Tablo 15'te TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında AMI tipi, girişimsel işlem tipi ve anjiyografik özelliklerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

TIMI (0-4) grubunda ST yükselmeli MI oranı %54 iken, TIMI (5) grubunda ST yükselmeli MI oranı%85,5 olarak saptandı. TIMI (5) grubunda ST yükselmeli MI tanı oranı anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001).

Her iki grupta işlem tipinin dağılımı açısından anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). TIMI (0-4) grubunda primer stent kullanım oranı anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). TIMI (5) grubunda PTCA+stent kullanım oranı anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001).

TIMI (0-4) grubunda kullanılan stent uzunluğu ortalaması 29,45±14,13 mm iken, TIMI (5) grubunda stent uzunluğu ortalaması 34,21±15,81 mm olarak saptandı. TIMI (5) grubunda stent uzunluğu ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,003).

**Tablo 15.** TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında AMI tipi, girişimsel işlem tipi ve anjiyografik özelliklerin karşılaştırılması

| **Değişkenler** | **TIMI (0-4) (n=265)** | **TIMI (5) (n=124)** | **p** |
|---|---|---|---|
| ST yükselmeli MI (n/%) | 143 (54,0) | 106 (85,5) | **<0,001*** |
| ST yükselmeli olmayan MI (n/%) | 122 (46,0) | 18 (14,5) | |
| **İşlem Tipi** | | | |
| PTCA (n/%) | 2 (0,8)[a] | 3 (2,4)[a] | **<0,001*** |
| Primer stent (n/%) | 116 (43,8)[a] | 24 (19,4)[b] | |
| PTCA+Stent (n/%) | 90 (34,0)[a] | 68 (54,8)[b] | |
| Stent+Postdilatasyon (n/%) | 24 (9,1)[a] | 9 (7,3)[a] | |
| PTCA+Stent +Postdilastayon (n/%) | 33 (12,5)[a] | 20 (16,1)[a] | |
| **Anjiyografik Özellikler** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| İşlem süresi (dk) (Ort±SS) | 38,77±16,15 | 39,79±14,97 | 0,579** |
| İşlem Atm basınç (mmHg) | 16,72±1,92 | 17,19±1,86 | 0,079** |
| Opak madde miktarı (ml) (Ort±SS) | 183,53±84,82 | 198,15±86,84 | 0,139** |
| Kullanılan stent uzunluğu (mm))Ort±SS) | 29,45±14,13 | 34,21±15,81 | **0,003**** |
| Kullanılan stent çapı (mm) (Ort±SS) | 2,93±0,31 | 2,95±0,34 | 0,468** |
| Kullanılan stent sayısı (n/%)<br>0<br>1 stent<br>2 stent<br>3 stent<br>4 stent | <br>1 (0,4)<br>187 (71,4)<br>67 (25,6)<br>6 (2,3)<br>1 (0,4) | <br>1 (0,8)<br>79 (64,8)<br>35 (28,7)<br>6 (4,9)<br>1 (0,8) | <br><br>0,512*<br><br><br> |

n:Sayı, PTCA:Perkütan translüminal koroner anjioplasti**,** *Chi-square test, **Independent sample (student) t test, (Aynı satırda farklı küçük harf taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu)

# 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda AMI nedeniyle hastanemizde yatışı yapılarak PKG uygulanan hastalarda başlangıçta infarkt arterin tam tıkalı olup olmamasının KMN gelişimine etkisi değerlendirildi elde edilen bulgular literatür ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda öncelikle hastalar PKG işlemi sonrası KMN gelişip gelişmemesine göre gruplandırıldı ve KMN gelişimini etkileyebilecek risk faktörleri değerlendirildi.

Kontrast madde nefropatisi, genel popülasyonda %0,3 ile %2,6 arasında görülmek ile birlikte, ileri yaş, kronik renal yetmezlik ve konjestif kalp yetmezliği mevcudiyeti KMN gelişme riskini %20'lere yükseltmektedir (236). Karabağ ve ark.'nın 815 STEMI tanılı ve PKG yapılan hastalarda KMN gelişimi üzerine yaptıkları çalışmada, hastaların %13,4'ünde KMN geliştiği ve KMN gelişen hastaların yaş ortalamasının 64, KMN gelişmeyen hastaların yaş ortalamasının 56 olduğu saptanmıştır (237). Khalfallah ve ark.'nın 550 STEMI tanılı ve PKG yapılan hastalarda KMN gelişimi üzerine yaptıkları çalışmada, hastaların %10,6'sında KMN geliştiği ve

KMN gelişen hastaların yaş ortalamasının 61, KMN gelişmeyen hastaların yaş ortalamasının 57 olduğu saptanmıştır (236). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde hastalarımızın %15,2'sinde KMN gelişti. KMN pozitif hastaların yaş ortalaması 65,05 idi ve KMN negatif gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. İleri yaşın, KMN gelişimi için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Yapılan çalışmalarda KMN'nin erkek hastalarda kadın hastalara göre daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir, ancak cinsiyet ile KMN gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır (237-239). Bizim çalışmamızda da KMN hastalarının %71,2'si erkek, %28,8'i kadın idi ve erkek hasta oranı kadınlara göre daha yüksek idi. Literatür ile benzer şekilde cinsiyet ile KMN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kontrast madde nefropatisi ve komorbid hastalıklar üzerine yapılan çalışmalarda HT, DM ve hiperlipidemi eşlik eden komorbid hastalıklar arasında ilk üç sırada bildirilmiştir (235,240). Kaya ve ark.'nın 963 STEMI tanılı ve PKG yapılan hastalarda KMN gelişimine etki eden faktörleri araştırdıkları çalışmada, KMN gelişen hastalarda HT ve DM görülme oranının, KMN gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (241). He ve ark.'nın PKG uygulanan 6342 STEMI tanılı hastalarda KMN gelişimi ile ilgili çalışmaları değerlendirdikleri meta analiz çalışmasında, HT ve DM'nin bir risk faktörü olarak KMN açısından istatiksel anlamlı olduğunu göstermişlerdir (242). Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalar ile benzer şekilde HT %59,3 ile en sık eşlik eden komorbid hastalık, DM %44,1 ile ikinci sırada ve hiperlipidemi %34,5 ile üçüncü sırada idi. Fakat HT, DM ve hiperlipidemi oranları KMN gelişen ve KMN gelişmeyen gruplar arasında benzer saptandı.

Akut inmeli hastalarda perfüzyon BT ve BT anjiografi çekildikten sonra KMN gelişim insidansının araştırıldığı bir çalışmada SVH ile KMN arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (94). Ancak Rihal ve ark. PKG uyguladıkları 7586 hastanın 254'ünde KMN geliştiğini ve bu 254 hastanın 47'sinin daha öncesinde geçici iskemik atak veya inme öyküsü olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarında SVH öyküsünün bir risk faktörü olarak KMN açısından istatiksel anlamlı olduğunu göstermişlerdir (243). Bizim çalışmamızda KMN hastalarında %5,1'inde SVH öyküsü olup, SVH ile KMN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu KMN gelişimi için iyi bilinen risk faktörüdür (244,245). Kaya ve ark.'nın 963 STEMI tanılı ve PKG yapılan hastalarda KMN gelişimine etki eden faktörleri araştırdıkları çalışmada, hastaların %13,0'ünde KMN geliştiği ve LVEF'nin KMN gelişen hastalarda, KMN gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (241). He ve ark.'nın PKG uygulanan 6342 STEMI tanılı hastalarda KMN gelişimi ile ilgili çalışmaları değerlendirdikleri meta analiz çalışmasında, hastaların %13,0'ünde KMN geliştiği ve KMN gelişen hastaların LVEF yüzdesinin KMN gelişmeyen hastalara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada LVEF'nin KMN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu da saptanmıştır (242). Bizim çalışmamızda KMN gelişen grupta LVEF ortalaması, KMN gelişmeyen gruba göre daha düşüktü. Fakat iki grup arasında LVEF ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı.

Bazı araştırmacılar, ACE'nin sistemik hipotansiyonu indükleyerek glomerüler filtrasyon hızını azalttığı ve efferent arteriyoller üzerinde vazodilatör etki yaparak KMN gelişme riskini artırabileceğini bildirmişlerdir. Cirit ve ark.'nın PKG yapılan 65 yaş üstü 230 hastada KMN insidansını araştırdıkları çalışmada, ACE tedavisi alan hastalarda KMN gelişme oranı %15,6 iken, ACE tedavisi almayan hastalarda KMN gelişme oranı %5,8 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ACE tedavisinin KMN gelişimi için bir risk göstergesi olduğu bildirilmiştir (246). Umruddin ve ark.'nın koroner anjiyografi yapılan 201 hastada ACE kullanımının KMN insidansı üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmada, KMN grubundaki hastaların 56'sının (%58,3), kontrol grubundaki hastaların 36'sının (%34,3) ACE tedavisi aldığı saptanmıştır. Yazarlar, ACE kullanımının KMN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır (247). Kore'de yapılan retrospektif bir çalışmada, koroner anjiyografi yapılan 5300 hasta ACE tedavisi alanlar ve ACE tedavisi almayanlar şeklinde iki gruba ayrılmış ve gruplar KMN gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. KMN gelişme insidansı, ACE inhibitörü kullananlarda kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Koroner anjiyografi sırasında ACE inhibitörü kullanımının KMN insidansını artırdığı bildirilmiştir (248). Bizim çalışmamızda hastaların daha önce kullandıkları ACE inhibitörü kullanım oranı KMN gelişen hastalarda daha yüksek bulundu. Fakat hastaların hastanede aldıkları ACE inhibitörü kullanım oranı KMN gelişmeyen gruba göre daha düşük bulundu.

Akut koroner sendromlu hastalarda beta blokerler ilk tedavi seçeneği olarak kullanılan ajanlardan biridir. Beta bloker ajanlarından biri olan metoprolol halen sıklıkla reçete edilmektedir. Bu nedenle bu ajanların KMN gelişimi üzerindeki etkilerini tanımlamak önemlidir (249). Akgüllü ve ark.'nın koroner anjitografi yapılan 247 hastada betabloker kullanımının KMN gelişimi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmasında KMN gelişimi ile metoprolol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (250). Yılmaz ve ark.'nın 2015 yılında koroner anjiyografi yapılan hastalarda karvedilol ve metoprololün KMN gelişimi üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada metoprolol grubunda KMN gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmış, metoprolole kıyasla karvedilolun KMN riskini azaltabileceği bildirilmiştir (251). Bizim çalışmamızda hastaların daha önce kullandıkları metoprolol kullanım oranı KMN gelişen hastalarda daha yüksek bulundu.

Koroner anjiografi ve PKG, KM'nin kullanıldığı diğer tüm girişimlere kıyasla daha fazla KMN'ye neden olmaktadır (213). Daha yüksek dozlarda KM, CIN oluşumu için bir risk faktörüdür. Khalfallah ve ark.'nın 550 STEMI tanılı ve PKG yapılan hastalarda KMN gelişimi üzerine yaptıkları çalışmada, işlem sırasında kullanılan KM miktarını KMN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (236). Çeşitli çalışmalar da, PKG uygulanan hastalarda yüksek doz KM ile KMN insidansı arasında pozitif bir korelasyon bildirmiştir (238,252). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde, KMN gelişen grupta, KM miktarı ortalaması 217,19±99,83 ml iken, KMN gelişmeyen grupta KM miktarı ortalaması 182,40±81,61 ml olarak saptandı. KMN gelişen grupta KM miktarı ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti ve işlem öncesi kullanılan KM miktarı KMN için risk faktörü olarak bulundu.

Çalışmamızda işlem öncesi hemoglobin ve GFH değerlerinin KMN tanılı hastalarda KMN olmayan gruba göre düşük olması istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca işlem öncesi GFH düzeyi, KMN için risk faktörü olarak bulundu. Mehran ve ark.'nın PKG yaptıkları 6773 hastayı dahil ettikleri çalışmada, GFR düzeylerine göre hastaları gruplandırmışlardır. GFR düzeyi düşüklüğünün KMN için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (253). Mironova ve ark. 1023 adet kronik koroner arter hastalığı olan hastada aneminin KMN riskini arttırdığını fakat istatiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir (254). Kaya ve ark.'nın 963 STEMI tanılı

ve PKG yapılan hastalarda KMN gelişimine etki eden faktörleri araştırdıkları çalışmada, GFR düzeyinin KMN gelişen hastalarda, KMN gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük, hemoglobin düzeyinin her iki grupta da benzer olduğu saptanmıştır (241).

Çalışmamızda başlangıçta infarkt arterin tam tıkalı olup olmamasının KMN gelişimine etkisini araştırmak için trombüs yüklerini ve trombüs sınıflamasını KMN gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırdık. İntrakoroner trombüs derecelendirmesi için TIMI Trombüs Grade skorlaması, en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen hastaları TIMI trombüs grade skoruna göre TIMI (0-4) ve TIMI (5) olmak üzere iki gruba ayırdık.

İnfarktla ilişkili arterin işlem öncesi yüksek trombüs yükü, STEMI olan hastalarda PKG'yi takiben işlem komplikasyonlarının bir habercisi olduğu düşünülmektedir (11). Literatür taramasına baktığımızda, TIMI trombüs grade skoru ile KMN ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Trombosit aktivasyonu, nefropati patofizyolojisi ve infarktla ilişkili arterlerde trombüs yükü ile ilişkilendirilmiştir (247). Sığırcı ve ark. 883 STEMI tanılı ve PKG yapılan hastalarda trombüs yükünün KMN gelişimi üzerine etkisini incelediği çalışmada, trombüs derecesi 4 ve üstü yüksek trombüs yükü, 4 altı ise düşük trombüs yükü olarak sınıflandırılmış ve hastaların %4'ünde yüksek trombüs yükü saptanmıştır. Yapılan analiz sonucunda yüksek trombüs yükünün KMN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (255). Çalışmamızda KMN gelişen ve gelişmeyen grupta trombüs yükü oranları ve TIMI (0-4) ve TIMI (5) sınıflaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında 0. saat, 24. saat ve 48. saat kreatinin değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Damarın tromboz ile tam tıkalı (TIMI 5) olması durumunun KMN gelişimi üzerine etkisinin olmadığını bulduk.

Çalışmamızda hastalar ayrıca düşük trombüs yükü TIMI (0-3) ve yüksek trombüs yükü TIMI (4-5) olarak iki gruba ayrıldı ve KMN gelişimi açısından değerlendirildi. Fakat KMN gelişimi ile düşük ve yüksek trombüs yüklerine göre yapılan sınıflandırma dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda yaş ortalamaları, VKİ ortalamaları, cinsiyet, HT, DM, PAH, geçmiş SVH, aile öyküsü ve sigara içme oranları TIMI (0-4) ve TIMI (5) gruplarında benzer saptandı. Emlek ve ark.'nın 139 STEMI tanılı ve PKG yapılan hastalarda trombüs yükü ile ilgili faktörleri incelediği çalışmada,trombüs derecesi (1-3) olanlar düşük trombüs yükü, trombüs derecesi (4-5) olanlar yüksek trombüs yükü olarak sınıflandırılmıştır. Düşük ve yüksek trombüs grupları arasında yaş ortalamaları, VKİ ortalamaları, cinsiyet, HT, DM, PAH ve sigara içme oranları benzer bulunmuştur (256).

Çalışmamızda işlem öncesi LEVF ortalaması TIMI (5) grubunda, TIMI (0-4) grubuna kıyasla daha düşük saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sığırcı ve ark. 883 STEMI tanılı ve PKG yapılan hastalarda trombüs yükünün KMN gelişimi üzerine etkisini incelediği çalışmada, düşük trombüs yüküne sahip olan hastalarla karşılaştırıldığında, çalışmamızla benzer olarak yüksek trombüs yüküne sahip hastaların LVEF'si daha düşük saptanmıştır (255).

Çalışmamızda işlem öncesi hemogram ve biyokimyasal parametrelerin TIMI Trombüs Grade skorlaması ile olası ilişkisini de inceledik. Hemoglobin, beyaz kan hücresi, lenfosit, nötrofil ve hematokrit ortalaması TIMI (0-4) ve TIMI (5) gruplarında benzer saptandı. TIMI (5) grubunda platelet sayısı ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti. Emlek ve ark.'nın 139 STEMI tanılı ve PKG yapılan hastalarda trombüs yükü ile ilgili faktörleri incelediği çalışmada, yüksek trombüs yüküne sahip grupta başvuru anındaki beyaz kan hücresi ve nötrofil sayıları daha yüksek, hemoglobin düzeyleri ise önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır. Platelet sayısı ise her iki grupta da benzer bulunmuştur (256). Sığırcı ve ark.'nın çalışmasında yüksek trombüs yüküne sahip grupta başvuru anındaki beyaz kan hücresi sayıları daha yüksek saptanmıştır (255).

Çalışmamızda TIMI (5) grubunda, TIMI (0-4) grubuna kıyasla işlem öncesi AST ve ALT ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı. İşlem öncesi kreatinin ve HDL düzeyleri ise literatürden farlı bir şekilde her iki grupta da benzer saptandı. Emlek ve ark.'nın çalışmasında, yüksek trombüs yüküne sahip grupta başvuru anındaki HDL düzeyleri daha düşük, serum kreatinin düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. LDL düzeyleri ise çalışmamızla uyumlu şekilde her iki grupta benzer saptanmıştır (256).

Sığırcı ve ark.'nın çalışmasında, yüksek trombüs yüküne sahip grupta başvuru anındaki HDL düzeyleri daha düşük, serum kreatinin düzeyleri ise daha yüksek saptanmıştır (255).

Trombüs bileşenlerinin koroner arter damarları arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir. Sol ön inen arterdeki (LAD) trombüs, trombositlerde daha yüksek olma eğilimindeyken, sağ koroner arterdeki (RCA) trombüs, eritrositleri içerme eğilimindedir. RCA'daki trombüs, yüksek trombüs yükü ile sonuçlanır (257). Emlek ve ark.'nın çalışmasında, bu bilgi ile uyumlu olarak LAD dışı damarlarda trombüs yükü daha fazla saptanmıştır (256). Çalışmamızda en fazla görülen arter LAD olmuştur. Ancak literatürden farklı olarak TIMI (0-4) ve TIMI (5) grupları arasında infarktüs ilişkili arter dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu.

Çalışmamızda TIMI (5) grubunda ST yükselmeli MI tanı oranı, TIMI (0-4) grubunda primer stent kullanım oranı, TIMI (5) grubunda PTCA+stent kullanım oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Costa ve ark.'nın 433 STEMI tanılı ve PKG yapılan hastalarda trombüs yükünü değerlendirdikleri çalışmada yüksek trombüsü olan hastaların daha uzun ve daha büyük çaplı stentlerle tedavi edildiği bildirilmiştir (258). Bizim çalışmamızda da TIMI (5) grubunda stent uzunluğu ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Kullanılan stent çapı ortalaması ise literatürden farklı olarak her iki grupta da benzer bulundu.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızın ana kısıtlılığı kesitsel ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Dahil edilen hastaların randomize seçilmemesi ve örneklemin küçük olması bu çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. Çalışmamıza dahil edilen her hasta eşit miktarda kontrast maddeye maruz kalmamıştır. Bu teknik olarak ayarlanması mümkün olmayacak bir durumdur. Çalışmada kabul edilen KMN tanımı gereği 48.-72. saat sonundaki kreatin değerleri baz alınmış olsa da, 72. saatten sonra da KMN gelişebileceği olasılığı nedeniyle gerçekte olduğundan daha düşük oranda KMN tespit etmiş olabiliriz.

# 6. SONUÇ

Çalışmamızda, hastanemize AMI ile başvuran ve yatışı yapılarak PKG uygulanan hastaların %15,2'sinde KMN geliştiği bulundu. Acil PKG uygulanan AMI hastalarda KMN gelişimi açısından; hastanın yaşı, daha öncesinde ACE inhibitörü ve metoprolol ajan kullanımı, işlem öncesi bazal GFH düşüklüğü, hemoglobin düşüklüğü ve kontrast madde miktarı anlamlı bulundu. İşlem öncesi bazal GFH ve kullanılan kontrast madde miktarının KMN gelişiminde bağımsız etkili faktörler olduğu bulundu.

Çalışmamızda hastanemize AMI ile başvuran ve yatışı yapılarak PKG uygulanan hastaların %31,9'unun infarktla ilişkili arterinin tromboz ile tam tıkalı olduğu bulundu. İnfarktla ilişkili arterin tam tıkalı olması ile KMN arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. İnfarktla ilişkili arterin tam tıkalı olması açısından; platelet, AST ve ALT yüksekliği anlamlı bulundu.

Literatürden edindiğimiz bilgiler dâhilinde daha önce TIMI trombüs grade skoru ile KMN ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle elde ettiğimiz bulgular ile KMN gelişebilecek hastaları belirlemenin KMN'e yönelik tedaviye erken başlamanın, hastalarda morbidite-mortalite oranını etkileyebileceğini, hastanede kalış süresini ve tedavi maliyetlerini azaltacağını düşünmekteyiz. Bu konu ile ilgili geniş hasta kohortunda yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 7. KAYNAKLAR


1. Özkan AA. Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji. Türk Kardiyol Dern Arş. 2013;41(1):1-3.

2. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(24):e44-e122.

3. Habeb M, Ağaç MT, Aliyev F, Pehlivanoğlu S, Ongen Z. Contrast media-induced nephropathy: clinical burden and current attempts for prevention. Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD= the Anatolian Journal of Cardiology. 2005;5(2):124-9.

4. Aspelin P, Aubry P, Fransson S-G, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. New England Journal of Medicine. 2003;348(6):491-9.

5. Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-induced nephropathy: from pathophysiology to preventive strategies. Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(2):247-55.

6. Quader MA, Sawmiller C, Sumpio BA. Contrast-induced nephropathy: review of incidence and pathophysiology. Annals of vascular surgery. 1998;12(6):612-20.

7. Shacham Y, Steinvil A, Arbel Y. Acute kidney injury among ST elevation myocardial infarction patients treated by primary percutaneous coronary intervention: a multifactorial entity. J Nephrol. 2016;29(2):169-74.

8. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents

in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(7):573-83.

9. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. Circulation. 2001;103(21):2550-4.

10. Marti D, Salido L, Mestre JL, et al. Impact of thrombus burden on procedural and mid-term outcomes after primary percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2016;27(3):169-75.

11. Cakici M, Cetin M, Balli M, Akturk E, Dogan A, Oylumlu M, et al. Predictors of thrombus burden and no-reflow of infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: importance of platelet indices. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2014;25(7):709-715.

12. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Tsigkas G, et al. Intrinsic platelet reactivity and thrombus burden in patients with ST-elevation myocardial infarction. Thromb Res. 2013;131(4):333-7.

13. Sahin I, Karabulut A, Avci II, et al. Contribution of platelets indices in the development of contrast-induced nephropathy. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(3):246-9.

14. Turgutalp K, Ozhan O, Akbay E, et al. Mean platelet volume and related factors in patients at different stages of diabetic nephropathy: a preliminary study. Clin Appl Thromb Hemost. 2014; 20(2):190-5.

15. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. Journal of experimental and clinical medicine. 2012;29(3s):101-6.

16. Thom T, Kannel W, Silbershatz H, D'Agostino R. Incidence, prevalence, and mortality of cardiovascular diseases in the United States. Hurst's The Heart 9th ed New York, NY: McGraw-Hill. 1998;3.

17. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. The New England journal of medicine. 1989;320(14):915-24.

18. Vallance P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. Oxford Text Book of Medicine 3rd ed Oxford, UK: Oxford Medical Publ. 1996;2:2295-300.

19. Pompilio G, Rossoni G, Alamanni F, Tartara P, Barajon I, Rumio C, et al. Comparison of endothelium-dependent vasoactivity of internal mammary arteries from hypertensive, hypercholesterolemic, and diabetic patients. The Annals of thoracic surgery. 2001;72(4):1290-7.

20. Barner HB. Remodeling of arterial conduits in coronary grafting. Ann Thorac Surg. 2002;73(4):1341-5.

21. Jeremy JY, Rowe D, Emsley AM, Newby AC. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells. Cardiovascular research. 1999;43(3):580-94.

22. Lu S, Zhu M, Wang D, Chen S, Zhang W, Dong H, et al. Inhibition of the proliferation of smooth muscle cells from human coronary bypass vessels by vasonatrin peptide. Physiological research. 2004;53:387-94.

23. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nature medicine. 2000;6(4):389-95.

24. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi, 3. Baskı, Tıp&Teknik Yayıncılık, Ankara. 1998.

25. Weiss L, Greep RO. Histologia. Histologia. 1982;1066-.

26. Fawcett DW, Bloom W. A textbook of histology: WB Saunders company; 1986.

27. Sternberg SS. Histology for pathologists. Serous membranes. 1992:499-514.

28. Fornieri C, Quaglino Jr D, Mori G. Role of the extracellular matrix in age-related modifications of the rat aorta. Ultrastructural, morphometric, and enzymatic evaluations. Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology. 1992;12(9):1008-16.

29. Guyton J, Lindsay K, Dao D. Comparison of aortic intima and inner media in young adult versus aging rats. Stereology in a polarized system. The American journal of pathology. 1983;111(2):234.

30. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. Physiological reviews. 1993;73(2):413-67.

31. Barry M, Foulon P, Touati G, Ledoux B, Sevestre H, Carmi D, et al. Comparative histological and biometric study of the coronary, radial and left internal thoracic arteries. Surgical and Radiologic Anatomy. 2003;25(3):284-9.

32. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis—an update. New England journal of medicine. 1986;314(8):488-500.

33. Schwartz SM, deBlois D, O'Brien ER. The intima: soil for atherosclerosis and restenosis. Circulation research. 1995;77(3):445-65.

34. Sterpetti AV, Cucina A, Randone B, Palumbo R, Stipa F, Proietti P, et al. Growth factor production by arterial and vein grafts: relevance to coronary artery bypass grafting. Surgery. 1996;120(3):460-7.

35. Kubota K, Okazaki J, Louie O, Kent KC, Liu B. TGF-β stimulates collagen (I) in vascular smooth muscle cells via a short element in the proximal collagen promoter. Journal of Surgical Research. 2003;109(1):43-50.

36. Dattilo JB, Lust RM, Dattilo MPM, Parker FM, Meadows Jr WM, Sun YS, et al. The temporal expression of transforming growth factor-β1in early aortocoronary vein grafts. Journal of Surgical Research. 1997;69(2):349-53.

37. Sims F. Discontinuities in the internal elastic lamina: a comparison of coronary and internal mammary arteries. Artery. 1985;13(3):127-43.

38. van Son JA, Smedts F, Vincent JG, van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1990;99(4):703-7.

39. van Son JA, Smedts F, de Wilde PC, Pijls NH, Wong-Alcala L, Kubat K, et al. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. The Annals of thoracic surgery. 1993;55(1):106-13.

40. Cizek SM, Bedri S, Talusan P, Silva N, Lee H, Stone JR. Risk factors for atherosclerosis and the development of preatherosclerotic intimal hyperplasia. Cardiovascular Pathology. 2007;16(6):344-50.

41. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circulation research. 2014;114(12):1852-66.

42. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. Circulation research. 2016;118(4):535-46.

43. Kitta Y, Obata J-e, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome

in patients with coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(4):323-30.

44. Tetik Ss, Tanriverdi B. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. Marmara Pharmaceutical Journal. 2017;21(1):1-9.

45. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. Journal of the American College of cardiology. 2006;47(8S):C7-C12.

46. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Global Cardiology Science and Practice. 2014;2014(3):43.

47. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. Heart disease: A text book of cardinovascular medicine. 2001:55-69.

48. Cybulsky MI, Cheong C, Robbins CS. Macrophages and dendritic cells: partners in atherogenesis. Circulation research. 2016;118(4):637-52.

49. Gimbrone Jr MA, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. Circulation research. 2016;118(4):620-36.

50. Kzhyshkowska J, Neyen C, Gordon S. Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis. Immunobiology. 2012;217(5):492-502.

51. Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. BMH Medical Journal-ISSN 2348–392X. 2018;5(2):63-.

52. Davies MJ, Woolf N, Rowles P, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. Heart. 1988;60(6):459-64.

53. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. The Lancet. 1999;353:s5-s9.

54. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. Circulation. 1998;97(23):2307-15.

55. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993;362(6423):801-9.

56. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull Jr W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions

of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995;92(5):1355-74.

57. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2010;30(12):2311-6.

58. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli L, Violi F. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque: effect of vitamin E supplementation. Circulation. 2000;101(11):1249-54.

59. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. The Journal of clinical investigation. 2002;110(7):905-11.

60. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. Jama. 2016;316(12):1289-97.

61. Castelli WP. Cardiovascular disease and multifactorial risk: challenge of the 1980s. American heart journal. 1983;106(5):1191-200.

62. Investigators A-H. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. New England Journal of Medicine. 2011;365(24):2255-67.

63. Dawber TR, Meadors GF, Moore Jr FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. American Journal of Public Health and the Nations Health. 1951;41(3):279-86.

64. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1· 25 million people. The Lancet. 2014;383(9932):1899-911.

65. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel J-P, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. The Lancet. 2000;355(9207):865-72.

66. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. Journal of the American college of cardiology. 2004;43(10):1731-7.

67. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1997;17(10):2167-76.

68. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, Ueno T, Imaizumi T. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. Circulation. 1996;94(12):3109-14.

69. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. American heart journal. 1987;113(4):1006-10.

70. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds L-J. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration. Circulation. 2002;106(8):905-8.

71. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Münzel T, Just Hr, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL. Circulation. 1996;93(7):1346-53.

72. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. Biochemical and biophysical research communications. 1997;236(2):289-93.

73. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 1999;100(10):1134-46.

74. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group I: epidemiology. Circulation. 2002;105(18):e132-e7.

75. Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2018;25(1):27-39.

76. Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: historical perspectives. Heart views: the official journal of the Gulf Heart Association. 2017;18(3):109.

77. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(16):1736-43.

78. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. Nature reviews Drug discovery. 2006;5(5):425-39.

79. Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. Canadian Journal of Cardiology. 2015;31(2):177-83.

80. Faeh D, Chiolero A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it? Swiss medical weekly. 2006;136(47-48):745-56.

81. Scanu AM. Lipoprotein (a): its inheritance and molecular basis of its atherothrombotic role. Molecular and cellular biochemistry. 1992;113(2):127-31.

82. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromesThe Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal.

83. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. European heart journal. 2013;34(39):3028-34.

84. Onat A, Kaya A, SIMSEK T, Simsek B, Tusun E, Karadeniz Y, et al. Twenty-five years of the TARF study: The 2015 survey, and temporal trends in mortality and loss to follow-up. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives Of The Turkish Society Of Cardiology. 2016;44(5).

85. Thadani U. Management of stable angina–current guidelines: a critical appraisal. Cardiovascular drugs and therapy. 2016;30(4):419-26.

86. Kárpáti P. New data in the diagnosis and treatment of stable angina pectoris. Orvosi Hetilap. 2006;147(20):917-23.

87. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MM, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. Bmj. 2012;344.

88. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205.

89. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. Bmj. 2010;341.

90. Guedeney P, Collet J-P. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: what is new and why? insight from the 2020 european society of cardiology guidelines. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(11):3474.

91. Daly CA, De Stavola B, Sendon JLL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, et al. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. Bmj. 2006;332(7536):262-7.

92. Smedsrud MK, Sarvari S, Haugaa KH, Gjesdal O, Ørn S, Aaberge L, et al. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(12):1086-93.

93. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. European heart journal. 2018;39(35):3322-30.

94. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(25):2816-21.

95. Gueret P, Deux J-F, Bonello L, Sarran A, Tron C, Christiaens L, et al. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). The American journal of cardiology. 2013;111(4):471-8.

96. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Giornale italiano di cardiologia (2006). 2019;20(7-8 Suppl 1):1S-61S.

97. Escaned J, Echavarría-Pinto M, Garcia-Garcia HM, Van De Hoef TP, De Vries T, Kaul P, et al. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). Cardiovascular interventions. 2015;8(6):824-33.

98. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European heart journal. 2019;40(3):237-69.

99. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). 2015;46(4):903-75.

100. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. European heart journal. 2010;31(18):2197-204.

101. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? European heart journal: acute cardiovascular care. 2018;7(6):553-60.

102. Mair J, Lindahl B, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, et al. What to do when you question cardiac troponin values. European heart journal: acute cardiovascular care. 2018;7(6):577-86.

103. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman B, Vasileva EY. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. Nature Reviews Cardiology. 2012;9(11):620-33.

104. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Infarction JEAAWTFftRoM. Universal definition of myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(22):2173-95.

105. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, et al. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: the academic research consortium-2 consensus document. European heart journal. 2018;39(23):2192-207.

106. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y-h, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. Jama. 1999;281(10):921-6.

107. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2012;32(9):2045-51.

108. Angelini G, Flego D, Vinci R, Pedicino D, Trotta F, Ruggio A, et al. Matrix metalloproteinase-9 might affect adaptive immunity in non-ST segment elevation

acute coronary syndromes by increasing CD31 cleavage on CD4+ T-cells. European heart journal. 2018;39(13):1089-97.

109. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, Wight TN, et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2002;22(10):1642-8.

110. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke A, Bocciarelli M, Specchia G, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. Heart. 1999;82(3):269-72.

111. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. The lancet. 2004;364(9438):937-52.

112. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. International journal of preventive medicine. 2014;5(8):927.

113. Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. Genetics in medicine. 2003;5(4):269-85.

114. Yadav P, Joseph D, Joshi P, Sakhi P, Jha R, Gupta J. Clinical profile & risk factors in acute coronary syndrome. National journal of community medicine. 2010;1(02):150-2.

115. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, et al. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. Endotext [Internet]. 2019.

116. Paffen E, DeMaat MP. C-reactive protein in atherosclerosis: a causal factor? Cardiovascular research. 2006;71(1):30-9.

117. Betriu A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina: outcome according to clinical presentation. Journal of the American College of Cardiology. 1992;19(7):1659-63.

118. 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. Revista espanola de cardiologia (English ed). 2015;68(12):1125.

119. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77.

120. 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). European heart journal. 2018;39(2):119-77.

121. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. European heart journal. 2012;33(18):2252-7.

122. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2012;60(16):1581-98.

123. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. European heart journal. 2014;35(9):552-6.

124. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. The American journal of medicine. 2012;125(12):1205-13. e1.

125. Olatidoye AG, Wu AH, Feng Y-J, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. The American journal of cardiology. 1998;81(12):1405-10.

126. Heidenreich PA, Alloggiamento T, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA, Melsop K. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2001;38(2):478-85.

127. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. New England Journal of Medicine. 2000;343(16):1139-47.

128. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, Dengler T, Katus H, Kübler W. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. Heart. 2002;87(6):520-4.

129. Fox K, Achenbach S, Bax J, Cosyns B, Delgado V, Dweck MR, et al. Multimodality imaging in cardiology: a statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the European Association of Cardiovascular Imaging. European heart journal. 2019;40(6):553-8.

130. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress-echocardiography or exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. The American journal of cardiology. 2011;107(2):161-7.

131. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(8):880-92.

132. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. PloS one. 2009;4(11):e7947.

133. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. European Journal of Echocardiography. 2011;12(3):167-205.

134. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Heart. 2007;93(2):177-82.

135. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. Jama. 2000;284(7):835-42.

136. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. New England Journal of Medicine. 2000;342(16):1163-70.

137. Collins R, Peto R, Flather M, Parish S, Sleight P, Conway M, et al. ISIS-4-A randomised factorial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and

intravenous magnesium sulphate in 58.050 patient with suspected acute myocardial-infarction. Lancet. 1995;345(8951):669-85.

138. 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.

139. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. EuroIntervention. 2014;10(1):31-7.

140. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann F-J, Siontis KC, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. European heart journal. 2011;32(1):32-40.

141. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong Y-H, Kozinski M, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2013;158(4):261-70.

142. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, et al. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Heart. 2009;95(10):807-12.

143. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late PercutaneouS coronary Intervention triAl in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial). European heart journal. 2012;33(16):2035-43.

144. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(14):1416-24.

145. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of

individual patient data. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(22):2435-45.

146. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;122(17):1756-76.

147. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-367.

148. Group I-C. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Journal of the American College of Cardiology. 1988;12(6SA):A3-A13.

149. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. Eur Heart J. 2011;32(23):2922-32.

150. Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. Thrombosis and haemostasis. 2001;86(07):222-32.

151. Hollopeter G, Jantzen H-M, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. Nature. 2001;409(6817):202-7.

152. Storey RF, Newby LJ, Heptinstall S. Effects of P2Y 1 and P2Y 12 receptor antagonists on platelet aggregation induced by different agonists in human whole blood. Platelets. 2001;12(7):443-7.

153. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The New England journal of medicine. 2001;345(7):494-502.

154. Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. European heart journal. 2011;32(23):2989-97.

155. Zeymer U, Arntz H-R, Mark B, Fichtlscherer S, Werner G, Schöller R, et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute

myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. Clinical Research in Cardiology. 2012;101(4):305-12.

156. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. The Lancet. 2010;376(9748):1233-43.

157. Dörler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, et al. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. European heart journal. 2011;32(23):2954-61.

158. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading-and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. Circulation. 2007;116(25):2923-32.

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

160. Capranzano P, Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Prasugrel in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2009;7(4):361-9.

161. Van Giezen J, Nilsson L, Berntsson P, Wissing BM, Giordanetto F, Tomlinson W, et al. Ticagrelor binds to human P2Y12 independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. Journal of thrombosis and haemostasis. 2009;7(9):1556-65.

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

163. Schulman SP. Antiplatelet therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Jama. 2004;292(15):1875-82.

164. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, Tcheng JE, Casterella PJ, Moliterno DJ, et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the

GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study. Circulation. 2001;103(21):2572-8.

165. ten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, Heestermans T, van Werkum JW, Mosterd A, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. J Am Coll Cardiol. 2010;55(22):2446-55.

166. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. New England Journal of Medicine. 2008;358(21):2205-17.

167. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. The American journal of cardiology. 2011;108(9):1244-51.

168. Björk I, Lindahl U. Mechanism of the anticoagulant action of heparin. Mol Cell Biochem. 1982;48(3):161-82.

169. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. European heart journal. 2002;23(1):41-9.

170. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, De Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. Circulation. 1993;88(5):2045-8.

171. Telford A, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. The Lancet. 1981;317(8232):1225-8.

172. Villareal RP, Kim P, Ferguson JJ, 3rd, Wilson JM. Unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: perspectives on combination therapy. Texas Heart Institute journal. 2001;28(4):276-87.

173. Serneri GN, Gensini G, Poggesi L, Trotta F, Modesti P, Boddi M, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. The Lancet. 1990;335(8690):615-8.

174. Holdright D, Patel D, Cunningham D, Thomas R, Hubbard W, Hendry G, et al. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. J Am Coll Cardiol. 1994;24(1):39-45.

175. Cohen M, Adams PC, Hawkins L, Bach M, Fuster V. Usefulness of antithrombotic therapy in resting angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction (a pilot study from the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Study Group). The American journal of cardiology. 1990;66(19):1287-92.

176. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis. Jama. 1996;276(10):811-5.

177. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):110s-2s.

178. Choay J, Petitou M, Lormeau J-C, Sinay P, Casu B, Gatti G. Structure-activity relationship in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti-factor Xa activity. Biochemical and biophysical research communications. 1983;116(2):492-9.

179. Handeland GF, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen KE. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. European journal of clinical pharmacology. 1990;39(2):107-12.

180. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. The New England journal of medicine. 1997;337(10):688-98.

181. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. The Lancet. 2011;378(9792):693-703.

182. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2012;344.

183. Collet J-P, Huber K, Cohen M, Zeymer U, Goldstein P, Pollack Jr C, et al. A direct comparison of intravenous enoxaparin with unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention (from the ATOLL trial). The American journal of cardiology. 2013;112(9):1367-72.

184. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Agnelli G, Bachmann F, Baigent C, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. European heart journal. 2007;28(7):880-913.

185. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. Jama. 2003;289(7):853-63.

186. Donat F, Duret JP, Santoni A, Cariou R, Necciari J, Magnani H, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. Clinical pharmacokinetics. 2002;41(2):1-9.

187. Lieu C, Shi J, Donat F, Van Horn R, Brian W, Newton J, et al. Fondaparinux sodium is not metabolised in mammalian liver fractions and does not inhibit cytochrome P450-mediated metabolism of concomitant drugs. Clinical pharmacokinetics. 2002;41(2):19-26.

188. Chin CT, Wang TY, Anstrom KJ, Zhu B, Maa J-F, Messenger JC, et al. Treatment with adenosine diphosphate receptor inhibitors—longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome (TRANSLATE-ACS) study design: expanding the paradigm of longitudinal observational research. American heart journal. 2011;162(5):844-51.

189. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39(3):213-60.

190. Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it “ok” to discontinue? Current cardiology reviews. 2012;8(1):77-84.

191. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366(9497):1622-32.

192. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. New England Journal of Medicine. 2003;349(20):1893-906.

193. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2001;15(1):79-87.

194. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. European heart journal. 2016;37(39):2999-3058.

195. Henriques J, Zijlstra F, Ottervanger J, De Boer M-J, Van'T Hof A, Hoorntje J, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. European heart journal. 2002;23(14):1112-7.

196. White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Escobar AE, Karsan A, Shaw D, et al. Coronary thrombi increase PTCA risk: angioscopy as a clinical tool. Circulation. 1996;93(2):253-8.

197. Singh M, Berger PB, Ting HH, Rihal CS, Wilson SH, Lennon RJ, et al. Influence of coronary thrombus on outcome of percutaneous coronary angioplasty in the current era (the Mayo Clinic experience). The American journal of cardiology. 2001;88(10):1091-6.

198. Yip H-K, Chen M-C, Chang H-W, Hang C-L, Hsieh Y-K, Fang C-Y, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. Chest. 2002;122(4):1322-32.

199. Iijima R, Shinji H, Ikeda N, Itaya H, Makino K, Funatsu A, et al. Comparison of coronary arterial finding by intravascular ultrasound in patients with “transient no-reflow” versus “reflow” during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome. The American journal of cardiology. 2006;97(1):29-33.

200. Fukuda D, Tanaka A, Shimada K, Nishida Y, Kawarabayashi T, Yoshikawa J. Predicting angiographic distal embolization following percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. The American journal of cardiology. 2003;91(4):403-7.

201. Tenaglia AN, Fortin DF, Califf RM, Frid DJ, Nelson CL, Gardner L, et al. Predicting the risk of abrupt vessel closure after angioplasty in an individual patient. Journal of the American College of Cardiology. 1994;24(4):1004-11.

202. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. European heart journal. 2008;29(24):2989-3001.

203. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, et al. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48(2):244-52.

204. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. European heart journal. 2008;29(24):3002-10.

205. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefevre T, Kaltoft A, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. European heart journal. 2009;30(18):2193-203.

206. Niccoli G, Spaziani C, Marino M, Pontecorvo ML, Cosentino N, Bacà M, et al. Effect of chronic aspirin therapy on angiographic thrombotic burden in patients admitted for a first ST-elevation myocardial infarction. The American journal of cardiology. 2010;105(5):587-91.

207. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. The New England journal of medicine. 1985;312(14):932-6.

208. Tanboga IH, Topcu S, Aksakal E, Kalkan K, Sevimli S, Acikel M. Determinants of angiographic thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2014;20(7):716-22.

209. Sianos G, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. Journal of invasive cardiology. 2011;22(10).

210. Tungsubutra W, Towashiraporn K, Tresukosol D, Chotinaiwattrakul C, Phankingthongkum R, Wongpraparut N, et al. One-year clinical outcomes of ST segment elevation myocardial infarction patients treated with emergent percutaneous coronary intervention: the impact of thrombus burden. J Med Assoc Thai. 2014;97(suppl 3):S139-S46.

211. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. The American journal of cardiology. 2006;98(6):5-13.

212. Meschi M, Detrenis S, Musini S, Strada E, Savazzi G. Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium–induced nephropathy. Critical care medicine. 2006;34(8):2060-8.

213. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. American Journal of Kidney Diseases. 2002;39(5):930-6.

214. Cronin RE. Southwestern Internal Medicine Conference: renal failure following radiologic procedures. The American journal of the medical sciences. 1989;298(5):342-56.

215. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. The American journal of cardiology. 2004;93(12):1515-9.

216. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. Radiology. 1997;204(2):297-312.

217. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. The American journal of medicine. 1997;103(5):368-75.

218. Persson PB. Contrast-induced nephropathy. European radiology. 2005;15 Suppl 4:D65-9.

219. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(7):1393-9.

220. Liistro F, Falsini G, Bolognese L. The clinical burden of contrast media-induced nephropathy. Italian Heart Journal: Official Journal of the Italian Federation of Cardiology. 2003;4(10):668-76.

221. Gupta RK, Bang TJ, editors. Prevention of contrast-induced nephropathy (CIN) in interventional radiology practice. Seminars in interventional radiology; 2010: © Thieme Medical Publishers.

222. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. Chest. 1998;114(6):1570-4.

223. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2017;389(10076):1312-22.

224. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnülle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. The Lancet. 2003;362(9384):598-603.

225. Han Y, Zhu G, Han L, Hou F, Huang W, Liu H, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(1):62-70.

226. Huber W, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Schweigart U, Jeschke B, et al. Effect of theophylline on contrast material–induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. Radiology. 2002;223(3):772-9.

227. Veverka A, Nuzum DS, Jolly JL. Nebivolol: a third-generation β-adrenergic blocker. Annals of Pharmacotherapy. 2006;40(7-8):1353-60.

228. Avci E, Yeşil M, Bayata S, Postaci N, Arikan E, Cirit M. The role of nebivolol in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction. Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology. 2011;11(7):613-7.

229. Günebakmaz O, Kaya MG, Koc F, Akpek M, Kasapkara A, Inanc MT, et al. Does nebivolol prevent contrast-induced nephropathy in humans? Clinical cardiology. 2012;35(4):250-4.

230. Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schäffner T, Pavenstädt H, Schollmeyer P. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. 1998;13(2):358-62.

231. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. The New England journal of medicine. 2003;349(14):1333-40.

232. Thomsen H, Morcos S. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. The British journal of radiology. 2003;76(908):513-8.

233. Habeb M, Ağaç MT, Aliyev F, Pehlivanoğlu S, Ongen Z. [Contrast media-induced nephropathy: clinical burden and current attempts for prevention]. Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD = the Anatolian journal of cardiology. 2005;5(2):124-9.

234. Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies. Crit Care Nurse. 2013 Feb;33(1):37-46.

235. Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, Karakoyun S, Artaç İ, İliş D, et al. The C-reactive protein to albumin ratio predicts acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Heart, Lung and Circulation. 2019; 28(11):1638-1645.

236. Khalfallah M, Allaithy A, Maria DA. Incidence, Predictors and Outcomes of Contrast Induced Nephropathy in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. Global Heart. 2021;16(1).

237. Satılmış S, Karabulut A. ST Elevasyonlu Olmayan Miyokard Enfarktüslü Hastalarda Kontrast Nedenli Nefropati Gelişimini Öngörmede C-Reaktif Protein/Albümin Oranının Değeri. anjiyoloji. 2020;71(4):366-371.

238. Narula A, Mehran R, Weisz G, Dangas GD, Yu J, Généreux P, Nikolsky E, Brener SJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Clark AE, Fahy M, Xu K, Brodie BR, Stone GW. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy. Eur Heart J. 2014 Jun 14;35(23):1533-40.

239. Evola S, Lunetta M, Macaione F, Fonte G, Milana G, Corrado E, Bonura F, Novo G, Hoffmann E, Novo S. Risk factors for contrast induced nephropathy: a study among Italian patients. Indian Heart J. 2012 Sep-Oct;64(5):484-91.

240. Hamdy Elkholy MON, Shehata H, Abu Arab T. CHA2DS2 -VASc score as a predictor for contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. European Heart Journal. 2021;42(1).

241. Kaya A, Karataş A, Kaya Y, Düğeroğlu H, Dereli S, Bayramoğlu A. A new and simple risk predictor of contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: TIMI risk index. Cardiology Research and Practice, 2018.

242. He H, Chen XR, Chen YQ, Niu TS, Liao YM. Prevalence and predictors of contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI): A meta-analysis. Journal of Interventional Cardiology, 2019.

243. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2002;105(19):2259-64.

244. Gohbara M, Hayakawa A, Akazawa Y, Furihata S, Kondo A, Fukushima Y, et al. Association Between Acidosis Soon After Reperfusion and Contrast-Induced Nephropathy in Patients With a First-Time ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Journal of the American Heart Association. 2017;6(8):e006380.

245. Yaşar E. Predictive Value Of C-Reactive Protein/Albumin Ratio In The Development Of Contrastinduced Nephropathy In Patients With Acute Ischemic Stroke Treated Percutaneously . İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi. 2022;10(1):130-139 .

246. MCirit, O Toprak, M Yesil et al. "Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy," Nephron—Clinical Practice. 2006;104(1):c20–c27.

247. Umruddin Z, Moe K, Superdock K. ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrast-induced nephropathy. Journal of nephrology. 2012;25(5):776-781.

248. Rim MY, Ro H, Kang WC, Kim AJ, Park H, Chang JH, et al. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury: a propensity-matched study. American Journal of Kidney Diseases. 2012;60(4):576-582.

249. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbiocchi F, Bartorelli AL. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast induced nephropathy and mortality. Ann Intern Med. 2009;150:170–177.

250. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. Kidney international. 2005;67(2):706-713.

251. Mironova OI, Deev AD, Lakotka PG, Fomin VV. [Anemia as a risk factor of contrastassociated acute kidney injury]. Ter Arkh. 2020;92(12):48-52.

252. Sigirci, S., Keskin, K., Yildiz, S. S., Cetinkal, G., Gurdal, A., Kilci, H., ... & Kilickesmez, K. O. (2019). Can thrombus burden predict contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction?. Angiology, 70(7), 642-648.

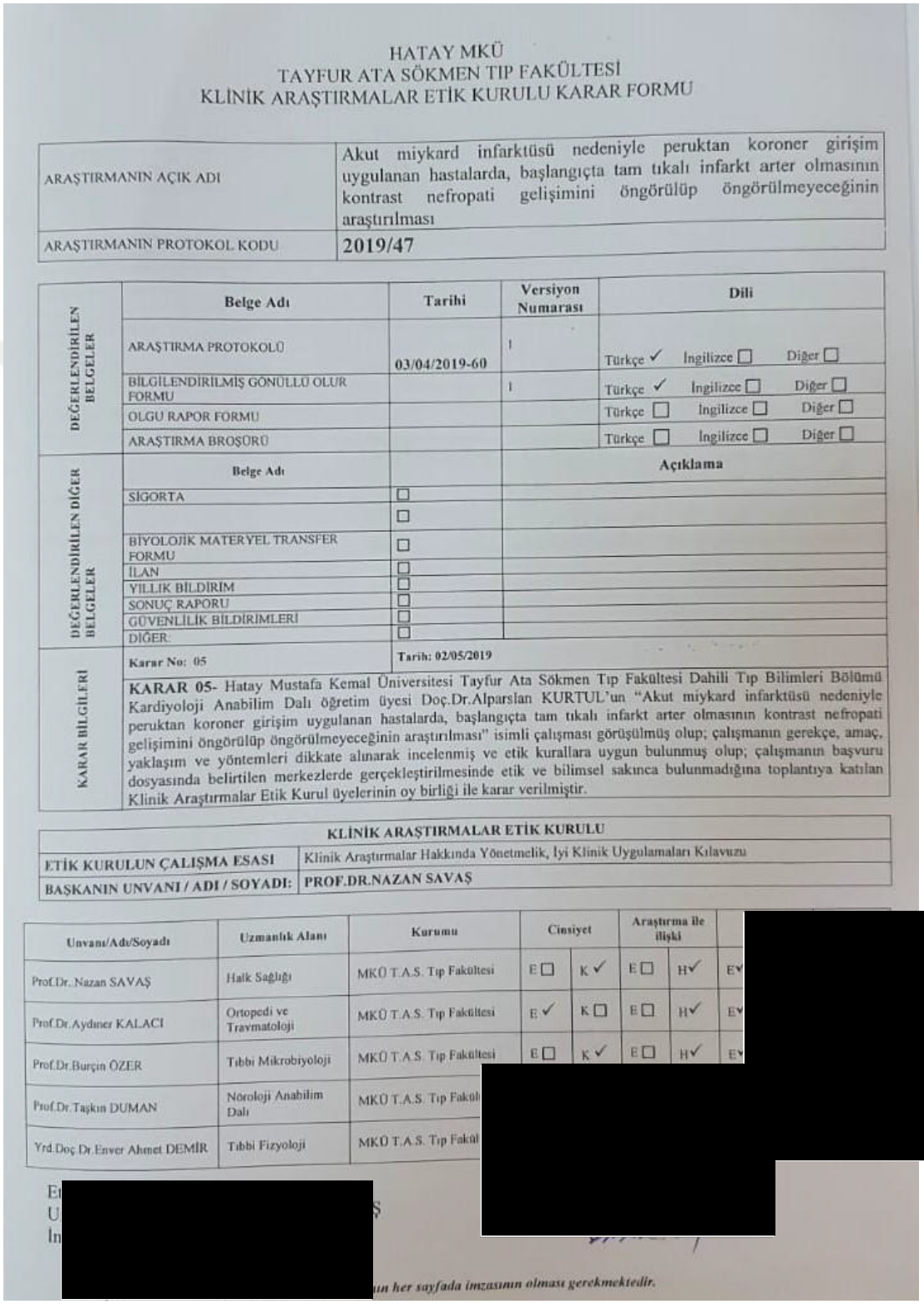
253. Emlek N, Duman H, Ögütveren MM, Ergül E, Koç H, Durak H, et al. The relationship between intracoronary thrombus burden and atherogenic index in patients with ST-elevation myocardial infarction. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2022;26(19):7229-7235.

254. Ren H, Zheng Y, Hu X, Yang Y, Zhang Y, Sun Y, et al. High thrombus burden: a review of mechanisms and treatments. Int J Clin Exp Med. 2019;12(11):13068-13078.

255. Costa RA, Abizaid A, Lotan C. Impact of thrombus burden on outcomes after standard versus mesh-covered stents in acute myocardial infarction (from the MGuard for acute ST elevation reperfusion trial). American Journal of Cardiology. 2015;115:161-166

# 8. EKLER

## Ek-1. Etik Kurul İzin Belgesi



HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|---|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Akut miykard infarktüsü nedeniyle peruktan koroner girişim uygulanan hastalarda, başlangıçta tam tıkalı infarkt arter olmasının kontrast nefropati gelişimini öngörülüp öngörülmeyeceğinin araştırılması |
| ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2019/47 |

| | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili |
|---|---|---|---|---|
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 03/04/2019-60 | 1 | Türkçe ✓ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | 1 | Türkçe ✓ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |

| | Belge Adı | | Açıklama |
|---|---|---|---|
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | SİGORTA | ☐ | |
| | | ☐ | |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | ☐ | |
| | İLAN | ☐ | |
| | YILLIK BİLDİRİM | ☐ | |
| | SONUÇ RAPORU | ☐ | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | ☐ | |
| | DİĞER: | ☐ | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 05 | Tarih: 02/05/2019 | |

**KARAR 05-** Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Alparslan KURTUL'un "Akut miykard infarktüsü nedeniyle peruktan koroner girişim uygulanan hastalarda, başlangıçta tam tıkalı infarkt arter olmasının kontrast nefropati gelişimini öngörülüp öngörülmeyeceğinin araştırılması" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|---|---|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | PROF.DR.NAZAN SAVAŞ |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof.Dr..Nazan SAVAŞ | Halk Sağlığı | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi | E ☐ | K ✓ | E ☐ | H ✓ | E✓ |
| Prof.Dr.Aydıner KALACI | Ortopedi ve Travmatoloji | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi | E ✓ | K ☐ | E ☐ | H ✓ | E✓ |
| Prof.Dr.Burçin ÖZER | Tıbbi Mikrobiyoloji | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi | E ☐ | K ✓ | E ☐ | H ✓ | E✓ |
| Prof.Dr.Taşkın DUMAN | Nöroloji Anabilim Dalı | MKÜ T.A.S. Tıp Fakül | | | | | |
| Yrd.Doç.Dr.Enver Ahmet DEMİR | Tıbbi Fizyoloji | MKÜ T.A.S. Tıp Fakül | | | | | |

[redacted]

*...un her sayfada imzasının olması gerekmektedir.*

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|---|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Akut miykard infarktüsü nedeniyle peruktan koroner girişim uygulanan hastalarda, başlangıçta tam tıkalı infarkt arter olmasının kontrast nefropati gelişimini öngörülüp öngörülmeyeceğinin araştırılması |
| ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2019/47 |

| ETİK KURUL BİLGİLERİ | | |
|---|---|---|
| | ETİK KURULUN ADI | ~~MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK~~ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |
| | AÇIK ADRESİ: | MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY |
| | TELEFON | 0326 245 51 14 |
| | FAKS | 0326 245 51 14 |
| | E-POSTA | tipetik@gmail.com |

| BAŞVURU BİLGİLERİ | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Doç.Dr.Alparslan KURTUL | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Kardiyoloji Anabilim Dalı | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | HMKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ | FAZ 1 | ☐ | | |
| | | FAZ 2 | ☐ | | |
| | | FAZ 3 | ☐ | | |
| | | FAZ 4 | ☐ | | |
| | | Gözlemsel ilaç çalışması | ☐ | | |
| | | İlaç dışı klinik araştırma | ☐ | | |
| | | | | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ ☐ | ÇOK MERKEZLİ ☐ | ULUSAL ☐ | ULUSLAR ARASI ☐ |

[redacted]

Etik K
Unva
İmza

[redacted]

*...u her sayfada imzasının olması gerekmektedir.*

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|---|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Akut miykard infarktüsü nedeniyle peruktan koroner girişim uygulanan hastalarda, başlangıçta tam tıkalı infarkt arter olmasının kontrast nefropati gelişimini öngörülüp öngörülmeyeceğinin araştırılması |
| ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | **2019/47** |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Yrd.Doç.Dr.Neslihan PINAR | Tıbbi Farmakoloji | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi | E☐ | K✓ | E☐ | H✓ | E☐ | |
| Doç.Dr.Erhan YENGİL | Aile Hekimliği | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi | E✓ | K☐ | E☐ | H✓ | E☐ | |
| Av.Nefise Yeşil YILDIZ | Hukuk | MKÜ Hukuk Müşavirliği | E☐ | K✓ | E☐ | H✓ | E☐ | |
| Dr.Öğr.Üyesi Rana CAN | Sağlık Hizmetleri | MKÜ Sağlık Yüksekokulu | E☐ | K✓ | E☐ | H✓ | E✓ | |
| Gül Ayşe APAK | Öğretmen | Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu | E☐ | K✓ | E☐ | H✓ | E✓ | |
| İbrahim PARA | Bilgisayar | Esnaf | E✓ | K☐ | E☐ | H✓ | E✓ | |
| Hakan BORAZAN | Öğretmen | Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu | E✓ | K☐ | E☐ | H✓ | E✓ | |

*:Toplantıda Bulunma

[redacted]

[redacted]

Etik K
Unvar
İmza:

[redacted]

*sayfada imzasının olması gerekmektedir.*

## Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
**Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu**

| |
|---|
| Araştırmanın Konusu : Akut Miyokard İnfarktüsü Nedeniyle Perkütan Koroner Girişim Uygulanan Hastalarda, Başlangıçta Tam Tıkalı İnfarkt Arter Olmasının, Kontrast Nefropati Gelişimi ile ilişkisi |
| Araştırmanın Amacı : Akut Miyokard İnfarktüsü Nedeniyle Perkütan Koroner Girişim Uygulanan Hastalarda, Başlangıçta Tam Tıkalı İnfarkt Arter Olmasının, Kontrast Nefropati Gelişimini Öngörülüp Öngörülmeyeceğinin Araştırılması |
| Araştırmaya Katılma Süresi : 12 ay |
| Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı: 500 |

Olur Formu aşağıda belirtilen 7 (yedi) madde dikkate alınarak en fazla 200 kelimeyi geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

Sayın Gönüllü,

Yapmayı planladığımız çalışmanın amacı "Akut Miyokard İnfarktüsü Nedeniyle koroner anjiografi ve Koroner Girişim (balon/stent) Uygulanan Hastalarda, İnfarkt Damarının Başlangıçta Tam Tıkalı Olmasının, anjioda damarları görüntülemek için kullanılan opak maddeye bağlı gelişecek kontrast Nefropati denilen böbrek fonksiyon bozukluğu Gelişimini önceden Öngörülüp Öngörülmeyeceğinin Araştırılması "dir.

Kalp krizi geçirdiğiniz esnada size koroner anjiografi ve balon/stent uygulaması yapılırken kriz geçirdiğiniz damarın tam tıkalı olup olmamasının yatış süresince sizde doğal olarak gelişebilecek kontrasta bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu oluşumu ile ilgisi olup olmadığını araştıracağız. Bu bir deneysel uygulama değildir. Uygulama sırasında herhangi bir rahatsızlık ve risk söz konusu değildir. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkmanız veya çıkartılmanız halinde hastalığınız ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacağı güvencesini veriyoruz. Bu sizin için hiçbir ek risk veya maliyet gerektirmeyecek. Size tüm yatışınız süresince ve sonrasında rutin önerilen tedaviler dışında herhangi bir ilaç vs verilmeyecektir. Çalışmamız 12 ay sürecek, çalışma amaçlı kan veya idrar örneği alınması gibi ek tanısal işlemler yapılmayacaktır. Katılımcı sayısı 500 olarak planlanmıştır. Araştırmaya katılım gönüllüdür ve hastalar çalışmaya katılmayı istemedikleri takdirde hastaların tedavi sürecinde bir değişiklik olmayacak, takipleri aynı şekilde sürdürülecektir. Araştırmaya katılanlar istedikleri zaman araştırmadan çekilebileceklerdir. Araştırmacılar gereği halinde araştırmaya katılanları çalışma dışında bırakabilirler. Çalışmada kullanmak amacı ile elde edilen veriler yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacak ve çalışmaya katılan kişilerin kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Çalışmada uygulanan testler ve yapılan görüşmeler ile ilgili olarak katılımcılar ve katılımcıların sosyal güvenlik kurumları yük altına girmeyecektir.

Sağlayacağınız katkı için teşekkür eder, acil şifalar dilerim.

**Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.**

| | |
|---|---|
| GÖNÜLLÜ | |
| Adı Soyadı:<br>Adresi: | Telefon : (0 )<br>Faks : (0 )<br><br>İmza |
| Bilgi Verebilecek Kişi: | |
| VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için) | |

| | |
|---|---|
| Adı Soyadı:<br>Adresi:<br><br>Yakınlığı: | Telefon : (0 )<br>Faks : (0 )<br><br>İmza: |
| ARAŞTIRMACI | |
| Adı Soyadı:<br>Adresi: | Telefon : (0 )<br>Faks : (0 )<br><br>İmza |
| GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ: | |
| Adı Soyadı:<br>Adresi: | Telefon : (0 )<br>Faks : (0 )<br><br>İmza |
| TANIK: | |
| Adı Soyadı:<br>Görevi<br>Adresi: | Telefon : (0 )<br>Faks : (0 )<br><br>İmza |

NOT Bu belge dört örnek halinde hazırlanacak, birer örnek araştırmacı, gönüllü, tanık ve kurum tarafından saklanacaktır.

# 9. ÖZGEÇMİŞ

[redacted] yılında [redacted] doğdum. İlkokul ve ortaokul eğitimimi Dağyalankoz İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise eğitimimi Adıyaman Rekabet Kurumu Lisesi'nde aldım. Tıp fakültesi eğitimimi Çanakkale 18 Mart Üniversitesi'nde 2007-2013 yılları arasında tamamlayarak mezun oldum. Aralık 2017'de Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen buradaki görevime devam etmekteyim.