



**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT KORONER SENDROM İLE BAŞVURAN
HASTALARDA PERKUTAN KORONER GİRİŞİM
SONRASINDA KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ
GELİŞİMİ ÜZERİNE KARVEDİLOL VE METOPROLOL
TEDAVİLERİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Erkan UĞUZ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Alparslan KURTUL**

HATAY – 2022

**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT KORONER SENDROM İLE BAŞVURAN
HASTALARDA PERKUTAN KORONER GİRİŞİM
SONRASINDA KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ
GELİŞİMİ ÜZERİNE KARVEDİLOL VE METOPROLOL
TEDAVİLERİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Erkan UĞUZ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Alparslan KURTUL**

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

**AKUT KORONER SENDROM İLE BAŞVURAN HASTALARDA
PERKUTAN KORONER GİRİŞİM SONRASINDA KONTRAST
MADDE NEFROPATİSİ GELİŞİMİ ÜZERİNE KARVEDİLOL VE
METOPROLOL TEDAVİLERİNİN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Erkan UĞUZ

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
Ana Bilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....
Prof. Dr. Alparslan KURTUL
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Alparslan KURTUL
2. Prof. Dr. Ertuğrul OKUYAN
3. Doç. Dr. Fatih ŞEN

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
V.ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
VI. KISALTMALAR.....	vii
VII. TEŞEKKÜR	x
VIII. ÖZET.....	xi
IX. ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Ateroskleroz	4
2.1.1 Tanımı:.....	4
2.1.2 Patofizyolojisi:	4
2.1.3 Ateroskleroz Sınıflandırması	5
2.2 Koroner Arter Hastalığı.....	6
2.2.1 Tanımı:.....	6
2.2.2 Epidemiyoloji:	6
2.3 Kronik Koroner Sendromlar.....	7
2.4 Akut Koroner Sendrom	8
2.4.1 Tanımı:.....	8
2.4.2 Fizyopatoloji:	10
2.4.3 Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması	10
2.4.4 TANI.....	13
2.4.5 Akut Koroner Sendromların Tedavisi.....	23
2.5 Kontrast Madde Nefropatisi (Kmn).....	34
2.5.1 Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı ve Sınıflandırması.....	34
2.5.2 Epidemiyoloji.....	35
2.5.4 Fizyopatoloji	35
2.5.5 Kontrast Madde Nefropatisi Risk Faktörleri	36
2.5.6 Kontrast Madde Nefropatisinin Klinik Özellikleri	38
2.5.7 Kontrast Madde Nefropatisinin Önlenmesi	38
2.5.8 Kontrast Madde Nefropatisinin Tedavisi.....	40

3.GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1 Hasta Seçimi.....	41
3.1.1 Dışlama Kriterleri:	42
3.2. Verilerin Toplanması.....	43
3.3. Veri Toplama Araçları.....	43
3.4 Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı.....	45
3.5 Kullanılan Kontrast Madde ve Koroner Anjiyografi işleminin Özellikleri ..	45
3.6. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64
EKLER.....	85

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. tÜçüncü Evrensel Miyokart Enfarktüsü Tanımı	8
Tablo 2. Miyokard Enfarktüsünün Evrensel Sınıflaması	9
Tablo 3. Braunwald USAP Sınıflaması	13
Tablo 4. Kanada Kardiyovasküler Cemiyetinin Anjina Sınıflması	15
Tablo 5. Akut Koroner Sendrom Risk Faktörleri.....	15
Tablo 6. Sgarbossa Kriterleri	19
Tablo 7. AKS Ayırıcı Tanıları	23
Tablo 8. NSTEMİ Ve USAP Hastaları İçin Risk Kriterleri	26
Tablo 9. Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları	28
Tablo 10. Temel Klinik Ve Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması	50
Tablo 11. Daha Önceden Kullandıkları İlaçlar Açısından Karşılaştırılması.....	51
Tablo 12. Hastanedeki Tedaviler Açısından Karşılaştırılması.....	51
Tablo 13. Her İki Gruptaki Hastaların İşlem Öncesi Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	51
Tablo 14. AKS Tipi Açısından Karşılaştırılması	52
Tablo 15. Yapılan Girişimsel İşlem Tipi Açısından Karşılaştırılması.....	52
Tablo 16. Anjiyografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması.....	52
Tablo 17. KMN Gelişimi Açısından Karşılaştırılması.....	52
Tablo 18. Genel Değişkenlerin KMN Gelişimi Açısından Karşılaştırılması.....	53
Tablo 19. İlaç Kullanımı Ve Tedavilerin KMN Gelişimi Açısından Karşılaştırılması	54
Tablo 20. KMN Gelişiminde Etkili Olabileceği Düşünülen Parametreler	54

V.ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Koroner Arterlerin Durumuna Göre Tip 1 Ve Tip 2 Miyokard İnfarktüsü Ayrımı	10
Şekil 2. Akut Koroner Sendrom Sınıflaması	11
Şekil 3. STEMI’de Tanı ve Reperfüzyon Tedavileri İçin Hedeflenen Süreler	25
Şekil 4. STEMI’da İskemi Süresine Göre Reperfüzyon Stratejileri	29
Şekil 5. Mehran ve Ark. Kontrast Nefropati Risk Skoru	37
Şekil 6.Çalışma Dizaynı.....	42
Şekil 7. KMN Gelişimi Üzerine Metoprolol Ve Karvedilol Kullanımlarının Karşılaştırılması	55

VI. KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACE-İ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADP	: Adenozin difosfat
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AP	: Anjina Pektoris
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
ASA	: Asetilsalisilik Asit
AST	: Aspartat Aminotransferaz.
AV	: Atrioventriküler
Ca	: Kalsiyum
CABG	: Koroner Arter Bypass Cerrahisi
CI	: Güvenlik Aralığı
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz Miyokardiyal Band İzoenzimi
CRP	: C-Reaktif Protein
cTn I	: Kardiyak Troponin I
cTn T	: Kardiyak Troponin T
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
EXP	: Beklenen

GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	: Gamma-Glutamiltransferaz
GIS	: Gastrointestinal Sistem
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HKMP	: Hipertrofik Kardiyomiyopati
hs-cTN	: Yüksek Duyarlıklılı Troponin
KAG	: Koroner Angiografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
KKS	: Kronik Koroner Sendromlar
KMN	: Kontrast Madde Nefropatisi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LAD	: Sol Ön İnen Koroner Arter
LBBB	: Sol Dal Bloğu
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LMCA	: Sol Ana Koroner Arter
LV	: Sol Ventrikül
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MI	: Miyokard İnfaktüsü
MRA	: Minarelokortikoid Reseptör Antagonisti
NAC	: N-Asetil Sistein
NO	: Nitrik Oksit
NSTEMİ	: ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
ORT	: Ortalama
PAI-I	: Plazminojen Aktivitör İnhibitör-I
PKG	: Perkütan Koroner Girişim

PPKG	: Primer Perkutan Koroner Girişim
PTCA	: Perkutan Tansluminal Koroner Angioplasti
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SS	: Standart Sapma
STEMİ	: ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
SVO	: Serebrovazyüler Olay
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
UFH	: Unfraksiyone Heparin
USAP	: Unstabil Anjina Pektoris (Anstabil Anjina)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

VII. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve bu çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Alparslan KURTUL'a, bütün asistanlık sürem boyunca eğitimimle yakından ilgilenen Doç. Dr. Onur KAYPAKLI'ya, bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Fatih YALÇIN, Doç. Dr. Fatih ŞEN, Doç. Dr. Oğuz AKKUŞ'a en içten teşekkürlerimi arz ederim.

Birlikte çalıştığım başta Arş. Gör. Dr. Ramazan YASDIBAŞ olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, intern doktor kardeşlerime, hemşire arkadaşlarıma, anjiyografi teknikerlerimize ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitim sürecimin her aşamasında hayat arkadaşım, eşim Ferhan Günsür UĞUZ'a bu zor çalışma dönemimde her zaman yanımda olduğu için, sevgili kızım Eyşe Miray'a dünyaya geleceğini duyduğum ilk andan itibaren bana verdiği mutluluk ve manevi güç için, canım annem Eyşe UĞUZ ve canım babam Rüştü UĞUZ'a tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyip beni bugünlere getirdikleri ve bu gururu yaşattıkları için teşekkür ederim.

Bu tezi küçüklüğümden itibaren kardiyoloji uzmanı olmamı isteyen canım dedem Mehmet ÇÖL'e ithaf ediyorum.

VIII. ÖZET

Amaç: Karvedilolün, kontrastla ilişkili nefropati (KMN) gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynayan inflamasyonu, vazokonstriksiyonu ve oksidatif stresi inhibe ettiği gösterilmiştir. Ancak, bildiğimiz kadarıyla, akut koroner sendrom (AKS) ortamında perkütan koroner girişim (PKG) sonrası karvedilolün KMN prevalansı üzerindeki potansiyel etkisini araştıran hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bu noktada, bu çalışma, karvedilol kullanımının KMN gelişimi ile ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçlamıştır.

Yöntem: Mayıs 2019 ile Nisan 2022 tarihleri arasında kurumumuzda AKS tanısıyla acil PKG yapılan 319 hasta (ortalama yaş, 59.19 ± 12.42 yıl; %77.7 erkek) prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Genel olarak, sırasıyla karvedilol ve metoprolol süksinat gruplarına 100 ve 219 hasta ayrıldı. Serum kreatinin seviyeleri işlem öncesi ve işlem sonrası 48-72 saat süreyle günlük olarak çalışıldı ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Daha sonra, veriler KMN oluşumuna göre gruplandı ve KMN oluşumuna yol açabilecek şüpheli etken faktörleri dışlamak için tek değişkenli analiz yapıldı. Karvedilol uygulaması (bağımsız değişken) ile KMN oluşumu (bağımlı değişken) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için, etkili olabilecek faktörler için ayar yapıldıktan sonra lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Toplam 46 (%14,4) hastada KMN saptandı. KMN prevalansı, karvedilol grubunda (%6,0) kontrol grubuna (%18,3; $p=0,003$) göre anlamlı derecede düşüktü. Lojistik regresyon analizi sonuçları gösterdi ki; karvedilol kullanımı (olasılık oranı [OR] 0.250, %95 güven aralığı [CI] 0.092-0.677, $p=0.006$), kontrast madde miktarı (OR 1.004, %95 CI 1.000-1.008, $p=0.031$), başvuru tahmini glomerüler filtrasyon hızı (OR 0.978, %95 CI 0.960-0.995, $p=0.014$) olarak belirlendi ve KMN gelişimi ile bağımsız olarak ilişkiliydi.

Sonuç: Hidrasyon tedavisine ve statin uygulamasına ek olarak karvedilol kullanımı, acil PKG uygulanan AKS hastalarında KMN'nin önlenmesi için umut verici bir yöntem gibi görünmektedir. Bu konuda çok merkezli ileri araştırmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kontrast madde nefropatisi, Akut koroner sendrom, Karvedilol, Metoprolol

IX. ABSTRACT

COMPARISON OF THE EFFECTS OF CARVEDILOL AND METOPROLOL TREATMENTS ON THE DEVELOPMENT OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS PRESENTING WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Aim: Carvedilol has been shown to inhibit inflammation, vasoconstriction and oxidative stress, which play important roles in the development and progression of contrast-induced nephropathy (CIN). However, to the best of our knowledge, no studies have investigated the potential effect of carvedilol on the prevalence of CIN after percutaneous coronary intervention (PCI) in the setting of acute coronary syndrome (ACS). Herein, this study aimed to determine whether carvedilol use is associated with the development of CIN.

Methods: Medical records of 319 patients (mean age, 59.19 ± 12.42 years; 77.7 % male) with ACS who underwent urgent PCI at our institution between May 2019 and April 2022 were included prospectively. Overall, 100 and 219 patients were assigned to the carvedilol and metoprolol succinate groups, respectively. Serum creatinine levels were examined preoperatively and 24–48 h postoperatively and compared between groups. Data were grouped according to the occurrence of CIN, and univariate analysis was conducted to exclude suspected influencing factors that led to CIN occurrence. Logistic regression analysis was performed, after adjusting for confounding factors, to assess the association between carvedilol administration (independent variable) and CIN occurrence (dependent variable).

Results: CIN was detected in 46 (14.4%) patients. The prevalence of CIN was significantly lower in the carvedilol group (6.0%) than in the control group (18.3%; $p=0.003$). Results of the logistic regression analysis revealed that carvedilol (odds ratio [OR] 0.250, 95% confidence interval [CI] 0.092-0.677, $p=0.006$), amount of contrast agent (OR 1.004, 95%CI 1.000-1.008, $p=0.031$), and admission estimated glomerular filtration rate (OR 0.978, 95%CI 0.960-0.995, $p=0.014$) were independently associated with the development of CIN.

Conclusion: The use of carvedilol, in addition to hydration therapy and statin administration appear to be a promising method for the prevention of CIN in patients with ACS undergoing urgent PCI. Further multicenter studies are required in this regard.

Keywords: Contrast-induced nephropathy, Acute coronary syndrome, Carvedilol, Metoprolol

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner Arter Hastalığı (KAH) ülkemiz ve dünya genelinde ölüm nedenlerinin en önde gelen sebeplerinden biridir. Avrupa genelinde ölüm nedenlerine bakıldığında 75 yaş altında erkeklerin %38 kadınların ise %45'inde ölüm nedeni kardiyovasküler ölümlerdir (1).

Koroner Arter Hastalığı patogenezinin temelini aterosklerotik süreçler oluşturmaktadır. Akut koroner sendrom (AKS) da aterosklerotik değişim sürecinin hayatı tehdit eden bir sonucudur. Sıklıkla koroner arterlerdeki aterosklerotik plağın rüptürü, fissürü ve/veya ülserasyonu sonucunda akut trombotik olaylar başlar. AKS gelişiminde öncü lezyonların anjiyografik görüntüsü daralmış bir lümen, geniş plaklar ve başlığı ince bir fibroaterom plağı ve ya bu özelliklerin birlikteliği gibi ciddi olmayan belirtilerdir (2).

Akut koroner sendrom ; ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) , ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve unstabil anjina pectoris (USAP) olmak üzere farklı alt gruplardan oluşmaktadır (3). AKS da tedavi tüm tiplerde revaskülarizasyonu sağlamak amacıyla klinik uygun durumlarda perkutan koroner girişim (PKG) ve beraberinde antiiskemik, antiagregan ve veya antikoagülan tedavilerdir (4).

Koroner anjiyografi ve bunu takiben gereğinde PKG, AKS tanı ve tedavisinde kullanılan en önemli araçtır. Anjiyografi sırasında kullanılan radyokontrast maddeye bağlı olarak bir süre sonra kontrast maddeye bağlı akut böbrek hasarı gelişebilmektedir (5). Kontrast madde nefropatisi (KMN) olarak tanımlanan bu durum, radyokontrast madde kullanımını takiben 48-72 saat içinde meydana gelen serum kreatin seviyesinin bazal değerinden 0.5 mg/dl artması veya %25 artışı ile karakterize bir tanımlamadır (6). PKG işlemi çok başarılı olsa bile, KMN gelişimi halen hastanede kalma süresinin uzaması, artan maliyet ve kötü prognoz ile ilişkilidir (7-9). Girişimsel tedavi için kontrast madde kullanımından önce KMN riskinin erken tespiti, yalnızca daha etkili terapötik müdahaleler için uygun zamanda optimal tedavi için değil, aynı zamanda olay gelişimini önlemek için

de önemlidir. KMN gelişiminde bilinen risk faktörleri arasında önceden bilinen kronik böbrek hastalığı, dehidratasyon, kullanılan radyokontrast madde miktarı, ileri yaş ve diyabetes mellitus önemli bir yer tutar (10). Kontrast madde kullanımına bağlı gelişen nefropatinin patofizyolojisi net olarak ortaya konulamamıştır. Bu nedenle pek çok faktörün KMN gelişiminde rol oynadığı kabul edilmektedir (11). Ancak öne sürülen en önemli mekanizmalar; kontrast maddenin direkt renal toksik etkisi, artmış inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve hipoksiye sekonder ortaya çıkan artmış oksidatif strestir (12-14). Oksidatif stres sonucu hidroksil, süperoksit ve hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikalleri oluşur. Oksijen nitrik oksit ile birleşerek dokuda nitrik oksitin azalmasına neden olur bunun sonucunda renal mikrosirkülasyon bozulur (15). Aynı zamanda serbest oksijen radikalleri (SOR), hücre dışı sinyaller oluşturarak vazokonstriktör maddelerin (anjiyotensin 2, tromboksan A2, endotelin 1, adenosin ve norepinefrin... gibi) aktifleşmelerini sağlar. Bu açıdan bakıldığında daha önce gösterilmiştir ki; antioksidan tedavi, KMN gelişimini önleme açısından önem taşımaktadır (16).

Kontrast madde nefropatisi gelişimini önleme adına daha önce çokça yapılan klinik araştırmalarda hidrasyon, vazodilatörler ve nitrik oksit salınımını arttıran ajanlar kullanılmıştır ancak etkinliği kanıtlan hidrasyon ve tartışmalı sonuçlarına rağmen tercih edilen n-asetil sistein (NAC) dışında hali hazırda güncelde yerini sağlamlaştıran önlemler hala bilinmemektedir (17).

Betabloker ajanların gerek AKS'nin erken saatlerinde gerekse infarktüsün seyrini tamamladığı dönemlerde (sekonder koruma) kullanılması morbidite ve mortaliteyi azaltır (18). Karvedilol 3.kuşak betablokerler grubundan bir ajan olup selektif olmayan bir beta reseptör antagonisti ve alfa-1 reseptör antagonistidir. Bununla beraber nitrik oksit salgılaması, alfa adrenoseptörler üzerinden periferik damar vazodilatasyonu yapması ve antiinflamatuvar özellikleri ile diğer betabloker ajanlardan ayrılır (19, 20). Beta bloker ajanlardan bir diğeri metoprolol ise 2. kuşak beta blokerlerden olup β_1 adrenoreseptörlere selektiftir. Aynı karvedilol gibi β_1 reseptör blokajı yapmasına rağmen alfa reseptörlere etkisi bulunmaz ve nitrik oksit (NO) salınımını arttırmadağı için vazodilatör ve antioksidan özelliği yoktur (21, 22). KMN patogenezinde inflamasyon, oksidatif stres ve vazokonstriksiyonun rolünü göz önünde bulundurduğumuzda, bu çalışmada, bilinen etkileri nedeniyle AKS ile

başvuran ve acil PKG yapılan hastalarda KMN gelişimini önleme adına metoprolol
kıyasla karvedilol kullanımının olası etkilerini araştırmak istedik.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Ateroskleroz

2.1.1 Tanımı:

Ateroskleroz orta ve büyük arterlerin endotel tabakasında meydana gelen hasar sonucunda intima tabakasında meydana gelen kronik ve inflamatuvar bir süreçtir. Damar duvarının kalınlaşması sonucunda damar lümeninin daralmasıyla seyreder. Etkilediği arterlerden özellikle koroner ve intrakranial damarların beslediği bölgelerde iskemiyle sonuçlanarak kardiyovasküler hastalıklar ve inme gibi dünyada morbidite ve mortaliteyle en çok ilişkili hadiselerin patofizyolojisinde yer alır.

Bulaşıcı hastalıklardaki antibiyotik kullanımı ve aşılanmanın yaygınlaşmasıyla mortalite ve morbiditenin azalması sonucunda ateroskleroz artık epidemik bir hastalık sürecine evrilmiştir (23).

2.1.2 Patofizyolojisi:

Endotel hasarı olan arterlerde okside ldl makrofajın içine alınır. Bu makrofaj hücresi artık köpük hücresi olarak adlandırılır. Arterlerin intima tabakasında biriken köpük hücreleri yağlı çigilenmelere sebep olurlar. Okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) aynı zamanda NO salınımı azaltır ve bir dizi sitokin salınımına neden olarak zararlı etkiler bırakır. Bu durum endotel hasarını progrese ederek proinflamatuvar ve trombotik süreçleri başlatır.

Köpük hücreleri kendilerini uyaran patolojik etkenlerin ortadan kalkmasıyla geri dönüşümlü bir şekilde zararsız oluşumlardır (24). Köpük hücrelerinin etkileriyle media tabakasında bulunan bu hücrelere komşu düz kas hücreleri intima tabakasına göç ederek burada proliferasyon ve matriks elemanlarının da desteği ile lezyonun

büyümesine neden olurlar. Aynı makrofajlar gibi düz kas hücreleri de okside ldl yi içine alarak köpük hücreleri oluşturabilirler.

Köpük hücreleri ve ara lezyonları artık geri dönüşümsüz bir süreç sürükleyen aşama, aterom oluşumudur. Bu aşamadaki önemli nokta ise biriken lipidlerin lipidler açısından zengin çekirdeklere (ateromatöz çekirdek, lipid çekirdek, nekrotik çekirdek) dönüşmesidir (25). Bu süreç arter duvarındaki intima tabakasını hücre dışı matrisin tamamen bozulmasıyla geri dönüşümsüz bir şekilde değiştirir.

Lümen tıkanıklığı şartı aranmadan trombüs oluşumu mevcut ise artık komplike bir lezyondan bahsedilir. Komplike lezyon terimi rüptür varlığında plak rüptürü, rüptür yokluğunda ise plak erozyonu adını alır. Plak erozyonu ile komplike olan lezyonlar damar lümeninde darlık oluşturarak uç organ hasarına neden olurlar. Akut koroner sendromlar ve serebrovasküler olaylar temelde bu mekanizma ile başlarlar.

2.1.3 Ateroskleroz Sınıflandırması

Amerikan kardiyoloji derneğinin ateroskleroz sınıflamasına göre; (26)

- **Tip 1:** İlk lezyondur. İzole makrofaj ve köpük hücrelerinden oluşurlar.
- **Tip 2:** Yağlı çizgilenmelerle karakterize aşamadır. Hücre içi lipid birikimi temel sebeptir.

Tip 1 ve Tip 2 lezyonlar yaşamın ilk dekadından itibaren görülebilirler

- **Tip 3:**Ara lezyonlardır. Tip 2 lezyonlara ek olarak ekstraselüler lipid birikimleri mevcuttur.
- **Tip 4:** Aterom lezyonlardır. Tip 2 lezyonlara ek olarak ekstraselüler lipid çekirdekler bulunur. Koroner damarlarının normal olduğu bilinen hastalarda yeni gelişen akut koroner sendromların sorumlusu bu tip lezyonlardır.

Tip 3 ve Tip 4 lezyonlar 3. dekaddan itibaren görülürler. İlk 4 lezyon tipinde temel mekanizma aslında lipid birikimine bağlı büyümedir.

- **Tip 5a:** Fibroaterom lezyonlardır. Lipid çekirdek + fibrotik yüzey, Multipl lipid çekirdekler + fibrotik yüzeylerden oluşurlar.
- **Tip 5b:** Kalsifik lezyonlardır.
- **Tip 5c:** Fibrotik lezyonlardır

Tip 5 lezyonlarda temel mekanizma düz kas ve kollajende hızlanmış artıştır. Tip 5 lezyonlar anjiyografide gözle görülebilen lezyonlardır.

- **Tip 6:** Komplike lezyonlardır. Trombüs oluşumu temel mekanizmadır. Plak rüptürünün en sık olduğu lezyonlardır. Akut koroner sendromlara neden olan tip budur.

Tip 5 ve tip 6 lezyonlar genellikle yaşamın 4. dekadından itibaren görülürler.

2.2 Koroner Arter Hastalığı

2.2.1 Tanımı:

Koroner arter hastalığı (KAH) koroner arterlerde lümenin genellikle aterosklerotik lezyonlar olmak üzere; spazm, embolizasyon, konjenital anomaliler ile daralması sonucunda meydana gelen miyokardiyal oksijen sunum yetersizliğiyle karakterize bir hastalıktır.

Başlangıç döneminde sessiz ilerleyebilse de hastalığın doğal sürecinde progresif bir şekilde ilerleyerek efor ile semptomatik hale gelir.

2.2.2 Epidemiyoloji:

Acil servise gelen hastaların %10'undan fazlasında göğüs ağrısı şikayeti olmaktadır. Bu şikayetle gelen hastaların %10-15 arasında değişen bir kısmı akut koroner sendrom kliniğine sahiptir (27, 28).

Koroner arter hastalığı gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Koroner arter hastalığına bağlı ölümler son kırk yılda dünya genelinde

azalmış olmasına rağmen 35 yaş ve üzeri mortalite nedenlerinin yaklaşık üçte birinden daha fazlasını oluşturur (29, 30).

Koroner arter hastalığı nedeniyle Avrupada yıllık %55'i kadın, %45'i erkek olmak üzere 4 milyon insan hayatını kaybetmektedir. 65 yaş altında ise avrupada yıllık 490.000 erkek ve 193.000 kadın kardiyovasküler hastalıklar (KVH) nedeniyle yaşamını yitirmektedir (31).

Kardiyovasküler hastalıklar Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de tüm ölümlerin %37 sini oluştururken, miyokard enfarktüsü ise mortalitenin yaklaşık dörtte birinden sorumludur (32, 33).

Ülkemizde ise akut koroner sendromlar yıllık 300 bin vaka ile 95 bin ölüm meydana getirerek %32 yıllık mortalite oranıyla seyretmektedir. Ülkemizde 1990'dan itibaren yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF) çalışmasına göre KAH %42 ile ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır. 45-74 yaş aralığına bakıldığında Avrupa ülkeri arasında en yüksek koroner nedenli ölüm oranı ülkemize aittir. Bu bağlamda Avrupa ülkelerine nazaran daha genç yapıda olan nüfusumuza rağmen ülkemizin koroner arter hastalığına bağlı mortalite oranlarının yaşlı nüfus yapısına sahip Avrupa ülkeleri kadar yüksek olması endişe vericidir (34).

Koroner arter hastalığı; kronik koroner sendromlar (KKS) ve akut koroner sendromlar (AKS) olmak üzere 2 başlık altında incelenebilir.

2.3 Kronik Koroner Sendromlar

Kronik koroner sendromlar koroner arterlerdeki ateroskleroz gelişimi ile başlayan süreçte medikal tedavi, yaşam değişikliği, invaziv girişimler ile stabilize olan; egzersiz, emosyonel stres ya da kendiliğinden tekrarlayabilen miyokardiyal oksijen sunum yetersizliği ile semptom veren, ataklar halinde devam edebilen klinik tablo olarak tanımlanabilir. Anjina pektoris ve dispne, senkop, yorgunluk gibi anjina eşdeğeri semptomlar ile karakterizedir. Bu semptomlar haftalar boyunca değişiklik göstermez. Süreç yıllarca stabil kalabildiği gibi aterosklerotik plak rüptürü sonucunda kararsız hale gelip akut koroner sendroma evrilebilir.

Kronik koroner sendromlar koroner arter hastalığının yıllarca sessiz kalabildiği, kronik ve genelde progresif olduğu durumları kapsamaktadır (35, 36).

2.4 Akut Koroner Sendrom

2.4.1 Tanımı:

Akut koroner sendrom, koroner arterlerden gelen oksijen sunumunun akut olarak bozulduğu bu arterlerin beslediği miyokardiyal alanda iskemi ve kardiyomiyosit nekrozunu ifade eder (37).

Miyokard enfarktüsü tanımlaması ise yüksek kardiyak belirteçler gibi akut miyokard iskemisine ilişkin kanıtlar ile saptanan miyokard hasarını anlatır (38).

ESC/AHA/ACC çalışma kolları tarafından yapılan ortak uzlaşi raporuna göre üçüncü evrensel miyokard infarktüs tanımı belirlenmiş ve bir takım kriterler oluşturulmuştur (Tablo 1) (39).

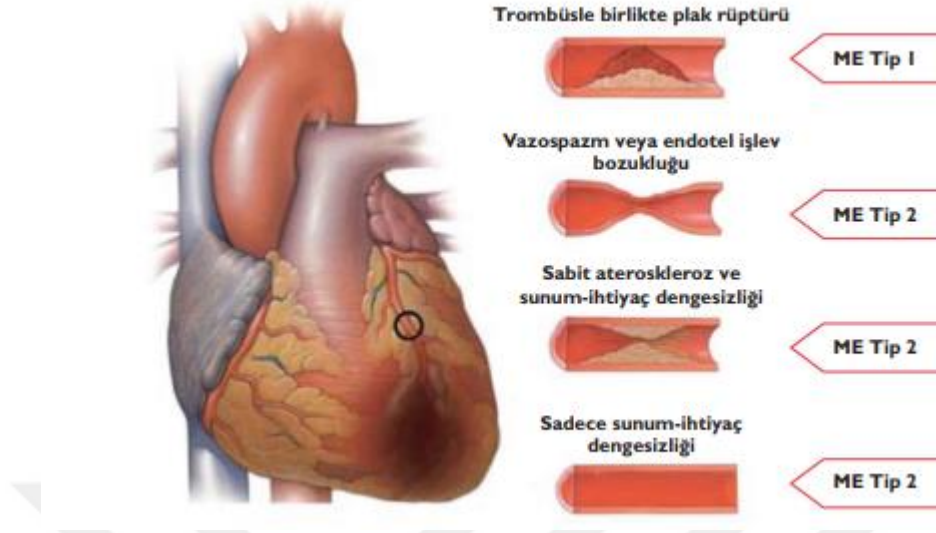
Tablo 1. Üçüncü Evrensel Miyokart Enfarktüsü Tanımı (39)

Miyokart enfarktüsünün tanımı
Akut miyokart enfarktüsü için kriterler
Akut miyokart enfarktüsü (ME) terimi, akut miyokart iskemisi ile uyumlu klinik bir durumda miyokart nekrozu kanıtları varsa kullanılmalıdır. Bu koşullar altında aşağıdaki kriterlerden herhangi biri ME tanısını karşılar:
• Kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değerin 99. persantil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olması ile birlikte, biyobelirteç değerlerinde [tercihen kardiyak troponin (kTn)] yükselme ve/veya düşüşün saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı: ◆ İskemi belirtileri. ◆ Yeni veya yeni olduğu düşünülen anlamlı ST-segmenti-T dalgası (ST-T) değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu (SoDB). ◆ EKG’de patolojik Q dalgalarının gelişmesi. ◆ Yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması. ◆ Anjiyografi veya otopside intrakoronar trombüs belirlenmesi. • Kardiyak biyobelirteçler ölçülemeden veya biyobelirteç değerleri yükselemeden gerçekleşen, miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni SoDB ile birlikte kardiyak ölüm. • Perkütan koroner girişimle (PKG) ilişkili ME, bazal kTn seviyesi normal ($\leq 99.$ persantil ÜRS) olan hastalarda kTn değerinin (keyfi olarak tanımlanan) $> 5 \times 99.$ persantil ÜRS’ye yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit veya düşmekte olan hastalarda kTn değerinde $> 20\%$ artış olarak tanımlanır. Ek olarak, (i) miyokart iskemisi düşündüren belirtiler veya (ii) yeni iskemik EKG değişiklikleri veya (iii) işlem komplikasyonları ile uyumlu anjiyografik bulgular, veya (iv) yeni canlı miyokart kaybı ya da yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtları gerekmektedir. • Stent trombozu ile ilişkili ME, kardiyak biyobelirteçlerde en az bir değerin $> 99.$ persantil ÜRS üstünde olması ile birlikte artış/veya düşüş gözlenmesi ve miyokart iskemisi varlığında anjiyografi ve/veya otopside tespiti olarak tanımlanır. • Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile ilişkili ME, bazal kTn değerleri normal ($\leq 99.$ persantil ÜRS) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin (keyfi olarak belirlenmiş) $> 10 \times 99.$ persantil ÜRS kadar yükselmesi olarak tanımlanır. Ek olarak, (i) yeni patolojik Q dalgaları veya SoDB, veya (ii) anjiyografik olarak belirlenen yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığı, veya (iii) yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.

Miyokardiyal infarktüs (Mİ) tanımı oldukça geniş anlamları ifade etmekle beraber patolojik ve prognostik açıdan 5 alt tip içerir (Tablo-2) (40).

Tablo 2. Miyokard Enfarktüsünün Evrensel Sınıflaması (40)

Tip 1	Koroner arter hastalığından kaynaklanan ve aterosklerotik plak rupturu veya erozyonu sonucu oluşan klinik tablodur
Tip 2	Oksijen arz talep dengesizliğine bağlı oluşan miyokard iskemisine sekonder durumdur. Azalmış miyokard perfüzyonuna bağlı gelişebileceği gibi miyokardın artmış oksijen talebine bağlı da gelişebilir Ayrıca vazospastik veya mikrovasküler koroner disfonksiyon ve aterosklerotik olmayan spontan koroner diseksiyon da bu başlık altında değerlendirilmektedir
Tip 3	Yeni iskemik elektrokardiyogram (EKG) değişikliği veya ventriküler fibrilasyonun eşlik ettiği fakat kardiyak biyobelirteç için kan örnekleri alınamadan gerçekleşmiş miyokard iskemisine bağlı gelişen kardiyak ölüm tablosudur
Tip 4a	Koroner arter bypass greft (CABG) veya perkutan koroner girişim (PKG) revaskülarizasyon işlemi esnasında geçici de olsa miyokard hasarı gerçekleşebilir. PKG sonrası işlem ilişkili Mİ gelişmiş ise tip 4a miyokard infarktüsünden bahsedilir. Tanı için kardiyak belirteç ve EKG değişimi değerlendirilir
Tip 4b	Tip 1 Mİ için geçerli kriterler kullanılarak anjiyografi ya da otopsiyle belgelenen stent trombozu tablosudur
Tip 4c	Stent içi restenoz ya da enfarkt alanında balon anjiyoplasti sonrasında restenozun meydana getirdiği klinik tablodur
Tip 5	CABG işlemi sonrası ilk 48 saat içerisinde görülen Mİ tablosudur



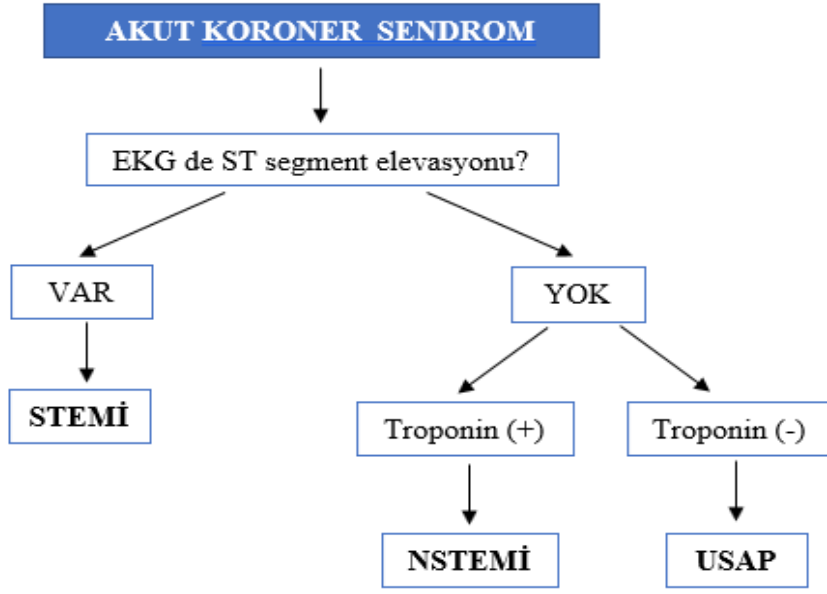
Şekil 1. Koroner Arterlerin Durumuna Göre Tip 1 Ve Tip 2 Miyokard İnfarktüsü Ayrımı(39)

2.4.2 Fizyopatoloji:

Koroner arterlerde oluşan aterosklerotik süreç sonucunda meydana gelen plak formasyonlarının genellikle yırtılması sonucunda başlayan tromboz ve devamında gelişen vazokonstriksiyon ile beangraber inflamasyon fizyopatolojinin temelini oluşturur. Ateroskleroz dışında ise travma, arterit, doğumsal anomaliler, diseksiyon, kokain kullanımı da AKS için bir zemin oluşturabilir (41).

2.4.3 Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması

Akut koroner sendromlar (AKS); unstabil anjina pectoris (USAP), ST segment yüksekmeli miyokard İnfarktüsü (STEMİ) ve ST segment yükselmesiz miyokard İnfarktüsü (NSTEMİ) olmak üzere 3 ayrı başlık altında sınıflandırılır.



Şekil 2. Akut Koroner Sendrom Sınıflaması

2.4.3.1 ST Segment yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMİ)

ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü tanımı temelde tipik anjina ile birlikte olan ST segment yüksekliği ile karakterize klinik tablodur. EKG’de tipik sol dal bloğu (LBBB) veya sol ventrikül hipertrofisi (LVH) yokluğunda ardışık gelen 2 derivasyonda ST segment yükselmesi (*V2 ve V3 hariç 1mm, V2 ve V3 için 40 yaş ve üzeri erkeklerde 2mm, 40 yaşın altında erkeklerde 2,5mm, kadınlarda 1,5mm ve üzeri*) STEMİ demek için gerekli EKG bulgularıdır. Ek olarak bu bulgular haricinde yeni gelişen LBBB varlığı da STEMİ eş değeri olarak kabul görmektedir (40).

ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü’nde genellikle koroner arterlerdeki total oklüzyon sonucunda ilgili arterin beslediği alanda nekroz gelişir. Bu tip AKS’larda temel tedavi prensibi hızlıca primer PKG (PPKG) veya fibrinolitik ile tam revaskülarizasyonun sağlanması ile beraber antiplatelet, antikoagülan ajanlar içeren medikal tedavilerdir (42, 43).

2.4.3.2. ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)

Tipik anjina pektoris şikayetleri ile başvuran hastada EKG’de ST segment elevasyonu olmamasına rağmen çeşitli iskemik belirtilerin (ST segment depresyonu, T dalga negatifliği) olabildiği veya olmadığı ancak artmış kardiyak biyobelirteçlerin (başlıca troponin) varlığı ile karakterize akut koroner sendromdur. NSTEMİ geçici veya tam olmayan stenoza bağlı miyokardiyal hasar ve nekrozun sınırlandığı ancak miyokardiyal iskeminin olduğu bir tablodur. NSTEMİ’ de EKG bulguları tamamen normal olabilir. USAP’ tan ayırımı artmış kardiyak biyobelirteçler vasıtasıyla olduğundan tipik anjinal şikayetlerle gelen hastaların mutlaka kardiyak biyobelirteç takipleri yapılmalıdır (44-46).

Günümüzde aspirin ve statin reçetelerinin giderek yaygınlaşması, laboratuvarlarda yüksek duyarlılık troponin çalışılması, sigaranın terk edilmesi, diyabet ve kronik böbrek hastalığı gibi komorbid hastalıkların artması nedeniyle AKS’larda NSTEMİ oranı yükselirken, STEMI oranı düşmektedir (47).

2.4.3.3. Anstabil Anjina Pectoris (USAP)

Anstabil anjina pektoris koroner damarlardaki aterom plağının rüptürü sonucunda değişken derecelerde trombozun eşlik etmesi ile ortaya çıkmaktadır. USAP yapılan klinik araştırmalar ve koroner anjiyografiler ile AMİ’den ayırt edilmiş ve bunların farklı olaylar olduğu saptanmıştır (48).

Anstabil anjina pektoris tanısı klinik anamnez ile konulur. Bir olgunun USAP olarak değerlendirilmesi için birtakım kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterlerden en az birini sağlaması USAP tanısı için şarttır (49).

1. Tipik göğüs ağrısının giderek artması, daha önce hissedilenden daha şiddetli hissedilmesi
2. Çok şiddetli ve retrosternal bölgeden kaynaklanan ağrı
3. Kararlı anjinadan farklı olarak ağrının dinlenmekle ya da nitrat ile geçmemesi ve 20 dakikadan fazla devam etmesi

Anstabil anjina pektoris sınıflamasında en yaygın olarak Braunwald sınıflaması (Tablo 3) kullanılır (50).

Tablo 3. Braunwald USAP Sınıflaması (50)

Sınıflama	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
Anjina şiddeti	Yeni başlayan 2 aydan daha kısa süredir olan anjina (istirahat anjinası yok)	İstirahat halinde olan ama son 48 saattir olmayan anjina	Son 48 saat içinde meydana gelen istirahat anjinası
Klinik patofizyoloji	İskemiye artıran sekonder nedenlerin varlığı ateş, anemi gibi (Sekonder anjina)	Miyokard iskemisine neden olan ekstrakardiyak durumlar yok (Primer anjina)	AMI sonrası ilk 2 hafta içinde gelişen unstabil anjina (posinfarkt anjina)
Tedavi yoğunluğu	Tedavi almayan hasta	Standart oral tedavi alan hasta	Maksimum, parenteral antianjinal tedavi alan hasta

2.4.4 Tanı

2.2.4.1 Klinik Belirti, Bulgular ve Risk Faktörleri

Akut koroner sendromda anjina pektoris (AP) en temel bulgudur. AP retrosternal bölgede baskı vasfında sol kol, boyun ve çenede hissedebilen genellikle birkaç dakikadan uzun süren ağrı olarak tanımlanabilir. Bu şikayetlere zaman zaman bulantı, kusma, senkop, aşırı terleme ve abdominal ağrı da eşlik edebilir. Bu belirtiler haricinde atipik belirtiler görülmesi de azımsanmayacak

sıklıktadır (51). Epigastrik ağrı, dispepsi, bıçak saplanır tarzda plöretik ağrı, ciddi nefes darlığı atipik belirtiler arasında sayılır. Atipik şikayetler daha çok kadın ve 75 yaşından büyüklerde, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve demansı olan hastalarda görülmektedir (52, 53).

Anjina pektorisin değerlendirmesinde tipik göğüs ağrısının varlığı anamnez ile dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. Tipik anjina pektorisin 4 ana özelliği ;

- **Yerleşim bölgesi:** Sternum hemen altında yerleşir. Sıklıkla boyun, çene altı, omuzlar, kollar ve iç yüzleri, sırt ve epigastrik alana yayılabilir.
- **Tetikleyici etken:** Şikayetler genellikle eforla, emosyonel stres, soğuk hava, postprandiyal dönemde ve sigara ile başlayabilir.
- **Karakter:** Hastalar sıklıkla net bir göğüs ağrısı tarif edemeyebilirler. Sıkıştırıcı, baskı tarzında, ezici, yanıcı vasıfda göğüs ağrıları tarif edebilirler. Bazen de senkop, presenkop, şiddetli dispne, bulantı-kusma gibi anjina eşdeğeri şikayetlerle başvurabilirler.
- **Süre:** Stabil anjina tipik olarak 3-5 dakika sürer. Bir dakikadan daha kısa süren ağrılar kardiyak ağrı olarak düşünülmez. AKS da ağrıların en az 20 dakika sürmesi beklenir.

Göğüs ağrısı sternumun altında, egzersiz-stres ile provake oluyorsa ve dil altı nitrat ile geçiyorsa tipik göğüs ağrısı olarak kabul edilirken bu üç kriterden 2 sini karşılıyorsa atipik göğüs ağrısı ve 1 veya daha azını karşılayan ağrılar ise non-kardiyak göğüs ağrısı olarak değerlendirilir (54).

Hastaların semptomlarının ciddiyetini ve prognozlarını belirlemede kullanılan çeşitli sınıflandırmalar olsa da en yaygın kullanılan anjina sınıflaması Kanada kardiyovasküler cemiyeti'nin anjina sınıflamasıdır.

Tablo 4. Kanada Kardiyovasküler Cemiyetinin Anjina Sınıflması (55)

SINIF	SEMPTOM ŞİDDETİ
SINIF I	Olağan fiziksel aktivite anjinaya yol açmaz; sadece yorucu, hızlı veya uzun süreli efor ile anjina olur.
SINIF II	Olağan fiziksel aktivitede hafif kısıtlılık; anjina hızla veya yokuş yukarı yürürken, hızla merdiven çıkarken, yemeklerden sonra eforla, soğuk havada, duygusal stres altındayken veya sadece uyandıktan sonraki ilk birkaç saat içinde anjina olur
SINIF III	Olağan fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık; 1 veya 2 seviye bloğu (100-200 m'ye eşdeğer) veya normal koşullarda normal bir tempoda 1 kat merdiven çıkınca anjina olur
SINIF IV	Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık vermeden gerçekleştirememesi istirahat veya minimal aktivite ile anjina olur.

Risk faktörleri:

Araştırmalar sonucunda kalp damar hastalıklarının ortaya çıkmasında pek çok risk faktörü tespit edilmiştir. Risk faktörlerinin sayısı arttıkça KAH insidansı da aynı şekilde artar. Risk faktörleri değiştirilebilenler ve değiştirilemeyenler olarak sınıflandırılır (Tablo 5) (56-58).

Tablo 5. Akut Koroner Sendrom Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri
• Genetik/ Aile öyküsü
• Yaş
• Cinsiyet
Değiştirilebilir Risk Faktörleri
• Sigara
• Hipertansiyon
• Obezite
• Sedanter yaşam
• Diyabetes mellitus
• Hiperlipidemi
• Depresyon
• Oral kontraseptif kullanımı
• Stres
• Artmış lökosit ve fibrinojen sayısı

Değiştirilemeyen Risk faktörleri;

- **Genetik/ Aile öyküsü:** Genetik yatkınlığı olanlarda ateroskleroz küçük yaşlardan itibaren başlayabileceğinden daha erken önlem alınmalı ve araştırılmalıdır. Aile öyküsü olanlarda bazı risk faktörleri (genetik yatkınlık, dislipidemi, diyabetes mellitus, obezite ve hipertansiyon) beraberinde eşlik edebilir (59).
- **Yaş:** Miyokard infarktüsü sebebiyle gelişen mortalitenin beşte dördü 65 yaş ve üzeri popülasyonda meydana gelmektedir (59).
- **Cinsiyet:** Koroner arter hastalığı erkek cinsiyette daha sık görülür. KAH'da erkek cinsiyetin oranı %60 olup, KAH erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Erkek cinsiyette semptomların başlama yaşı kadın cinsiyete göre 10 yaş daha erken olmaktadır(59). Sonuç olarak erkek cinsiyette KAH gelişme ve buna bağlı mortalite riski kadın cinsiyetten daha fazladır (60).

Değiştirilebilir Risk Faktörleri;

- **Sigara:** Sağlıklı genç yetişkinlerde doza bağımlı olarak endotelde vazodilatasyon kaynaklı düzelebilir bozulmalara neden olur (61). KAH'a bağlı gelişen ani kardiyak ölümlerde sigara kullananlarda koroner trombüs saptanma sıklığı daha yüksektir (62, 63). Akut koroner sendrom gelişme riski ile sigara arasındaki ilişki aterosklerozdan daha kuvvetlidir. sigaranın terkedilmesiyle AKS riskinin ciddi bir şekilde azalması bunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir (64). Sigaranın terkedilmesiyle AKS %50 ile %70 arasında değişen bir oranda azalır. Sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasında yapılan bir çalışmaya göre koroner anjiyografide koroner arterlerdeki daralmaların sigara içen grupta %50 ye yakın bir oranda daha sık görüldüğü saptanmıştır (65, 66).
- **Hipertansiyon:** Hipertansiyonla KAH ve inme arasında doğrudan bir bağ bulunmaktadır. Diyastolik kan basıncının artmasıyla AKS gelişme ve buna bağlı mortalite riskinin arttığı bilinmektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte arterlerin elastikiyetlerini kaybetmesi sonucunda sistolik kan basıncı yükselirken diyastolik

kan basıncının azalması sonucunda nabız basınçları artış göstermektedir. Framingham çalışmasında iskemik kalp hastalığı gelişme riskini değerlendirmede nabız basıncı, sistolik ve diyastolik kan basınçlarına göre daha değerli bulunmuştur.

- **Obezite:** Vücut kitle indeksinin ≥ 30 kg/m² olması obezite olarak tanımlanmaktadır (67). Obezite giderek yaygınlaşmakta olan global bir sağlık sorunudur. Abdominal obezite, bel çevresi, kalça, bel kalça oranı gibi birkaç farklı şekilde değerlendirilebilir. KAH riski ile en ilişkili olan abdominal obezitedir (68-71) Obezite cinsiyetten bağımsız olarak aterosklerotik kalp hastalığı riskini arttırırsa da bu risk kadınlarda daha belirgindir (72).
- **Diyabetes Mellitus:** Diyabetes mellitus (DM), KAH ile denk tutulabilecek derecede önemli bir risk faktörüdür (73). Hem DM Tip 1 hem de Tip 2' de artmış KAH riski göze çarpar. DM orta yaş grubunda kadın cinsiyette 3 kat erkek cinsiyette ise 2 kat yükselmiş KAH riski ile ilişkilidir (74). Yetişkin diyabetli hastalarda mortalitenin %75 ile %80'inde neden KAH, SVO ve periferik vasküler hastalıklardır. İnsülin kaynaklı DM hastalarında lipoprotein a seviyesi yükselmiştir. İnsülin damar duvarında lipid esterleri biriktirip düz kas hücrelerinin çoğalmasını teşvik ederek ateroskleroza zemin oluşturur. Diyabette trombosit aktiviteleri artmıştır. Fibrinojen ve plazminojen aktivite inhibitör-I (PAI-I) seviyeleri artmıştır (75, 76).
- **Hiperlipidemi:** Dislipidemilerin KAH gelişiminde önemli bir rolü ve KAH ile ciddi bir ilişkisi vardır. Özellikle serum kolesterol seviyelerindeki yükseklik artmış KAH riski ile ilişkilidir. Yüksek LDL, lipoprotein a, trigliserit, Apo B, non-HDL kolesterol seviyeleri ile azalmış HDL ve Apo A1 seviyeleri KAH riskini yükseltir. Yine artmış Total Kolesterol/ HDL oranı da KAH riskini arttırmaktadır (77-79). Yüksek olmayan LDL düzeyleri azalan KAH riski ile ilişkili olup KAH gelişiminden sonra dahi düşürülen veya optimize tutulan LDL düzeyleri mortalite ve morbidite riskini azaltır (80).

2.4.4.2 Fizik Muayene

Fiziki bakı esnasında genellikle anormal bulgular saptanmaz. AKS tanısını koydurabilecek veya ekarte edebilecek spesifik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Ancak fiziki bakı; AKS ile birlikte olabilen veya AKS dışında göğüs ağrısı ve kardiyak enzim yüksekliği yapan sekonder tanıların dışlanması, tespit edilmesi, hastanın prognostik açıdan değerlendirilmesi açısından önemini korumaktadır (81).

Akut koroner sendrom'da klinik ile korele olarak vital bulgular da hipotansiyon/ hipertansiyon, taşikardi/ bradikardi gibi değişiklikler görülebilir. Akut sağ ventrikül miyokard enfarktüsünde ciddi hipotansiyon görülebilirken, inferior duvar enfarktüsünde bradikardi veya atriyoventriküler (AV) bloklar görülebilir. Yine akut ön duvar miyokard enfarktüsünde AV bloklar veya aritmilerin görülmesi kötü prognoz belirtileri olarak kabul edilir (81, 82).

Dinleme bulguları arasında ventrikül işlev bozukluğu gelişmesine bağlı olarak S3, S4 gibi patolojik bulgular saptanabilir. S3 AKS hastalarında %15-20 arasında değişen bir oranda görülebilmektedir. Mitral odakta yeni gelişen sistolik bir üfürüm duyulduğunda miyokard enfarktüsü sonrasında gelişen bir komplikasyon olan korda tendinea rüptürü akla gelmelidir. Kalp yetersizliği geliştiğini düşündürebilecek fizik muayene bulguları örn: dinlemekle akciğerde ral, boyun venöz dolgunluğu, S3 S4 gibi ek üfürümler, periferik ödem varlığı, ciddi hipotansiyon ve taşikardi kötü prognozu gösteren bulgulardır. Göğüs ağrılarından palpe etmekle meydana gelenler genellikle kas ve iskelet sistemine bağlı nedenlerden kaynaklansa da AKS dışlanamaz. AKS da hastaların %15 kadarında palpasyonla ağrı meydana geldiği bildirilmiştir (83, 84).

2.4.4.3 Elektrokardiyografi (EKG)

Göğüs ağrısı veya eşdeğeri şikayetlerle acil servise başvuran hastalara 10 dakika içerisinde EKG (12 derivasyonlu) çekilmeli ve değerlendirilmelidir. Hatta mümkünse hastane öncesi çekilen EKG' nin yorumlanması son kılavuzlarda önerilmiştir. Böylece reperfüzyon stratejisi gereken hastaların tedavilerine 10-60

dakika içerisinde başlanabilir. Bu şartlar tedavi başarısı ve sağ kalımı arttırmayla direkt olarak ilişkilidir (44, 85).

Miyokard enfarktüsünün erken safhalarında EKG tamamen normal olabilir ya da hiperakut T dalgaları gözlenebilir. Semptomlar değiştikçe EKG yenilenmeli gerekirse 15-30 dakika aralıklarla seri EKG çekimleri yapılmalıdır. Yeni çekilen EKG'ler öncekiler ve ilk EKG ile karşılaştırılmalıdır. Yapılan bu EKG takipleri AKS tanısında EKG'nin sensitivitesini önemli derecede arttırmaktadır (82).

Tamamen normal bir EKG akut koroner sendrom tanısını ekarte etmemelidir. Çalışmalar göstermiştir ki; acil servis başvurularında normal EKG nedeniyle taburcu edilen hastaların %5' i sonradan akut miyokard enfarktüsü veya USAP olarak tanı almışlardır. AKS hastalarının %45'inde ilk çekilen EKG'nin diyagnostik değeri olmadığı bildirilmiştir (86, 87).

Elektrokardiyografi'de ST segment depresyonu, T negatifliği gibi iskemik bulguları olan hastalarda vakit kaybetmeden tedavi protokollerine başlanmalıdır. STEMI diyebilmek için sol dal bloğu (LBBB) yokluğunda ardışık iki veya daha fazla derivasyonda en az 1 mm ST segment elevasyonu şartı bulunur. Yeni başlangıçlı sol dal bloğu da akut STEMI olarak kabul edilmelidir. Ancak bilinen sol dal bloğu zemini olan hastalarda Sgarbossa kriterleri kullanılarak kriterleri sağlayan (≥ 5 puan) hastalarda STEMI protokollerine uymak gereklidir (88-90).

Tablo 6. Sgarbossa Kriterleri (91)

1) 1 mm veya daha fazla QRS ile konkordant ≥ 1 mm ST elevasyonu	5 PUAN
2) V1,V2 veya V3'de ≥ 1 mm ST depresyonu olması	3 PUAN
3) QRS ile diskordant ≥ 5 mm ST elevasyonu olması	2 PUAN

Miyokardiyal iskemi ve klinikte yüksek şüpheli olgular LBBB'nin önceden bilinmesine bakılmadan STEMI olarak değerlendirilmelidirler (92).

2.4.4.4 Kardiyak Biyobelirteçler

Nekroze olmuş ve zarar görmüş miyositlerden birtakım enzimler serbestleşerek dolaşıma katılır. AKS ön tanısı olan bütün acil servis başvurularında mutlak suretle kardiyak biyobelirteçden yararlanılmalıdır. Kardiyak biyobelirteçlerden (*kreatin kinaz (CK)*, *kreatin kinaz miyokardiyal band izoenzimi (CK-MB)*, *kardiyak troponinler (cTn)*, *laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi*, *aspartat aminotransferaz (AST)*, *miyoglobin*) miyositlere olan spesifiteleri ve kullanım kolaylıkları sebebiyle CK-MB ve kardiyak troponinlerin kullanımı daha yaygındır. Üstelik Amerikan kalp derneği (AHA) son kılavuzlarında CK-MB'nin bile AKS tanısında yetersiz olduğunu ve kardiyak troponin kullanımını önermiştir (44, 93, 94).

Akut koroner sendrom ve miyokard iskemisinin belirlenmesinde troponin I ve T (cTnI ve cTnT) ile birlikte yüksek duyarlılıklı troponin (hs-cTn) kullanılmaktadır. Kardiyak troponinlerin en az 1 tanesinin üst referans değerinden 99 persentilinden daha yüksek olması durumunda miyokard hasarından bahsedilir. Troponin yüksekliği ile birlikte;

- Miyokard iskemisi belirtileri
- Ekg'de yeni gelişen iskemik bulgular
- Patolojik Q dalga oluşumu
- Miyokardiyal hasar sonucunda ilgili bölgede yeni oluşan segmenter duvar hareket bozukluğunun görüntülme yöntemleri ile gösterilmesi
- Koroner arterlerde meydana gelmiş olan trombüsün koroner anjiyografi veya otopsi sonucunda tespit edilmesi

Gibi bulgulardan bir veya daha fazlasının bulunması akut miyokard infarktüsü olarak kabul edilmelidir (95).

cTn yüksekliği sadece AKS'yi göstermemektedir. Bazen kalp yetersizliğinin dekompanse evresi, miyokardit, pulmoner tromboemboli, invaziv kardiyak işlemler, septik şok ve kronik böbrek hastalığı gibi farklı nedenlerle de yüksek olarak izlenebilir. Seri troponin takipleri sonucunda cTn değerlerindeki anlamlı yükseliş hatta düşüşler dahi genellikle miyokardiyal hasar lehine yorumlanmalı fakat değişmeyen ve sabit kalan değerler ise kronik hastalıkları akla getirmelidir. Bu

sebeplerdir ki; AKS şüphesi duyulan hastalarda başvuru anında ve 3. ve 6. saatlerde seri troponin takipleri yapılmalıdır. Yüksek gelen troponin ilk değerlerinden sonra takiplerde %20 lik artış veya düşüş AKS lehine yorumlanır. Troponin 18-24 saat aralıklarında en yüksek seviyesine ulaşır. Bu nedenle yüksek klinik şüphesi olan olgularda lüzum halinde 6 saatten sonra da troponin takibine devam edilmesi önerilmektedir (40, 94, 96-99).

2.4.4.5 Transtorasik Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO) ile basitçe ve doğrudan sol ventrikülün sistolik işlevi incelenebilir. Böylece AKS ile takip edilen hastaların prognostik açıdan değerlendirilmesi sağlanır. AKS şüphesi olan olgularda ventrikül duvarlarının geri dönüşümlü olabilen hipokinetik ve akinetik bölgeleri tespit edilebilir. İskemi sonrası görülen bu duvar hareket bozuklukları reperfüzyon sağlandıktan sonra düzelebilir hatta tamamen normal işlevlerine kavuşabilirler. Ek olarak AKS'un ayırıcı tanıları [pulmoner tromboemboli, ileri aort darlığı, aort diseksiyonu, hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), perikardit] eko ile değerlendirilebilir. Bu sebeple acil servislerde AKS ön tanısı olan hastalarda bahsedilen durumlardan şüphelenildiği durumlarda değerlendirilebilmesi için EKO bulunması ve rutin kullanıma girmesi önerilir. Hemodinamik bozukluk, kardiyojenik şok tablosu, mekanik komplikasyonlar olduğu düşünülen STEMI hastalarında bile reperfüzyon tedavisini ötelemeyecek şekilde EKO'dan yararlanılmalıdır. Akut miyokard enfarktüsü komplikasyonları (ventrikül serbest duvar rüptürü, ventriküler septal defekt, perikard tamponadı, ventrikül anevrizması) ve sağ ventrikül miyokard enfarktüsü gibi durumların tanı almasında EKO oldukça önemli bir araçtır (44, 83, 84).

2.2.4.6 Koroner Anjiyografi (KAG)

Koroner anjiyografi koroner arterlerdeki stenoza ve hasarı gösteren beraberinde tedaviye aracılık eden kontrast madde kullanılarak yapılan bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca KAH tanısı ve ciddiyetini değerlendirmede altın standart olan bir tanı aracıdır. Femoral veya radyal artere kılıf vasıtasıyla girilerek

aort köküne kadar ilerletilen bir katater yardımıyla koroner arter ostiumlarına radyokontrast bir madde verilir. X-ray zemininde koroner arterlerin lümenlerini anatomik olarak gösterilmesini sağlar. Radyal girişimin vasküler komplikasyonlar yönünden femoral girişime göre daha avantajlı olduğu belirlenmiştir. AKS' da tedavi aracı olması hayati önem arz etmektedir. Avrupa kardiyoloji derneği (ESC) ve Amerikan kalp derneği (AHA/ACC) hastayla temastan sonra 90-120 dakikaya kadar olan süre içinde yapılabilecek koroner girişimlerde ilk tercihin KAG olmasını önermektedir (81, 100-103).

2.2.4.7 AKS Ayırıcı Tanıları

Akut koroner sendrom ayırıcı tanısı gerek EKG değişikliği yapan gerekse kardiyak biyobelirteçleri yükselten çok fazla patoloji nedeni ile oldukça karmaşık ve önemli bir hal almaktadır. AKS ile ayırıcı tanıya giren durumlar Tablo 7' de verilmiştir. Örnek verilecek olursa birtakım kalp kapak patolojileri (ileri aort darlığı ve yetersizliği gibi) ve HKMP hem EKG değişikliğine hem de kardiyak troponinde yükselmelere sebep olabilir(104). Farklı nedenlerle gelişen perikarditler, miyokarditler ve miyoperikarditler AKS'da olduğu gibi tipik göğüs ağrısına sahip olabilir, kardiyak enzim yüksekliklerine sebep olabilir, EKG'de iskemik bulgularla seyredebilir ve EKO'da segmenter duvar hareket kusuru oluşturabilirler. Üst solunum yolu enfeksiyonuna benzer bulgular miyoperikarditlerden önce başlayabilir ve birlikte görülebilir.

Takatsubo sendromu son yıllarda artan bir şekilde ayırıcı tanıda yerini almıştır. AKS'u ayırt etmek için çoğunlukla KAG yapılması gerekebilir (105).

Kardiyak dışı nedenlerden pulmoner patolojileri (pnömoni, pnömotoraks, kostokontrit, kosta kırıkları) dışlamak amacıyla akciğer grafisinden faydalanılmalıdır. Serebrovasküler olaylarda da EKG değişiklikleri ve kardiyak biyobelirteç yükseklikleri olabileceği unutulmamalıdır (106).

Akut koroner sendrom gibi yaşamı tehdit edebilen ve ayırıcı tanıya giren, mutlaka ekarte edilmesi gerek durumlar ise pulmoner tromboemboli, aort diseksiyonu ve tansiyon pnömotoraks olarak sayılabilir (106).

Tablo 7. AKS Ayırıcı Tanıları (106)

KARDİYAK	PULMONER	VASKÜLER	GİS*	ORTOPEDİK	DİĞER
Akut kalp yetersizliği	Pulmoner emboli	Aort diseksiyonu	Pankreatit	Göğüs travması	Depresyon
Aort darlığı	Plörit	İnme	Gastrit	Kostokondrit	Anemi
Miyoperikardit	Pnömotoraks	Aort anevrizması	Kolesistit	Servikal sinir sistemi hastalıkları	Herpes zoster
Taşiaritmiler	Pnömoni/bronşit		Reflü/Ösofajit	Kas iskelet sistemi patolojileri	
Takatsubo sendromu			Peptik ülser	Kas hasarı, inflamasyon	
Hipertansif aciller					
Kardiyomiyopati					
Koroner spazm					
Kardiyak travma					

* GİS: Gastrointestinal Sistem

2.4.5 Akut Koroner Sendromların Tedavisi

STEMİ tedavi algoritmasında en hayati nokta mümkün olduğu kadar en yakın zamanda PKG ile reperfüzyonu sağlamak ve iskemik süreci kısa tutmaktır. Bu süreç ne kadar kısa tutulursa miyokard hücre ölümü ihtimali o kadar azalmış olur. İlk 30 ila 60 dakika içerisinde revaskülarizasyonun sağlandığı şartlarda miyokardiyal nekroz hiç olmaz veya yok denecek kadar azalır. STEMI’de süreç hasta ile ilk tıbben karşılaşmayla başlar. İlk 10 dakika içerisinde EKG çekilip reperfüzyon tedavisinin seçilmesi tavsiye edilmektedir (107).

STEMİ tanısı konulmuş ise 120 dakika içerisinde ulaşılabilecek Primer PKG olanağı olan bir merkez varlığında hasta bu merkeze sevk edilmelidir. Sonrasında ise

90 dakika içerisinde reperfüzyonun sağlanması hedeflenmelidir. AKS ile ilişkili koroner arterde akım sağlandıktan sonra gerekli kanlanmanın sağlanması için mikrovasküler dolaşım güçlendirilmelidir. İşlem esnasında meydana gelebilen vazospazm ve küçük emboliler sebebiyle mikrovasküler dolaşım bozulabilir. Bu sonuçtan kaçınmak için tedavide antiplatelet ve antikoagülanlar etkin olarak kullanılmalıdır. Antiplatelet ve antikoagülan ajanlar tercih edilen reperfüzyon stratejisine bağlı olmadan tüm yöntemlerde kullanılmalıdır (107).

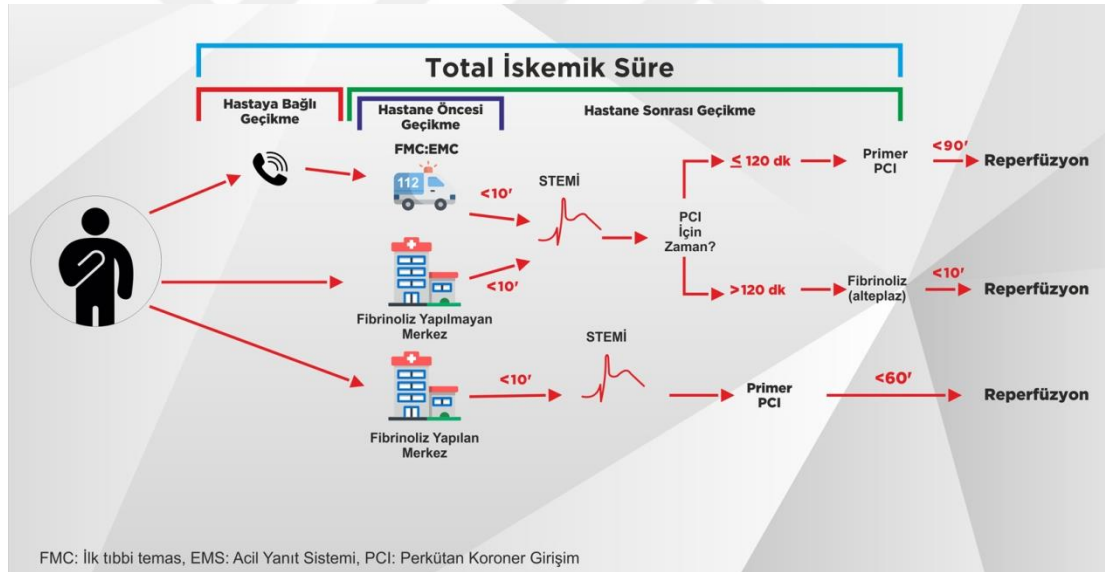
ST segment yükselmesi olmayan (NSTEMİ, USAP) hastalar ise çok çeşitli kliniklerden oluşabilen bir gruptur. Bu grupta mortalite riski yüksek olup yoğun bakım ihtiyacı olan hastalardan, tedavi modalitelerine iyi cevap alınan iyi prognozlu hastalara kadar değişen klinikler mevcuttur. Bu sebeple bu grupta tedavi seçimi yapılırken risk derecelendirmesi hayati önem taşır. Klinik bulgular, EKG özellikleri ve kardiyak belirteçler ile riski yüksek olan hastalar belirlenip kuvvetli antiplatelet tedaviler ve girişimsel yöntemlere başvurulabilir. Yüksek riskli hastalar bu tedavilerden daha çok yarar görmektedir (45). Bu risk derecelendirmesi yapılırken TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) ve GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) skorlamalarından yararlanılır. Bu skorlama sistemleri hastaları kısa ve orta vadede düşük ve yüksek riskli olarak derecelendirirler. Bunlardan GRACE skoru; ön görülen ve gerçekleşen ölüm vakaları bağlamında daha kuvvetli bir ilişkiye sahiptir (108, 109).

2.4.5.1 Reperfüzyon Stratejileri:

2.4.5.1.1 Primer Perkutan Koroner Girişimler:

Primer perkutan koroner girişimler (PPKG) fibrinolitik verilmeden direkt olarak katater yardımıyla koroner arterlerdeki stenoza balon, stent gerekli hallerde güçlü antitrombin tedaviler ile giderilmeye çalışılmasıdır. İlk tıbbi temas sonrasında çekilen EKG sonucunda STEMI tanısı konulmuş ise ve 120 dakika içerisinde PPKG şansı varsa seçilecek reperfüzyon stratejisi kesinlikle PPKG olmalıdır. Bununla birlikte 90 dakika içinde reperfüzyonun sağlanması hedeflenmelidir. Bu süre PPKG imkânı olan bir hastaneye yapılmış olan başvurular için 60 dakika olarak

belirlenmiştir. İlk 120 dakika içinde uygulanabildiğinde PPKG, fibrinolitik tedaviden daha önde olan ve seçilmesi gereken tedavi yöntemi olmalıdır. Yapılan hastane içi randomize çalışmalarda ilk 120 dakika içinde yapılan PPKG'nin fibrinolitik tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir. İlk temastan sonra 120 dakikada PKG yapılan bir merkeze erişim şansı olmadığında ilk 10 dakika içinde fibrinolitik tedaviye başlanması önerilmektedir. Fibrinolitik tedavi sonrasında reperfüzyon kriterlerini karşılamayan hastalarda PKG gereklidir. Başarısız fibrinolitik tedavi sonrasında yapılan PKG; 'kurtarıcı PKG' olarak tanımlanır. Başarılı bir fibrinolitik tedavi sonrasında ise 2-24 saat aralığında yapılan perkutan koroner girişime ise 'rutin erken PKG' adı verilir. Başarılı ya da başarısız fibrinolitik tedavi sonrasında beraberinde yapılan PKG kombinasyonunun tamamı ise 'farmakoinvaziv strateji' olarak adlandırılır (110-114).



Şekil 3. STEMI’de Tanı ve Reperfüzyon Tedavileri İçin Hedeflenen Süreler (92, 115)

ST elevasyonu olmayan Mİ ve USAP tedavisinde ise revaskülarizasyon kararı, ne zaman yapılacağı ve tercih edilecek reperfüzyon yöntemi; hastanın kliniği, komorbid hastalıkların varlığı, koroner anjiyografi yapıldıysa lezyonların derecesi ve yerleşimi gibi faktörlerin göz önüne alınmasıyla belirlenir (45). Bu hastaların riskleri ve prognozları birbirlerinden farklıdır. Risk derecelendirmeleri yüksek olan

hastalarda olabildiğince erken sürede invaziv yöntemler tercih edilmelidir. Tercih edilecek reperfüzyon stratejisi açısından ST yükselmesiz olgularda risk derecelendirmesi son derece önemlidir. Bu sebeple GRACE skoru gibi risk skorlamaları kullanılmalıdır (116).

Kalp yetersizliği, malign ventriküler aritmiler, hemodinamik bozukluk, dirençli anjının eşlik ettiği çok yüksek riskli hastalarda acil olarak PKG (2 saat içinde) planlanmalıdır. GRACE skoru 140'tan fazla olanlar veya en az bir primer risk faktörü olanlar yani yüksek riskli hastalar için ilk 24 saatte PKG planlanmalıdır.

GRACE skoru 140'tan düşük olanlar gibi orta riskli hastalara daha geç dönemde ilk 72 saatte olmak şartıyla KAG planlanabilir. Düşük riskli hastalarda ise invaziv girişim öncesinde indüklenebilir iskemi araştırılması önerilir (45, 94, 117, 118).

Tablo 8. NSTEMİ Ve USAP Hastaları İçin Risk Kriterleri (94)

Çok yüksek risk kriterleri-Acil invaziv girişim (<2 saat)
▪ Hemodinamik kararsızlık ve kardiyojenik şok
▪ Tekrar eden veya devam eden medikal tedaviye dirençli göğüs ağrısı
▪ Hayatı tehdit eden aritmiler veya kardiyojenik şok
▪ Akut kalp yetersizliği
▪ Aralıklı- ST elevasyonu ile birlikte tekrarlayan dinamik ST-T değişiklikleri
▪ Mİ sonucu gelişen mekanik komplikasyonlar
Yüksek risk kriterleri-Erken invaziv girişim (<24 saat)
▪ Kardiyak troponin değerlerinde Mİ ile uyumlu artış ve azalma
▪ Dinamik ST-T dalga değişiklikleri (semptomatik ya da sessiz)
▪ GRACE SKORU> 140
Orta risk kriterleri-Gecikmiş invaziv girişim (25-72 saat)
▪ Diyabetes Mellitus
▪ Kronik böbrek yetmezliği (GFR<%60)
▪ Konjestif kalp yetmezliği (LVEF<%40)
▪ Stent öyküsü (son 6 ay içinde)
▪ CABG öyküsü
▪ Erken post-MI anjina
▪ GRACE skoru 109-140 olması
Düşük risk kriterleri
▪ Yukarıdaki kriterler içinde yer almayan herhangi bir özellik

2.4.5.1.2 Cerrahi Tedavi:

Akut STEMİ sırasında koroner arter baypas cerrahisi (CABG) gereksinimi oldukça azdır. PKG yapılabilmesi için uygun olmayan anatomisi olan hastalarda sorumlu koroner arterde akımı olan hastalarda akım cerrahiye sevk olana dek yeterli olacağı düşünülüyor ise CABG kararı alınabilir. Ek olarak PKG yapılmasına elverişli anatomisi olmayanlarda hasta kardiyojenik şoktaysa veya mekanik bir komplikasyon için cerrahi endikasyon var ise yine CABG kararı alınabilir. Başarılı olunamayan PKG, lezyonu PKG ye uygun olmayan durumlarda ya da PKG sonrasında yineleyen şikayetleri olan hastalarda CABG nadir olarak tercih edilir ve yararı bilinmemektedir. Bunun nedeni bu hastalarda cerrahi olana dek geçen vakit uzundur ve bu durum cerrahi ile ilişkili riski yükseltmektedir (110).

USAP ve NSTEMİ hastalarında CABG ile edinilen fayda erken dönemde yapılmasına bağlıdır. Hastaların klinik olarak riskleri de göz önüne alınarak stabilleştikten sonra yapılan CABG daha fazla yarar sağlamaktadır (45). CABG kararı alınmış hastalarda cerrahi zamanı birtakım kriterler (semptomlar, hemodinami, koroner anatomi, tetiklenebilir iskemi, akım rezervi) göz önüne alınarak belirlenir. Devam eden ve yineleyen iskemi, bozulmuş hemodinami, malign ventriküler aritmiler varlığında CABG için daha fazla beklenilmemelidir. Sol ana koroner arter (LMCA) ve sol ön inen arter (LAD) proksimal lezyonlarında hasta taburcu edilmeden aynı yatışta CABG planlanmalıdır (119-121).

2.4.5.1.3 Fibrinolitik Tedavi

Fibrinolitik ajanlar fibrini yıkım ürünlerine parçalar. Plazminojeni aktif olan plazmin enzimine çevrilmesini sağlarlar (122). Fibrinolitik tedavi uygun zaman dilimi içerisinde (ilk 120 dakika) PPKG olanağı olmayan STEMİ vakalarında düşünülebilir. Fibrinolitik tedavi kararı verildiğinde ilk 10 dakika içinde tedaviye hemen başlanmalıdır. Fibrinolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalar zaman koşulu aranmaksızın PKG imkânı olan bir merkeze sevk edilmelidir (107). Semptom başlangıcından itibaren İlk 6 saatte verilen fibrinolitik tedavi ile her 1000 hastadan 30'a yakın hastanın erken ölüm riski ortadan kalkıyor (123).

Semptom başlangıcı ve başvuru arasındaki süre uzadıkça fibrinolitik tedavi yerine PKG tercih edilmesi ihtimali artar. Fibrinolitik tedavinin başarısı ve klinik faydaları zaman geçtikçe azalır (124).

Fibrinolitik tedavi sonrasında ilk gün içinde gelişen serebrovasküler hadiseler genellikle kanamayla ilgiliyken daha geç dönemde meydana gelen olaylar embolik ve iskemik olaylardır. Bazı risk kriterleri (ileri yaş, kadın cinsiyet, geçirilmiş serebrovasküler olay, sistolik ve diyastolik hipertansiyon) ile fibrinolitik tedaviye bağlı intrakranial kanama önceden tahmin edilebilir (123, 125).

Tablo 9. Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları (110)

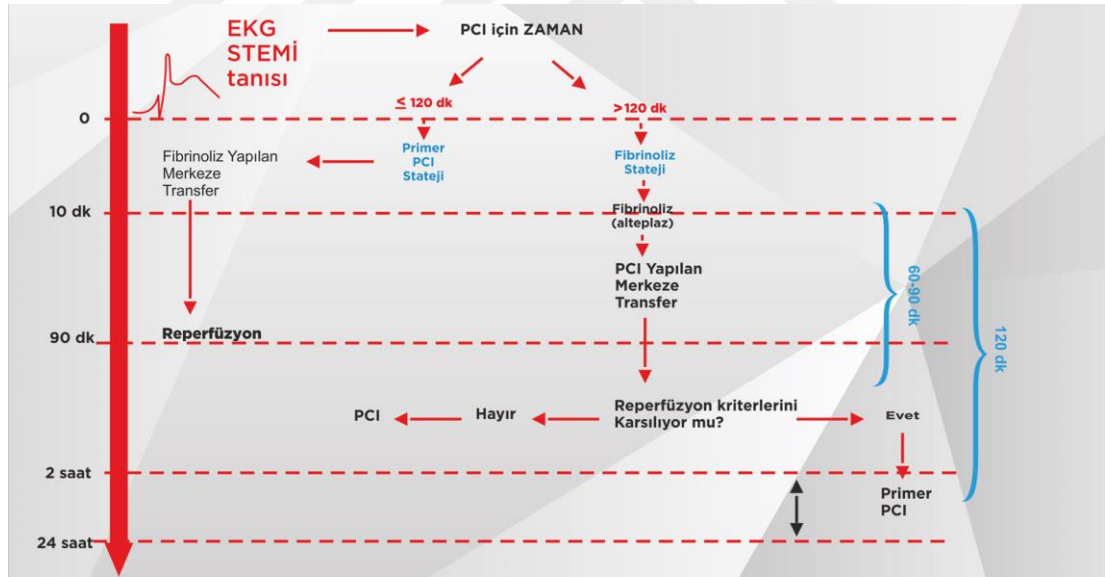
Mutlak Kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
Son 6 ay içinde iskemik inme	Son 6 ay içinde geçici iskemik atak geçirmiş olmak
Son 3 hafta içinde geçirilmiş majör cerrahi/travma/kafa travması	Oral antikoagülan kullanımı
Son 1 ay içinde gastrointestinal kanama	Gebelik ve doğum sonrası ilk 1 hafta
Herhangi bir zamanda geçirilmiş nedeni bilinmeyen intrakranial kanama veya inme	İlerlemiş karaciğer hastalığı
Merkezi sinir sistemi hasarı veya neoplazileri	Aktif peptik ülser
İntrakranial arteriovenöz malformasyonlar	İnfektif endokardit
Aort diseksiyonu	Uzamış ve travmatik resusitasyon
Son 24 saat içinde kompresyon yapılamayan karaciğer biyopsisi veya lomber ponksiyon	Dirençli HT (SKB>180 mmhg ve/veya DKB>110 mmhg)

Fibrinolitik tedavinin başarılı olduğunu gösteren bulgular:

- Tedavi başlangıcından sonra 60-90 dakika içinde ST segment yüksekliği olan derivasyonlardaki ST yüksekliğinin %50'den fazla gerilemesi
- Göğüs ağrısının geçmesi
- Reperfüzyon aritmilerinin görülmesidir.

Bu bulguların yokluğunda başarısız fibrinolizden bahsedilir. Bununla beraber tekrardan ST segment yükselmelerinde, reoklüzyon saptandığında, semptomatik kalp yetmezliği ve kardiyojenik şok varlığında hastaya acil olarak kurtarıcı PKG planlanmalıdır (126-128).

Başarılı olan fibrinolitik tedavi sonrasında da sorumlu koroner artere PKG planlanmalıdır. Klinik stabil olan hastalarda en uygun zaman 2-24 saat zaman aralığıdır (129-131).



Şekil 4. STEMI'da İskemi Süresine Göre Reperfüzyon Stratejileri (92, 115)

2.4.5.2 Medikal Tedavi

2.4.5.2.1 Antiagregan Tedavi

Akut koroner sendrom tanısı alan tüm hastalara ek bir kontrendike durum yok ise reperfüzyon stratejisi ne olursa olsun asetilsalisilik asit (ASA-aspirin) 150-300 mg yükleme dozu ve günlük olarak 75-100 mg idame dozu planlanmalıdır. ASA trombositler üzerine etkili bir ajan olup Tromboksan A2 oluşumunu engelleyip siklooksijenaz 1 (COX-1) enzim inhibisyonu yapar(45). AKS sonrasında tedaviye ömür boyu devam edilmelidir (110).

Aspirin ile beraberinde bir P2Y₁₂ inhibitörü tedaviye eklenmelidir. Bu ajanlar Adenozin difosfatın (ADP) trombositlerin yüzeyindeki P2Y₁₂ reseptörlerine bağlanması engelleyerek trombositlerin kümelenmesini engeller (45, 132). Bu grup ilaçlar arasında Tiklopidin, Klopidoğrel, Tikagrelor, Kangrelor, Prasugrel bulunur. Bunlar arasında ise Tikagrelor ve Prasugrel kılavuzlarca öncelikli olarak tercih edilmesi gereken ajanlardır. Klopidoğrelle göre mortaliteyi azaltma açısından daha üstün oldukları çalışmalarda belirlenmiştir (133, 134).

Tikagrelor tek seferde 180 mg yükleme ve 90 mg günde iki kez idame şeklinde kullanılır. Prasugrel ise 60 mg yükleme sonrasında 10 mg günde tek doz idame şeklinde kullanılır (110). Prasugrel'in 75 yaş üstünde, 60 kg'dan zayıf hastalarda ve daha önce geçirilmiş inme öyküsü olan hastalarda kullanımı önerilmez (110). Her iki ajanın da bilinen hemorajik SVO ve ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda kullanılması uygun değildir (135). Tikagrelor tedaviye başlanan ilk hafta içerisinde asemptomatik bradikardiye ve bazen ilacı değiştirmeye sebep olabilecek şekilde dispne hissine neden olabilir (136). Klopidoğrel ise bu iki ajanın kullanılması uygun olmayan hastalarda 600 mg yükleme ve günde tek doz 75 mg idame şeklinde kullanılabilir (135).

2.4.5.2.2 Antikoagölan Tedavi

Primer perkutan koroner girişim esnasında antiagregan ilaçlara ek olarak bir antikoagölan kullanılması önerilir. Bu grupta kullanılan ajanlar Anfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksoparin), bivaluridin bulunur. Heparinin neden olduğu trombositopenisi olan olgularda bivaluridin tercih edilir. Fibrinolitik tedavi esnasında ise enoksoparin öncelikli olarak seçilecek ajan

olmalıdır. İşlem sonrasında infarktla ilişkili koroner arterde reperfüzyon sağlandıktan sonra ek bir endikasyon yok ise rutin antikoagülan kullanımı önerilmemektedir (107).

2.4.5.2.3 Antiiskemik tedavi

Nitratlar: Vazodilatasyon yaparlar. Koroner arterlerde genişleme sağlayarak miyokarda gelen kan akımını arttırmırlarken, venödilatatör etkileriyle sağ kalbe ulaşan kan miktarını azaltarak preload'u azaltırlar. Böylece miyokardın oksijen sunumunu arttırırken oksijen ihtiyacını da azaltmış olurlar. Hastanın şikayetleri gerileyene kadar veya sistolik kan basıncı 100mmhg oluncaya dek 5 dakikalık aralarla doz arttırımı yapılabilir. 200 µgr/dakika kullanılabilir maksimum dozudur. Sağ ventrikül miyokard enfarktüsü, ciddi hipotansiyon, son 1 gün içerisinde fosfodiesteraz 5 inhibitörleri kullanımında veya nitratlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanımı önerilmez (137).

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB): Damar genişletici, miyokard kontraktilesini azaltan, atriyum ve ventrikül arası ileti gecikmesi etkileriyle bilinirler. Atriyal kaynaklı taşikardiler, kokain kullanımına bağlı miyokard infarktüsü, betabloker kullanımının kontrendike olduğu veya yanıt alınamayan miyokard enfarktüsü sonrasındaki göğüs ağrılarında kullanılabilirler. Yarı ömrü kısa olanları refleks olarak kalp hızını arttırmaları nedeniyle kullanımları AKS'da önerilmez. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) etkilenmiş ve düşük olan hastalarda verapamil ve diltizem gibi dihidropridin türevi olmayan KKB ajanlar kullanılmamalıdır (45, 138, 139).

Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ACEİ ve ARB): AKS' un her tipinde mortaliteyi, iskemi nüksünü ve remodellingi azaltmaları gibi etkileriyle tercih edilmesi gereken ajanlardır. ACEİ tolere edemeyen veya kuru öksürük gibi yan etkiler ortaya çıkan hastalarda ACEİ yerine ARB kullanılabilir. AKS haricinde sol ventrikül sistolik fonksiyon azalması olan konjestif kalp yetersizliği hastalarında ve hipertansif diyabet hastaları için de endikasyonu olan ilaçlardır. Bilateral renal arter stenozu, hiperkalemi, gebelik,

anjioödem ve ciddi hipotansiyon durumunda kullanılmaları önerilmez (45, 110, 139, 140).

Minarelokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA): Bu grup içerisinde spironolakton ve eplerenon kullanılır. AKS sonrası düşük ejeksiyon fraksiyonu varlığında (LVEF $\leq$ %40) tercih edilir. Erkeklerde kreatin > 2,5 mg/dl, kadınlarda >2 mg/dl üzerinde ve potasyum seviyesi >5 mEq/L üzerinde kullanılması uygun değildir (110).

Statinler: Yoğun statin tedavisinin; kardiyovasküler mortalitede ve iskemik olay insidansında azalma sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sebeple AKS’da hastanın kolesterol değerlerine bakılmaksızın yüksek dozda statin tedavisi önerilmektedir (141)

Beta Blokerler: Katekolaminlerin dokulardaki beta reseptör aracılığıyla olan etkilerini inhibe ederler. Üç tip beta adrenerejik reseptör bulunur. β 1 reseptörler kalpte bulunur. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla birlikte kalpte otomatisite artarken, kalp hızı ve iletimi ile birlikte kardiyak kontraktilite artar. β 2 reseptörler; çoğunlukla damarsal ve bronşiyal yapıların düz kaslarında, az miktarda da kalpte bulunurlar. Uyarılmalarıyla bazı metabolik etkiler, vazodilatasyon ve bronkodilatasyon meydana gelir. β 3 reseptörler de genellikle karaciğer, kas ve yağ dokuda bulunurken katekolaminlerin metabolik etkilerinden sorumludurlar. Birinci kuşak beta blokerlerden Propranolol ve timolol ilk geliştirilen beta bloker ajanlardan olup beta reseptörlerden herhangi birisine seçici etkileri yoktur. İkinci kuşak beta blokerler (metoprolol, atenolol, bisoprolol) ise β 1 reseptörlerine selektif bağlanırlar (142).

Üçüncü kuşak beta blokerler (karvedilol, labetolol) ise selektif değildir ve NO salınımı, alfa reseptör blokajı gibi ek özellikleri bulunur. Karvedilol periferik damarlarda vazodilatasyon yapar. Kendisi ve bazı metabolitleri vasıtasıyla kuvvetli antioksidan etkiler meydana getirir. Ek olarak miyokardiyal hasara cevap olarak oluşan bazı genlerin transkripsiyonunu baskılayarak antiproliferatif etki gösterir. Miyositlerde meydana gelen apoptozu önleyen etkileri bulunur (19, 20).

Genel olarak beta bloker ajanlar yarışmacı yolla katekolaminlerin kalp üzerine olan etkilerini engelleyerek kalp hızını, tansiyonu ve kardiyak kontraktiletiyi azaltarak miyokardın oksijen ihtiyacını azaltırlar (143, 144).

Karvedilol: Üçüncü kuşak beta blokerlerden karvedilol α_1 , β_1 ve β_2 adrenerjik reseptör blokajı özelliği olan bir adrenerjik reseptör blokörüdür. Dolayısıyla karvedilol selektif olmayan bir beta bloker ajandır. β_2 reseptör antagonizmasıyla kalbi aşırı katekolamin deşarjından korurken katekolaminerjik aktiviteye bağlı hipokalemi açısından yararlı olabilir. Alfa reseptör blokajı ile vazodilasyon sağlayarak kalbin refleks sempatik uyarımından sakınılmasında fayda sağlayabilir (145-147).

Karvedilolün alfa ve beta antagonistik etkilerinden ilişkisiz bir şekilde kap ve damar koruyucu, antioksidan ve antiproliferatif etkileri vardır(148). Düşük tedavi dozlarında β_1 reseptör blokaj etkisi, β_2 reseptör üzerine olan blokaj etkisinden 7 kat daha fazladır. Daha yüksek dozda kullanımlarda ise β_1 ve β_2 reseptörler üzerine olan etkileri eşitlenir (149, 150). Karvedilolün beta reseptörler üzerinden sağladığı kalp hızını azaltıcı etkisi yüksek sempatik aktivite varlığında daha belirgindir. Ayrıca efor ve emosyonel stres esnasındaki kalp hızına olan etkisi dinlenme anındaki kalp hızına olan etkisinden daha fazladır. Hipertansif hastalarda eşit dozlardaki kullanımlarda β_1 selektif ajanlara göre kalp hızını daha az azaltır (22). Karvedilolün alfa reseptör üzerinden koroner damarlar ve periferik damarlarda oluşturduğu vazodilasyon etkisi beta antagonistik etkilerinin yaklaşık %10'u kadardır (151).

Karvedilol ek olarak kuvvetli antioksidan özellik gösterir. Gerek kendisi gerek metaboliti olan vitamin E ile birlikte antioksidan özellikler gösterirken E vitamininden 100 kat daha fazla antioksidan etki sağlar. Antioksidan özellik serbest radikallerin hasarını, düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve ateroma ilerleyişi azaltır (146). Atriyum ve ventrikül miyokard hücrelerinde serbest radikallerden özellikle hidroksil iyonu (OH^-) hücre içindeki sarkoplazmik retikulum üzerinde bulunan kalsiyum (Ca^{2+}) adenosin trifosfat (ATP) aktivitesini azaltıp hücre dışı kalsiyum salınmasını bozarak Ca^{2+} metabolizması üzerinden direkt hücre hasarına sebebiyet verir. Karvedilolün başka bir metaboliti olan BM-910228 (düşük beta antagonistik etki ve yüksek antioksidan özellik gösterir) sarkoplazmik retikulum yüzeyindeki Ca-

ATPaz aktivitesini stabil hale getirerek serbest radikallerin miyokarda zararlı etkilerini engelleyerek hücre hasarını önler (152).

Selektif olmayan beta bloker ajanlarla AKS sonrası yapılan uzun vadeli çalışmalarda selektif olan beta blokerlere nazaran mortalitede daha fazla bir azalma meydana getirmesi kullanılan beta bloker ajanların farklılaşmasıyla mortalitede meydana gelen azalmanın farklı olabileceğini gösterir(145). Karvedilol ile yapılan bir çalışmada AKS tedavisinde oral veya iv karvedilol kullanımının mortalitede faydalı etkileri olduğunu göstermiştir (153).

Metoprolol: ikinci kuşak β bloker grubunda bulunan selektif olarak β_1 reseptör blokerüdür. β_1 reseptörlerine olan etkisi β_2 reseptörünü olan etkisine nazaran 75 kat daha fazladır (22). Kalp hızını azaltır, refleks taşikardiyi önler, atrioventriküler ileticiyi geciktirir. Hem egzersiz hem de istirahat halinde kardiyak debiyi azaltır. Katekolaminlerin damar kasıcı etkilerini dengeler; periferik damar direncini azaltır. Böylece dolaylı yoldan damarları genişleterek kan basıncını azaltır (21, 154).

2.5 Kontrast Madde Nefropatisi (Kmn)

2.5.1 Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı ve Sınıflandırması

Kontrast kullanımı ile ilişkili renal hasar 1920 yılından itibaren birçok çalışmaya konu olmuştur. Radyokontrast madde kullanımına bağlı alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonları, hipertansiyon, taşikardi ve ritim bozukluğu gibi kardiyak etkiler, trombosit kümeleşmesi, vazokonstriksiyon ve tromboz gibi dolaşımsal etkiler ve renal sistem üzerine olan olumsuz etkiler görülmektedir (155). Kontrast madde nefropatisi radyokontrast maddelerin kullanımına bağlı gelişen akut renal hasar durumudur. KMN; radyo opak madde kullanımını takiben kreatinin seviyelerinde 48-72 saat içinde bazal serum kreatin seviyesinde %25'lik artış ya da 0,5 mg/dl artış olması olarak tanımlanır. Kreatin seviyesi radyokontrast maddeye maruz kalındıktan sonra 2, 3 gün içinde tepe seviyesine ulaşırken tahminen 2 hafta sonra normal düzeylerine inmektedir (5).

2.5.2 Epidemiyoloji

KMN insidansı net olarak bilinmemesine rağmen son 10 yılda görülme sıklığı; hakkında daha fazla bilgi sahibi olunması, önleme yöntemlerinin artması, böbreğe olan toksik etkileri azaltılmış olan kontrast maddelerin kullanımının yaygınlaşması gibi nedenlerle %15 den %7 civarına düşmüştür (156).

2.5.3 İyotlu Kontrast Maddeler Hakkında Bilgiler

Kontrast maddelerin temelini benzen halkasına bağlı üç adet iyot atomu oluşturur. Kullanılan kontrast maddenin moleküler özellikleri, dozajı ve osmolaritesi KMN gelişimini etkileyen faktörlerdir. Başlarda kullanılan radyoopak maddeler yüksek osmolariteli maddelerdi. Bu maddelerin osmolariteleri 1500-2000 mozm/kg arasındadır. Günümüzde düşük osmolariteli radyokontrast maddeler kullanılmaktadır ve bunların osmolariteleri 600-1000 mozm/kg aralığındadır. radyokontrast maddeler İyonik dimer ve iyonik olmayan monomerler olarak iki grupta incelenirler. Yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonları doğal olan insanlarda KMN riski %5-6 arasında daha düşük izlenirken böbrek hastalığı olan hastalarda KMN riski %10-21 gibi daha yüksektir. Üçüncü nesil izoosmolar opak maddeler ise daha iyi görüntü ve daha az toksik etkilerine rağmen yüksek vizikositeleri nedeniyle kullanımda zorluk yaratmaktadır. Bu maddelere maruziyet sonrasında ise %3-21 arasında değişen KMN olguları bildirilmiştir (155, 157).

Genel anlamda iyonik kontrast maddeler yüksek osmolaritelidir ve daha yüksek KMN ve alerjik reaksiyon riski ile ilişkilidir. İyonik olmayan kontrast maddeler ise düşük osmolaritelidir ve daha düşük KMN ve alerjik reaksiyonla ilişkilidir (158).

2.5.4 Fizyopatoloji

KMN fizyopatolojisi net olarak belli değildir. Birden çok etken KMN gelişiminde rol oynayabilir;

- 1) **Direk Toksik Etki:** Kontrast maddeler glomerüllerden filtre olurlar ancak absorbe olmazlar. Bu durum tübüller içerisinde yüksek bir osmotik yük oluşturur. Tübüler hücrelerin hücreler arası taşıma sistemi ve enerji metabolizması bozulur. Osmotik nefrozis olarak tanımlanan bu süreç tübüler nekroza neden olur.
- 2) **Renal Mikrovasküler Hemodinamik Değişim:** Opak madde intratübüler basınç artışına neden olarak renal perfüzyonu azaltır.
- 3) **Reperfüzyon ve SOR Toksisitesi:** Böbrek perfüzyonunun azalması oksijen sunumunu azaltır ve hipoksiye sekonder serbest oksijen radikalleri (SOR) meydana gelir. SOR renal hasar oluşumunda önemli bir etkidir.
- 4) **İnflamasyona Bağlı Toksisite:** Radyokontrast madde kompleman sistemi ve sitokin salınımını tetikleyerek meydana gelen inflamasyonla renal hasara neden olur.
- 5) **Tübüler Toksisite:** Opak maddeler intratübüler protein artışına neden olarak toksik etki yapar(11).

Tüm bu mekanizmalar içerisinde en önemlisi hipoksiye sekonder meydana gelen oksidatif strestir. Oksidatif stres sonucunda SOR (*süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri*) meydana gelir. Oksijen ani bir şekilde nitrik oksit'i yakalar bunun sonucunda nitrik oksit azalır ve renal mikro dolaşım bozulur (15).

2.5.5 Kontrast Madde Nefropatisi Risk Faktörleri

KMN gelişimi bakımından riski fazla olan hastaların belirlenmesi planlanan koroner anjiyografiden önce alınabilecek önlemler için oldukça önemlidir (159). PKG sonrasında KMN meydana gelme sıklığını tahmin etmek için belirlenmiş risk faktörleri bildirilmiştir. Mehran ve arkadaşları PKG yapılan hastalarda KMN riskini göstermek için mehran risk skorlama sistemini geliştirmiştir. Saptanan 8 değişkene göre KMN riski %7.5 ila %57.3 arasında bulunmuştur (160).

RİSK FAKTÖRLERİ	SKOR	
Hipotansiyon	5 puan	
İntraaortik Balon Pompası (İABP)	5 puan	
Konjestif kalp yetmezliği (KKY)	5 puan	
Yaş > 75	4 puan	
Anemi	3 puan	
Diyabetes Mellitus	3 puan	
Ortalama kontrast madde miktarı	Her 100ml için 1 puan	
Serum kreatin düzeyi > 1,5 mg/dl	4 puan	
Veya		
GFH < 60 ml/dk/1,73m ²	40-60 arası:2 puan 20-40 arası:4 puan <20 altında:6 puan	



HESAPLA

Risk Skoru	KMN Riski	Diyaliz Riski
≤ 5	%7,5	%0,04
6-10	%14	%0,12
10-16	%26,1	%1,09
≥16	%57,3	%12,6

Şekil 5. Mehran ve Ark. Kontrast Nefropati Risk Skoru (160).

Not: Kalp yetmezliği New York kalp cemiyeti sınıf III-IV ya da akciğer ödemi öyküsü, GFH: glomerüler filtrasyon hızı, Anemi: erkek için hematokrit < %39, kadın için < %36, Hipotansiyon: Sistolik kan basıncı <80 mmhg olması veya 1 saatten fazla süren pozitif inotrop desteği alması.

Metabolik sendrom, prediyabet ve hiperürisemi KMN için yeni risk faktörleridir. ACEİ / ARB gibi ilaçların kullanımı, renal transplantasyon öyküsü, normal böbrek fonksiyonlu hastalarda diyabetes mellitus, düşük osmolariteli opak madde kullanımı, multiple myelom, kadın cinsiyet ve siroz KMN için çelişkili risk faktörleridir (161).

2.5.6 Kontrast Madde Nefropatisinin Klinik Özellikleri

Kontrast madde nefropatisi birbirinden farklı kliniklerde meydana gelebilir. Orta seviyede kreatin yükselmesi, oligürik ya da non-oligürik, inflamasyon ile ilişkisiz akut böbrek hasarına kadar ilerleyebilen farklı senaryolar görülebilir. Kontrast maddeye bağlı gelişen nefropatide ilk 24 saat içinde kreatinin seviyelerinde yükseliş başlar. 1-7 gün arasında tepe değerine ulaşır ve 10. gün civarında bazal seviyesine geri döner. İdrar osmolaritesi genellikle düşüktür. İdrar incelemesinde, tübül epiteli hücreleri, kaba granüler silendir hücreleri ya da ikisinin de olduğu akut tübüler nekroz özellikleri görülebilir. Bunların hiçbirisi KMN spesifik bulgular olmayıp sadece klinik bakı ve hikaye ile birleşince tanıya götürebilecek belirtilerdir (162).

2.5.7 Kontrast Madde Nefropatisinin Önlenmesi

Kontrast madde nefropatisi için net olarak bilinen spesifik bir tedavi bulunmaz. Çoğunlukla vakalar kendiliğinden sınırlanır ve geri dönüşümlüdür. Bazı hastalarda kısa dönem veya uzun dönem diyaliz gerekse de geriye dönük yapılan bir araştırmada KMN gelişen olgularda %36 mortalite oranı bulunması dikkat çekicidir.

Kontrast madde nefropatisi açısından yüksek riskli olduğu düşünülen vakalarda alınabilecek önlemler şu şekilde sıralanabilir;

- **Hidrasyon:** Yapılan çalışmalarda ayaktan gelen hastalarda koroner girişimden 10 saat önceden 1000 ml kadar oral sıvı alımı, hospitalize hastalarda 12 saat önceden olmak üzere koroner girişimi takiben 12 saat boyunca 100-150 ml/saat iv hidrasyon sonrasında KMN gelişiminin anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir (163).
- **N-asetil sistein (NAC):** Kronik böbrek hastalığı olan hastalara yapılan PKG öncesinde kullanılan NAC dozunun karşılaştırıldığı bir çalışmada 2x1200 mg doz uygulamasının, 2x600 mg doz uygulamasına göre KMN gelişimini daha fazla azalttığı gösterilmiştir (164). RAPPID çalışmasında ise NAC iv olarak 500cc salin solüsyonu içerisinde 150 mg/kg girişim öncesi 30 dakika boyunca infüzyon şeklinde verilmiş ve sonuçta KMN gelişimin anlamlı derece azaldığı

saptanmıştır (165). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2010 yılında yayımlamış olduğu miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda NAC kullanımı sınıf IIB olarak önerilmektedir (166).

- **Teofilin:** Renal damarlar üzerine daraltıcı etki gösteren Adenozin'e karşıt kullanılmaya başlanan Teofilin (200 mg, 4 doz şeklinde, ilk doz girişimden 1 saat önce verilir, diğer dozlar 12 saat arayla verilir) yapılan randomize araştırmalarda KMN riskini azalttığı gösterilse de profilaktik kullanımının önerilmesi açısından hala yeterli kanıt yoktur (167).
- **Statinler:** NO üretimi üzerine olan desteği ve oksidatif stresi azaltması, endotel için olumlu etkileri nedeniyle KMN riskini azaltma adına çalışmalara alınmıştır. Statin kullanımının KMN gelişimi üzerine etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar varsa da kronik böbrek hastalığı olan ve KAG yapılmış olan hastalara yapılan geriye dönük bir çalışmada işlem öncesi statin kullanımı olan hastalarda KMN gelişme riski düşük bulunmuştur. Yine yapılan bir çalışmada ise önceden süregelen statin kullanımı ile işlem öncesinde yeni başlanan statin kullanımının KMN gelişme riski üzerine koruyuculuk açısından benzer etkileri olduğu gösterilmiştir (168-170).
- **Sodyum bikarbonat:** Yapılan bir çalışmada kronik böbrek hastalığı olan hastalarda 3 grup oluşturulmuş. İlk gruba iv hidrasyon ve beraberinde NAC verilmiş, 2. Gruba NAC ile birlikte sodyum bikarbonat uygulanmış, 3. Grupta ise NAC ile birlikte askorbik asit verilmiştir. Çalışmanın sonucunda grup 1 ve grup 3 benzer oranda KMN gelişimi ile ilişkili bulunmuşken grup 2 diğer gruplardan anlamlı derecede düşük KMN gelişimi ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç NAC ile birlikte sodyum bikarbonat kullanımının KMN gelişimini önleme adına kullanılabilecek stratejilerden biri olduğunu gösterir (171).
- **Askorbik asit:** Antioksidan özelliği nedeniyle faydalı olabileceği düşünülmüştür. Faydalı olduğu gösterilen çalışmalar vardır (172). Etkisiz olduğu bulunan çalışmalar da mevcuttur (173).
- **Kıvrım diüretikleri:** Furosemid'in etkisiz olduğu ve KMN riskini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (17).
- **Oral antidiyabetik ilaçlara ara verilmesi:** Metformin gibi oral antidiyabet ilaçlarının renal asidoza neden olması nedeniyle bundan korunmak için

koroner anjiyografi öncesi kesilmesi ve 48. saat itibariyle tekrar başlanması önerilse de bu yöntemin KMN riskini azalttığını gösteren veriler elde edilememiştir. Bu yöntem yerine böbrek fonksiyonları normal olan hastaların tümünde oral diyabet ilacını kesmek yerine kreatinin bozulması sonucunda kesmek daha kabul gören bir yaklaşımdır. Ancak böbrek yetersizliği mevcut olan hastalarda ise işlem öncesi metforminin kesilmesi uygun bir yaklaşımdır (166).

- **Nebivolol:** Üçüncü kuşak beta blokerlerden olan Nebivolol damar genişletici ve antioksidan etkileri nedeniyle KMN önlenmesi adına denenmiş ve anlamlı koruyucu olduğu çalışmalar bulunmuştur (174, 175).
- **Hemodiyaliz ve hemofiltrasyon:** Diyaliz opak maddenin vücuttan atılmasında etkili bir yöntemdir (17, 176). Fakat profilaktik diyaliz stratejisinin KMN riskini azaltmadığı gösterilmiştir (177, 178). Hemofiltrasyon ise farklı olarak; PKG planlanmış KBH'lı hastalarla yapılan bir çalışmada (girişimden 4-8 saat önce ve girişimden 18-24 saat sonra 1000 cc/saat şeklinde) hemofiltrasyon yapılmasının, hidrasyona göre KMN sıklığını 10 kat azalttığı gösterilmiştir (179).

2.5.8 Kontrast Madde Nefropatisinin Tedavisi

İşlem sonrası takipte KMN düşünülen olgularda ana tedavi yöntemi volüm desteği ve hidrasyondur (6-12 saat boyunca 100-150 ml/saat izotonik solüsyon). Hidrasyon ve ilaç tedavilerine yanıt vermeyen, oligürük veya anürük hastalarda geçici veya kalıcı diyaliz ihtiyacı oluşabilir (180).

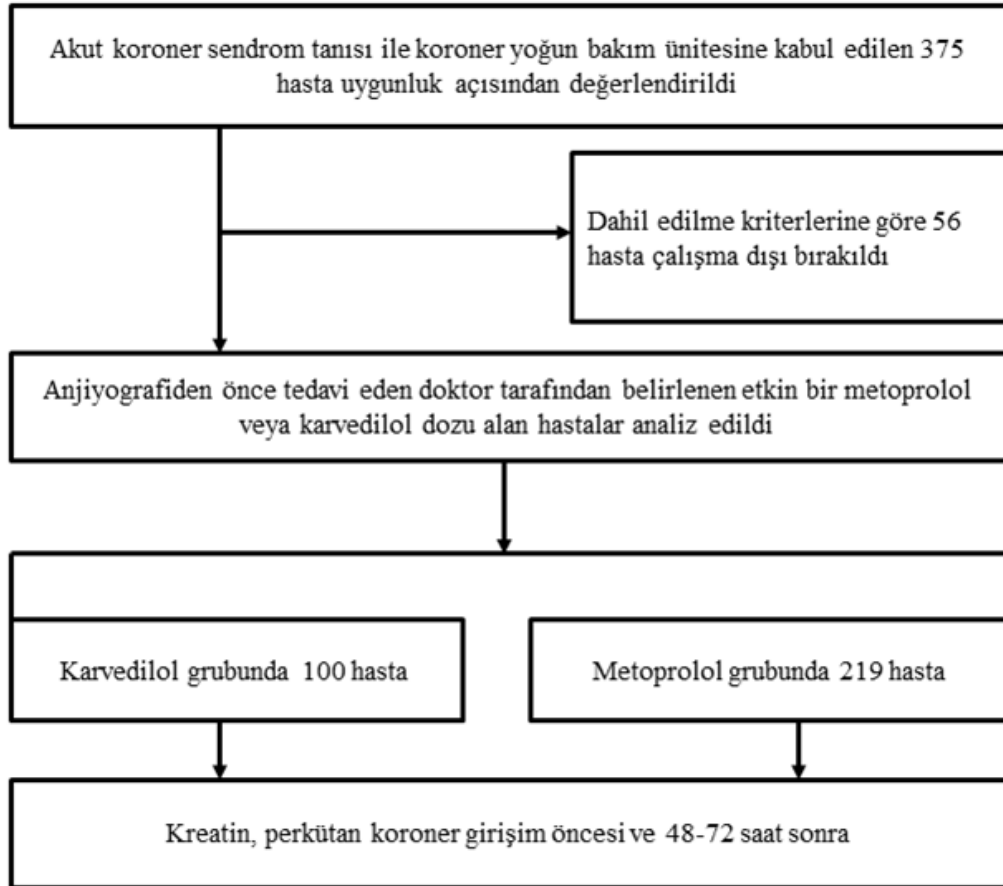
3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Araştırmamız, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmamız için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019/46 nolu protokol kodu ile onay alındıktan sonra prospektif olarak, Mayıs 2019- Nisan 2022 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi acil servisinden ve invaziv tedavi imkanı olmayan merkezlerden 112 Acil Komuta sistemi vasıtasıyla kabul edilen AKS tanısı alan KAG yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan çalışma kriterlerini karşılamayan hastalar dışlandıktan sonra, medikal tedavilerinde takip eden klinisyen tarafından beta bloker olarak Metoprolol süksinat veya Karvedilol tercih edilmiş hastalardan PKG uygulanmış olan toplam 319 hasta çalışmaya dahil edildi. STEMI, >20 dakika tipik göğüs ağrısı ve en az iki ardışık derivasyonda >1 mm tipik ST segment yükselmesi, ayrıca kreatin kinaz MB (CK-MB) veya troponin I (TnI) yükselişi olarak tanımlandı; NSTEMI, göğüs ağrısıyla birlikte son 48 saat içinde tipik CK-MB veya TnI artışı olarak tanımlandı; USAP, acil (48 saat içinde) koroner anjiyografinin klinik endikasyonu olan istirahat anjinası veya kreşendo anjina olarak tanımlandı. Çalışmaya alınan hastalara Karvedilol veya Metoprolol uluslararası kılavuzlar tarafından önerilen endikasyonlar dahilinde başlanmış olup, sadece çalışma amacıyla başlanmamıştır ve yine çalışma amacı ile doz değişikliği yapılmamıştır. Hastalara tolere ettikleri maksimum betabloker dozları uygulanmıştır. Hastayı takip eden klinisyen tarafından ilaç değişikliği yapılması durumunda hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmamızın dizaynı Şekil-6 da özetlenmiştir.

3.1.1 Dışlama Kriterleri:

1. Yapılan KAG esnasında PKG yapılmayan hastalar (CABG veya medikal takip kararı alınan)
2. İşlem öncesi ve sonrası dönemde kardiyojenik şok tablosunda olan hastalar
3. Beta bloker tedavisi almayan veya verilmesi kontrendike olan hastalar (atriyoventriküler blok, bronkospastik astım öyküsü, akciğer ödemi, ciddi bradikardi, ciddi hipotansiyon)
4. Bilinen malignitesi olan hastalar
5. Rutin diyaliz hastaları ve ileri derece KBH olan hastalar (tahmini GFH 30ml/dk/1,73m² altında olan)
6. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar
7. İleri derece kapak hastalığı olan hastalar
8. Aynı seansta birden fazla koronere PKG uygulanan hastalar
9. İşlem sırası, hemen sonrası, veya ilk 24 saat içinde ölen hastalar



Şekil 6.Çalışma Dizaynı

3.2. Verilerin Toplanması

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Koroner Yoğun Bakıma AKS tanısıyla hospitalize edilen veya tersiyer merkezlerden sevk vasıtasıyla kabul edilen hastalardan öncelikle dikkatli bir anamnez alınmıştır. Hastaların, koroner arter hastalığı risk faktörleri, ilaç kullanımı ve vital bulguları kayıt altına alınmıştır. Tüm hastalara fizik muayene, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, rutin kan tetkikleri (Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, kardiyak troponin düzeyleri, lipit profili, albümin, ürik asit, GGT, HbA1c, CRP) yapılmıştır. Veriler incelendikten sonra AKS tanısı alan hastalara KAG planlanmıştır. AKS'a yönelik medikal tedaviler ilgili klinisyen tarafından planlanmış ve başlanmıştır. Hastalara yapılacak çalışma hakkında bilgi verilip onam alınmıştır. Takip eden sorumlu klinisyen tarafından Metoprolol veya Karvedilol tedavisi tercih edilmiş hastalardan yapılan ilk KAG esnasında (indeks prosedür) PKG uygulanan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

3.3. Veri Toplama Araçları

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, HT, DM, sigara kullanımı, hiperlipidemi, aile öyküsü, geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) gibi risk faktörleri kaydedildi. Asetilsalisilik asit, ADP reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokeri, beta bloker, statin, ace-inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin kullanımı sorgulandı. Hastaların kullanıp kullanmadığı kaydedildi. Her hastadan mutlaka başvuru esnasında KAG öncesinde olmak üzere tam kan sayımı, açlık glukozu(glc), glikolize hemoglobin (HbA1c), albumin, kreatin(cr), Glomerüler Filtrasyon Hızı(GFH), Kan Üre Azotu(BUN), ürik asit, gama-glutamil transferaz (GGT), total kolestreol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol(LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL), trigliserit (TG) ve C-reaktif protein (CRP) kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalardan mutlaka KAG sonrası 24. ve 48. Saatlerde serum kreatin değerleri kaydedildi.

Ekokardiyografik İnceleme

Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. İki boyutlu ölçümler, renkli doppler görüntüleme ve spektral doppler Philips affiniti 50c ekokardiyografi cihazı kullanarak 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 ve ejeksiyon fraksiyonu (EF); “modifiye Simpson” yöntemi kullanılarak hesaplandı.

Koroner Anjiyografi

Tüm hastalara KAG öncesi 300 mg asetilsalisilik asit 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 antitrombositler tedavi (100 mg/gün aspirin yanında 75 mg/gün klopidogrel veya 180 mg/gün tikagrelor) uygulandı. Tüm anjiyografik işlemler ve perkutan koroner girişimler Siemens axiom artis skopi cihazı ve Philips clarity IQ cihazında deneyimli kardiyologlar tarafından transradial veya transfemoral yol kullanılarak yapıldı. Sol ve sağ KAG, Judkins tekniği kullanılarak çoklu projeksiyonlarda yapıldı. Tüm prosedürlerde düşük ozmolar, iyonik olmayan bir kontrast madde (iohexol) kullanıldı. AKS ile ilişkili olduğu düşünülen, diseke/trombüslü ve/veya koroner arter stenozu lümen çapının %70'inden fazla olan hastalara PKG ve stent uygulandı. Anjiyografik olarak elde edilen görüntüler izlenerek bütün 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 kayıt altına alındı.

3.4 Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı

İşlemden önce ve işlemden sonra 48-72 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.

3.5 Kullanılan Kontrast Madde ve Koroner Anjiyografi İşleminin Özellikleri

KAG işlemi sırasında tüm hastalara kontrast madde olarak non-iyonik, düşük ozmolar iyotlu kontrast madde olan iohexol kullanıldı. İşlem sırasında kullanılan kontrast madde miktarı her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

İşlem sonrası tüm hastalar 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 ile intravenöz olarak hidrate edildi.

3.6 İstatistiksel Analiz

Veri analizleri SPSS Statistics for Windows, sürüm 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. İlk olarak, dahil edilen hastalar müdahale sonrası KMN olup olmamasına göre gruplandırıldı ve KMN'yi etkileyen şüpheli faktörler tarandı. İkinci olarak, hastalar, işlem öncesi Karvedilol tedavisi alanlar ile Metoprolol tedavisi alanlar olarak gruplara ayrıldı. Normalliğin değerlendirilmesi için Shapiro-Wilk kriteri kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler, ortalamalar ve standart sapma (SD) olarak ifade edilmiş ve bu tür değişkenleri analiz etmek için t-testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık 25-75) olarak ifade edildi ve parametrik olmayan mann-whitney u testi kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi ve uygun olduğu şekilde Ki-kare veya Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Karvedilol uygulamasının (bağımsız değişken) KMN (bağımlı değişken) oluşumunu etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Tek değişkenli analizde p değeri $<0,10$ gösteren tüm parametreler çok değişkenli analize dahil edildi. KMN'nin öngörülmesi için risk faktörlerine göre, model şu karıştırıcı faktörler için ayarlanmıştır: karvedilol kullanımı, yaş, tahmini glomerüler filtrasyon hızı, hemoglobin, kontrast madde dozu ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu. P değeri $<0,05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Koroner Yoğun Bakıma AKS tanısı ile hospitalize edilip metoprolol veya karvedilol tedavisi alan, yapılan KAG sonucunda PKG uygulanmış 319 hasta prospektif olarak alındı. Karvedilol tedavisi alan hastalar karvedilol grubunu, metoprolol tedavisi alan hastalar ise metoprolol grubunu oluşturdu. Karvedilol grubu 100(%31), metoprolol grubu ise 219(%69) hastadan oluştu. Karvedilol grubunda 81(%81) erkek 19(%19) kadın hasta, metoprolol grubunda 167(%76,3) erkek, 52(%23,7) kadın hasta vardı. Diabetes mellitus tanısı olan hastalar, karvedilol grubunda 47(%47), metoprolol grubunda ise 81(%37) idi. Hipertansiyon tanısı olan hastalar, karvedilol grubunda 53(%53), metoprolol grubunda ise 108(%48,3) idi. Hiperlipidemi tanısı olan hastalar karvedilol grubunda 28(%28), metoprolol grubunda ise 36(%16,4) idi. Sigara kullanan hastalar karvedilol grubunda 57(%57), metoprolol grubunda ise 118(%53,8) idi.

Çalışmaya dahil edilen her iki gruptaki hastalar bazal karakteristik özellikler; yaş ($p=0,316$), cinsiyet ($p=0,38$), vücut kitle indeksi ($p=0,178$), hipertansiyon ($p=0,549$), diyabetes mellitus ($p=0,109$), sigara kullanımı ($p=0,603$), ailede KAH varlığı ($p=0,273$), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ($p=0,750$), geçirilmiş serebrovasküler olay ($p=0,725$), kalp hızı ($p=0,233$) açısından benzer olarak saptandı. Gruplar arasındaki bazal karakterisitik özellikler tablo-10'da özetlenmiştir.

Her iki grup incelendiğinde hem ASA ($p=0,346$), ACE inhibitörü ($p=0,694$), statin ($p=0,625$), betabloker (metoprolol) ($p=0,520$), klopidoğrel ($p=0,669$) kullanım hikayeleri bakımından hem de hastane içi aldıkları tedaviler bakımından aralarında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Grupların başvuru öncesinde kullandığı ilaçlar tablo-11 ve hastane içinde düzenlenen tedavileri Tablo-12'de belirtilmiştir.

Her iki gruptaki başvuru anındaki (KAG işleminden önce) laboratuvar değerleri incelendiğinde ise glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ($p=0,119$), hemoglobin

(p=0,536), beyaz küre sayısı (p=0,137), platelet (p=0,729), total kolesterol (p=0,546), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) (p=0,552), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) (p=0,298), trigliserit (p=0,815) ve glikolize hemoglobin (HbA1c) (p=0,376) seviyeleri bakımından benzer oldukları görüldü. Çalışmaya alınan hastaların KAG işlemi öncesi laboratuvar değerleri özellikleri Tablo-13’de özetlenmiştir.

Her iki grup, AKS tipleri; ST yükselmeli (STEMİ) ve ST yükselmesiz (NSTEMİ-USAP) açısından da karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p=0.530). AKS açısından karşılaştırılması Tablo-14 de özetlenmiştir.

Her iki grup yapılan girişimsel işlemin tipleri açısından da karşılaştırıldı ve sadece perkutan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA), direk stent, PTCA+ stent, stent+postdilasyon ve PTCA+stent+postdilasyon işlem tipleri açısından aralarında anlamlı farklılıklar olmadığı saptandı (p=0,649). Girişimsel işlemin tipleri açısından karşılaştırılması Tablo-15 de özetlenmiştir.

Her iki grup anjiyografik etkenler açısından da karşılaştırılmıştır. Bu bağlamda işlem süresi (p=0,934), işlemde kullanılan toplam kontrast madde miktarı (p=0,158) , kullanılan stentlerin uzunluğu (p=0,144) ve çapları (p=0,066) , çoklu damar hastalığı (p=0,708) açısından her iki grubun benzer oldukları saptanmıştır. Bu karşılaştırma Tablo-16’da özetlenmiştir.

Çalışmanın primer sonlanım noktası olan KMN gelişme oranları incelendiğinde, karvedilol grubunda 100 hastanın 6’sında (%6), metoprolol grubunda ise 219 hastadan 40’ında (%18,3) KMN geliştiği gözlemlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,003) (Tablo-17)

Çalışmanın sekonder sonlanım noktalarını araştırmak amacıyla KMN gelişiminde etkili olabilecek faktörler incelendi. Bazal karakteristik özelliklerden; cinsiyet, hipertansiyon, diyabet varlığı, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve aile öyküsü açısından incelendi ancak bu özelliklerden hiçbiri KMN gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. KMN gelişen grupta erkek cinsiyet 32 (%69,6) iken KMN gelişmeyen grupta erkek cinsiyet 216 (%79,1) olarak saptandı ve aralarında anlamlı farklılık yoktu (p=0,179). KMN gelişen grupta hipertansiyon hastaları 28 (%60,9) iken KMN gelişmeyen grupta 133 (%48,7) idi ve aralarında anlamlı farklılık

bulunmadı ($p=0,152$). KMN gelişen grupta diyabetes mellitus hastaları 18 (%39,1) iken KMN gelişmeyen grupta 110 (%40,3) idi ve aralarında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=1$). KMN gelişen grupta sigara kullanan hastaların sayısı 20 (%43,5) iken KMN gelişmeyen grupta 140 (%51,3) idi ve aralarında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,330$). KMN gelişen grupta hiperlipidemisi olan hastaların sayısı 6 (%13) iken KMN gelişmeyen grupta ise 58 (%21,2) idi ve aralarında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,236$). KMN gelişen grupta pozitif aile öyküsü olan hastaların sayısı 2 (%4,3) iken KMN gelişmeyen grupta ise 30 (%11) olarak saptandı ve aralarında anlamlı farklılık bulunmadı. ($p=0,284$) (Tablo-18)

KMN gelişiminde etkili olabilecek diğer faktörlerden AKS tipi, çok damar hastalığı, işlem tipi açısından incelendiğinde bu faktörlerle ilgili KMN gelişimi ile aralarında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı. ($p=0,272$) (Tablo-18)

İşlem süresi, kullanılan kontrast madde miktarı, stent uzunluğu, stent çapı, çoklu damar hastalığı gibi anjiyografik değişkenler KMN gelişimi açısından incelendi. Bu değişkenlerden sadece kullanılan kontrast madde miktarı anlamlı olarak bulundu. ($p=0,01$) (Tablo-18)

KMN gelişimini etkileyen faktörler açısından hasta gruplarının hastanede düzenlenmiş medikal tedavileri karşılaştırıldı. ASA kullanımı, ADP reseptör antagonisti (klopidogrel-tikagrelor), statin ve glikoprotein 2b3a inhibitörü kullanımı KMN gelişim, üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak KMN gelişen grupta hastanedeki tedavisinde ACE İnhibitörü kullanan hastaların sayısı 32 (%69,6) iken KMN gelişmeyen grupta ise 245 (%89,7) idi ve istatistiksel açıdan anlamlıydı. ($p=0,001$) (Tablo-19)

Hastaların daha önce kullandığı ilaç öyküleri açısından incelendiğinde ASA ($p=0,532$), statin ($p=0,236$), ACE inhibitörü kullanımı ($p=0,113$), ADP reseptör antagonisti (klopidogrel) ($p=0,623$), beta bloker (metoprolol) ($p=0,297$) ve kalsiyum kanal blokerleri ($p=0,608$) kullanımı açısından KMN gelişimi ile aralarında anlamlı ilişki bulunmadı. (Tablo-19)

Araştırmada ikinci sonlanım noktası olan, hastaların bazal karakteristik özellikleri ve bazal laboratuvar değerleri içinden KMN gelişimine etkili olan

faktörler incelendi. KMN’de risk faktörü olarak belirlenmiş veya KMN gelişmesine etki edebileceği düşünülen; kullanılan kontrast madde miktarı, yaş, işlem öncesi GFH, LVEF ve çalışmamızda araştırdığımız karvedilol kullanımı parametrelerine tekli regresyon analizi uygulandı. Tekli regresyon analizi sonucunda $p<0.25$ çıkan kullanılan kontrast madde miktarı, yaş, işlem öncesi GFH, LVEF ve karvedilol kullanımı parametreleri çoklu regresyona alındı. Analiz sonunda kullanılan kontrast madde miktarı, işlem öncesi GFH, işlem öncesi kreatinin değeri ve karvedilol kullanımı sırasıyla KMN gelişimine etkili faktörler olarak görüldü (sırasıyla $p=0,031$, $p=0,014$, $p=0,006$). Tablo-20’de KMN gelişimi üzerine etkili olabilecek parametreler özetlenmiştir.

Tablo 10. Temel Klinik Ve Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Özellik	Karvedilol (n:100)	Metoprolol (n:219)	P Değeri
Yaş (Yıl, Ort±SS)	58,15±12,87	59,67±12,21	0,316*
Cinsiyet (Erkek,%)	81 (%81)	167 (%76,3)	0,386**
VKİ (kg/m ² ,±SS)	26,66±4,03	26,08±3,29	0,178*
Hipertansiyon (Evet,%)	53 (%53)	108 (%49,3)	0,549**
Diyabet (Evet,%)	47 (%47)	81 (%37)	0,109**
Hiperlipidemi (Evet,%)	28 (%28)	71 (%32,4)	0,136**
Sigara(Evet,%)	48 (%48)	112 (%51,1)	0,603**
Aile hikayesi (Evet,%)	12 (%12)	20 (%9,1)	0,273**
SVO(Evet,%)	2(%2)	7(%3,19)	0,725**
LVEF (% , Ort±SS)	45,20±8,792	44,86±9,04	0,750*
SKB (mmHg, Ort±SS)	133,58±17,80	127,41±19,07	0,041*
DKB(mmHg, Ort±SS)	80,34±12,90	79,14±11,82	0,543*
Kalp Hızı (vuru/dk, Ort±SS)	95,12±11,83	82,23±14,75	0,233*
*: İndependent sample (student) t test, **: Chi-square test Ort:ortalama, SS:standart sapma,VKİ:vücut kitle indeksi, SVO:serebrovasküler olay, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diastolik kan basıncı			

Tablo 11. Daha Önceden Kullandıkları İlaçlar Açısından Karşılaştırılması

İlaç	Karvedilol (n:100)	Metoprolol (n:219)	P Değeri
ASA (%)	21 (%21)	36 (%16,4)	0,346*
ACE inhibitörü (%)	9 (%9)	24 (%11)	0,694*
Statin kullanımı (%)	5 (%5)	15 (%6,8)	0,625*
Betabloker (metoprolol,%)	10 (%10)	17 (%7,8)	0,520*
Klopidogrel (%)	1 (%1)	5 (%2,3)	0,669*
Ca kanal blokör (%)	2 (%2)	6 (%2,7)	1*
*: Chi-square test			

Tablo 12. Hastanedeki Tedaviler Açısından Karşılaştırılması

İlaç	Karvedilol (n:100)	Metoprolol (n:219)	P Değeri
ASA (%)	100 (%100)	219 (%100)	1*
ACE inhibitörü (%)	91 (%91)	186 (%84,9)	0,156*
Statin kullanımı (%)	99 (%99)	216 (%98,6)	1*
ADP res. antagonisti Klopidogrel (%) Tikagrelor (%)	78 (%78) 22(%22)	166 (%75,8) 53(%24,2)	0,776*
Gp2b3a inh. (%)	2 (%2)	10 (%4,6)	0,353*
*: Chi-square test			

Tablo 13. Her İki Gruptaki Hastaların İşlem Öncesi Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri	Karvedilol (n:100)	Metoprolol (n:219)	P Değeri
Hemoglobin (g/dl, Ort±SS)	14,28±1,80	14,13±2,00	0,536*
Beyaz küre sayısı (10 ³ xµl, Ort±SS)	11,99±3,49	11,31±3,85	0,137*
Platelet (10 ³ xµl, Ort±SS)	261±71	264±74	0,729*
Total kolesterol (mg/dl, Ort±SS)	180±47	176±41	0,546*
Trigliserit (mg/dl)	147 (109-206)	153 (113-211)	0,815**
LDL (mg/dl, Ort±SS)	110±43	107±37	0,552*
HDL (mg/dl, Ort±SS)	40±12	38±9	0,298*
Kreatin (mg/dl, Ort±SS)	0,97±0,29	0,89±0,33	0,049*
GFH (ml/dk)	83,23±21,57	87,52±22,76	0,119*
Glukoz (mg / dl)	174±84	156±78	0,059*
HbA1c (% , Ort±SS)	7,55±2,43	7,25±2,35	0,376*
C-Reaktif Protein (mg/dl)	10,3 (4,92-30,6)	7,67 (3,3-21,2)	0,295**
*: İndependent sample (student) t test, **: Mann-Whitney U testi			

Tablo 14. AKS Tipi Açısından Karşılaştırılması

AKS tipi	Karvedilol (n:100)	Metoprolol (n:219)	P Değeri
ST yükselmeli Mİ (%)	62 (%62)	144 (%65,8)	0,530*
ST yükselmesiz Mİ (%)	38 (%38)	75 (%34,2)	
*: Chi-square test			

Tablo 15. Yapılan Girişimsel İşlem Tipi Açısından Karşılaştırılması

İşlem tipi	Karvedilol (n:100)	Metoprolol (n:219)	P Değeri
PTCA (%)	1 (%1)	1 (%0,5)	0,649*
Primer stent (%)	38 (%38)	80 (%36,5)	
PTCA+ Stent (%)	40 (%40)	86 (%39,3)	
Stent+ Postdilatasyon (%)	11 (%11)	18 (%8,2)	
PTCA+ Stent + Postdilatasyon (%)	10 (%10)	34 (%15,5)	
*: Chi-square test			

Tablo 16. Anjiyografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Karvedilol (n:100)	Metoprolol (n:219)	P Değeri
İşlem süresi (dakika, Ort±SS)	37±15	38±17	0,934*
Opak miktarı (ml, Ort±SS)	173±80	189±98	0,158*
Kullanılan Stent uzunluğu (mm, Ort±SS)	30±14	33±16	0,144*
Kullanılan Stent çapı (mm, Ort±SS)	2,99±0,36	2,92±0,29	0,066*
Çoklu damar hastalığı (evet, %)	65 (%65)	137 (%62,5)	0,708**
*: Independent sample (student) t test, **: Chi-square test			

Tablo 17. KMN Gelişimi Açısından Karşılaştırılması

	Karvedilol (n:100)	Metoprolol (n:219)	P Değeri
KMN gelişimi (Evet, %)	6 (%6)	40 (%18,3)	0,003*
*: Chi-square test			

Tablo 18. Genel Değişkenlerin KMN Gelişimi Açısından Karşılaştırılması

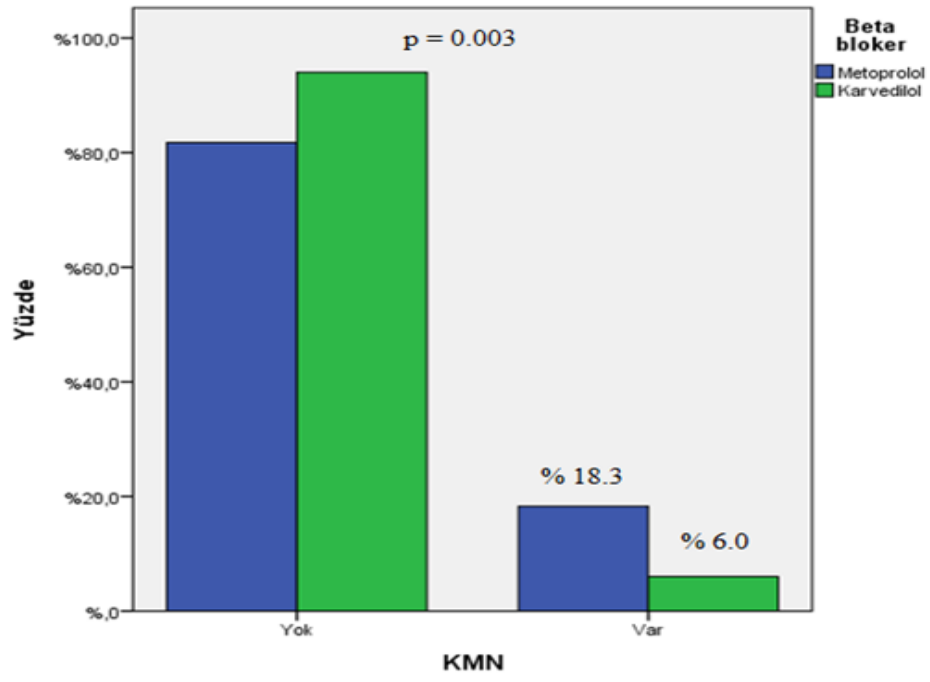
Değişken	KMN gelişen hastalar (n:46)	KMN gelişmeyen hastalar (n:273)	P Değeri
Yaş (Yıl, Ort±SS)	65,35±12,14	58,15±12,42	<0,001*
Cinsiyet (Erkek,%)	32 (%69,6)	216 (%79,1)	0,179**
VKİ (kg/m ² ,±SS)	26,84±3,51	26,16±3,55	0,236*
Hipertansiyon (Evet,%)	28 (%60,9)	133 (%48,7)	0,127**
Diyabet (Evet,%)	18 (%39,1)	110 (%40,3)	0,882**
Hiperlipidemi (Evet,%)	6 (%13)	58 (%21,2)	0,199**
Sigara (Evet,%)	21 (%45,7)	154 (%56,4)	0,330**
Aile hikayesi (Evet,%)	2 (%4,3)	30 (%11)	0,165**
SVO(Evet,%)	2(%4,3)	7(%2,56)	0,499**
LVEF (% , Ort±SS)	42,65±9,78	45,33±8,78	0,068*
SKB (mmHg, Ort±SS)	128,91±26,14	129,63±17,60	0,867*
DKB (mmHg, Ort±SS)	78,00±15,78	79,79±11,60	0,523*
Kalp Hızı (vuru/dk, Ort±SS)	87,82±16,81	86,54±12,45	0,934*
Hemoglobin (g/dl,Ort±SS)	13,63±1,87	14,27±1,94	0,040*
Beyaz küre sayısı (10 ³ xµl, Ort±SS)	11,61±4,86	11,51±3,55	0,866*
Platelet (10 ³ xµl, Ort±SS)	269±93	262±69	0,594*
Total kolesterol (mg/dl, Ort±SS)	173±43	178±43	0,514*
Trigliserit (mg/dl)	142 (115-197)	152 (108-216)	0,394***
LDL (mg/dl, Ort±SS)	103±38	108±39	0,443*
HDL (mg/dl, Ort±SS)	41±10	38±11	0,193*
Kreatin (mg/dl, Ort±SS)	0,93±0,25	0,91±0,33	0,724*
GFH (ml/dk)	74±24	87±21	<0,001*
Glukoz (mg / dl)	154±82	163±80	0,521*
HbA1c (% , Ort±SS)	7,78±2,94	7,29±2,28	0,317*
C-Reaktif Protein (mg/dl)	12,15 (6,82-24,6)	8,71 (3,55-25,70)	0,261***
AKS TİPİ			
ST yükselmeli Mİ (%)	33 (%71,17)	173 (%63,4)	0,272**
ST yükselmesiz AKS (%)	13 (%28,33)	100 (%36,6)	
KAG parametreleri:			
İşlem süresi (dakika, Ort±SS)	41,70±21,43	37,29±15,59	0,106*
Opak miktarı (ml, Ort±SS)	217,50±111,20	178,52±88,56	0,010*
Stent uzunluğu (mm, Ort±SS)	35,69±21,2	31,58±14,5	0,104*
Stent çapı (mm, Ort±SS)	2,90±0,26	2,94±0,33	0,401*
Çoklu damar hastalığı (evet, %)	34 (%73,9)	168 (%61,5)	0,136**
İşlem tipi:			
PTCA (%)	1 (%2,2)	1 (%0,4)	0,373**
Primer stent (%)	15 (%32,6)	103 (%37,7)	
PTCA+ Stent (%)	21 (%45,7)	105 (%38,5)	
Stent+ Postdilasyon (%)	1 (%4,3)	27 (%9,9)	
PTCA+ Stent + postdilasyon (%)	7 (%15,2)	37 (%13,6)	
*: independent sample (student) t test, **: Chi-square test, ***: Mann-Whitney U testi			

Tablo 19. İlaç Kullanımı Ve Tedavilerin KMN Gelişimi Açısından Karşılaştırılması

İlaç	KMN gelişen hastalar (n:46)	KMN gelişmeyen hastalar (n:273)	P Değeri
Geçmiş ilaç kullanımları:			
ASA (%)	10 (%21,7)	47 (%17,2)	0,532*
ACE inhibitörü (%)	8 (%17,4)	25 (%9,2)	0,113*
Statin kullanımı (%)	6 (%13)	58 (%21,2)	0,236*
Betabloker (metoprolol,%)	9 (%19,6)	36 (13,1)	0,297*
Klopidogrel (%)	2 (%4,3)	7 (%2,56)	0,623*
Ca kanal blokör (%)	0 (%0)	8 (%2,9)	0,608*
Hastane içi tedavileri:			
ASA (%)	46 (%100)	273 (%100)	1*
ACE inhibitörü (%)	32 (%69,6)	245 (%89,7)	0,001*
Statin kullanımı (%)	45 (%97,8)	270 (%98,9)	0,465*
Klopidogrel (%)	34 (%73,9)	210 (%76,9)	0,707*
Tikagrelor (%)	12 (%26,1)	63 (%23,1)	0,707*
Gb2b3a inh. (%)	1 (%2,2)	11 (%4)	1*
*: Chi-square test			

Tablo 20. Multi Varyant Lojistik Regresyon Analiz Sonucuna Göre KMN Gelişiminde Etkili Olabileceği Düşünülen Parametreler

Değişken	Beta değeri	P değeri	Exp. Beta	CI %95	
				Alt	Üst
Kullanılan opak miktarı	0,004	0,031	1,004	1,000	1,008
İşlem öncesi GFH	-0,023	0,014	0,978	0,960	0,995
Hemoglobin	-0,020	0,838	0,980	0,809	1,187
Yaş	0,015	0,421	1,015	0,978	1,054
LVEF	-0,012	0,543	0,988	0,951	1,027
Karvedilol kullanımı	-1,386	0,006	0,250	0,092	0,678
GFH: Glomerül filtrasyon hızı, Exp. Beta: Beklenen beta, CI %95: %95 güvenlik aralığı LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu					



Şekil 7. KMN Gelişimi Üzerine Metoprolol Ve Karvedilol Kullanımlarının Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Bu prospektif çalışma, AKS için tercih edilen tedavi olan acil PKG sonrası KMN prevalansını araştırdı. Sonuçlarımız, seçici olmayan bir beta bloker olan karvedilol alan hastaların, metoprolol süksinat alan hastalara göre KMN gelişmesi olasılığının önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermektedir.

Akut koroner sendrom, kardiyovasküler sistemin akut ve şiddetli bir hastalığıdır ve PKG, AKS'li hastaların kesin tedavisi için önemli bir yaklaşımdır (181, 182). PKG uygulanan hastalarda KMN ciddi bir komplikasyon haline gelmiştir ve artan böbrek yetmezliği insidansı ve artan kısa ve uzun vadeli mortalite oranları gibi klinik advers olaylarla yakından ilişkilidir (183, 184). KMN, kontrast madde uygulanmasından sonra serum kreatinin düzeylerinde %25'lik bir artış veya mutlak değerde 0,5 mg/dl'den fazla artış anlamına gelir(5). Genel popülasyonda KMN insidansı %0,3 ile %2,6 arasında değişmektedir (185, 186). Önceki çalışmalar, AKS'li hastaların yüksek bir KMN insidansına sahip olduğunu ve bu insidansın diğer elektif gruplara göre üç kat daha fazla olduğunu göstermiştir (187, 188). Bu çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamız AKS'li acil PKG yapılan hastalarda KMN insidansının %14,40 (n=46) olduğunu göstermiştir. Bu bulgu bir kez daha KMN'nin PKG sonrası görülme sıklığının daha yüksek olduğunu ve bu duruma daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. Koroner revaskülarizasyon başarılı olsa bile, KMN'nin ortaya çıkması, kısa ve uzun vadeli kötü prognozun bir işaretidir (189). Bu nedenle, PKG ile tedavi edilen AKS hastalarında mümkünse KMN'nin önlenmesi veya erken saptanması hayati önem taşımaktadır.

Kontrast madde nefropatisi fizyopatolojisi henüz net olarak belirlenememiştir. Bununla birlikte, birçok çalışmada gösterilmiştir ki, kontrast madde maruziyeti sonrasında gelişen renal kan akımında bozulma, vazokonstriksiyona bağlı renal meduller kan akımının azalması, oksidatif stres, renal tübüler bozulma KMN gelişmesinde suçlanabilecek başta gelen mekanizmalarıdır (11-14). KMN gelişmesinin önlenmesinde kullanılan farmakolojik ajanlar suçlanan

bu nedenler üzerine etki göstermeye çalışır. Karvedilol'ün vazodilatasyon ve NO üzerinden antioksidan etkileri sebebiyle KMN gelişmesini önleme üzerine olabilecek olumlu etkilerini düşünerek araştırmamızı planladık. Şu ana kadar bildiğimiz kadarıyla literatürde AKS'li hastalarda yapılan PKG sonrasında KMN gelişimi üzerine karvedilol'ün etkisi araştıran bir çalışma henüz yoktur.

Kontrast madde nefropatisi gelişimini önleme adına etkinliği tartışmasız olarak kabul edilen hidrasyon dışında herhangi bir yöntem henüz bulunamamıştır. AKS'li hastalarda STEMI işlem öncesi hidrasyona izin vermeyecek kadar hızla müdahale edilmesi gereken bir durumsa da NSTEMI için yüksek riskli olmayan hastalarda işlem öncesi hidrasyon için zaman bulunabilir. Arslan ve arkadaşları 2021 yılında yaptıkları çalışmada tahmini GFH ≥ 60 ml/dk olan KMN açısından düşük riskli 401 NSTEMI hastasından 198 hastaya kontrast madde maruziyetinden 3-12 saat öncesinden başlanarak kontrast maddeye maruziyet sonrası 24 saat devam edecek şekilde 1 ml/kg/sa hızından %0,9 sodyum klorür intravenöz hidrasyonu verilmiş. 203 hastaya ise hidrasyon verilmeyerek iki grup arasında KMN gelişimi açısından karşılaştırma yapılmış ve hidrasyon grubunda %7,1 ve hidrasyon almayan grupta %14,1 KMN gelişme insidansı saptanmış ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur. KMN açısından düşük riskli hasta grubunda işlem öncesi ve sonrasında hidrasyon tedavisinin NSTEMI sonucunda yapılan PKG sonrası KMN gelişimini azalttığı bildirmişlerdir(190). STEMI için bakıldığında ise Wang ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları meta-analize 3 randomize kontrollü çalışmadan toplam 924 hasta dahil ettiler. 924 hastanın 462'si periprocedürel intravenöz hidrasyon tedavisi alan grupta iken 462 hasta da hidrasyon almayan(kontrol) grubunu oluşturdu. Yapılan PPKG sonrasında KMN gelişimi hidrasyon grubunda % 16.9, kontrol grubunda % 26.4 olarak saptandı. Meta-analiz sonucunda ise STEMI ile başvuran hastalarda PPKG sonrasında KMN gelişme oranı hidrasyon alan grupta anlamlı derecede daha düşük olarak bulundu (191). Bizim araştırmamızda ise hem STEMI hem de NSTEMI ve USAP gibi tüm AKS hastaları dahil edildiğinden gerek preprosedürel gerek postprosedürel dönemde hidrasyon tedavisinin uygulanabilirliği özellikle STEMI'da acil PPKG gereksinimi nedeniyle standart hale getirilemediğinden çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Akut koroner sendrom sonrası yapılan perkutan koroner girişimler sonrasında KMN gelişimini önlemek adına yapılan araştırmalarda kullanılan diğer bir ajan ise statinlerdir. Leoncini ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış olduğu PRATO-ACS (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome) çalışmasında NSTEMİ ile başvuran hastalarda erken dönemde 40mg/gün olarak başlanıp 20 mg/gün olarak idame rosuvastatin tedavisi alan 252 hasta ve statin tedavisi almayan(kontrol) 252 hasta olarak 504 hasta çalışmaya dahil edilmiş. KMN, kontrast uygulamasından sonra 72 saat içinde kreatinin konsantrasyonunda ≥ 0.5 mg/dl veya başlangıçtan ≥ 25 daha fazla artış olarak tanımlanmış. Çalışmanın sonucunda KMN insidansı statin grubunda %6,7 bulunurken kontrol grubuna(%15,1) göre anlamlı derecede düşük saptanmış. NSTEMİ ile başvuran hastalarda erken dönem yüksek doz rosuvastatin tedavisi KMN gelişmesini önleyebilir olarak görüş bildirmişlerdir (192). Bugüne kadarki statinlerle yapılan çalışmalar neticesinde statinlerin KMN gelişimini önlemesinin olası mekanizmaları antiinflamatuvar etkilerine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da hastalar AKS tanısıyla başvurmuş olmaları nedeniyle yüksek dozlarda statin tedavisi almış olup karvedilol ve metoprolol gruplarında statin kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığından çalışmanın sonucunu etkilemediğini düşünmekteyiz.

Karvedilol, selektif olmayan bir beta-adrenoseptör ve selektif alfa 1-adrenoseptör bloke edici olup, kalp yetmezliği, hipertansiyon, AKS gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için klinik olarak onaylanmıştır (193). Karvedilol'ün güçlü antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir ve birkaç deneysel çalışma, karvedilolün çeşitli inflamatuvar ve oksidatif stres kaynaklı hastalıklarda koruyucu etkileri olduğunu ortaya koymuştur (194, 195).

Akut koroner sendromlu hastalara sıklıkla beta bloker ilaçlar reçete edilir. AKS olduğundan şüphelenilen hastalar için β -blokerler ilk seçenek ajanlar olduğundan, bu ilaç grubunun KMN gelişimi üzerindeki etkilerini tanımlamak önemlidir. Metoprolol halen klinisyenler tarafından reçete edilen ve en sık kullanılan β -bloker ajanlardan biridir. Ancak karvedilol gibi vazodilatör etkisi yoktur (196).

Zaatari ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada AKS sonrasında metoprolol ve karvedilol tedavileri karşılaştırıldı. Çalışmaya 4142'si metoprolol ve 1487'si karvedilol tedavileriyle taburcu edilen 7.057 hasta dahil edildi. Bu hastalar 3 yıl boyunca mortalite açısından izlendiler. Çalışmanın sonucunda 3 yıllık sağ kalım oranları arasında metoprolol ve karvedilol arasında anlamlı fark izlenmezken LVEF <%40 olan alt grupta ise karvedilolün sağ kalım oranı metoprolol'e kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Sonuç olarak AKS sonrasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≤ 40 olan hastalarda karvedilol kullanımının sağ kalım açısından metoprolol'e üstün olabileceği yönünde görüş bildirdiler (197). Köpekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise metoprololün böbrekleri iskemik ataklardan korumada etkisiz olduğu bulunmuştur (198). Tersine, doku çalışmaları, karvedilolün afferent ve efferent arteriyollerde dilatasyona neden olarak renal kan akışını ve glomerüler filtrasyon hızını arttırdığını ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz tarafından oluşturulan reaktif oksijen ürünlerini endotelial yapıcı NO sentaz yoluyla NO'ya dönüştürdüğünü ve toplam antioksidan etkisini arttırdığını göstermiştir (194, 199, 200). Akgüllü ve arkadaşları KMN'nin önlenmesinde beta blokerlerin etkilerini araştırdı. KMN gelişimi ile karvedilol, metoprolol veya nebivolol kullanımı arasında bir ilişki bulamadılar (201). Ancak bu çalışmada akut koroner sendromlu hastalar ve acil PKG yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Akgüllü ve arkadaşları ayrıca karvedilol ve nebivololün sıçanlarda KMN gelişimine karşı önleyici rol oynayıp oynamadığını araştırmışlar ve hem karvedilol hem de nebivololün oksidatif stresi azaltarak KMN gelişimini engellediği sonucuna varmışlardır (202). Yılmaz ve arkadaşları, elektif koroner anjiyografi yapılan hastalarda karvedilol ve metoprololün KMN gelişimi üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır (203). Karvedilol'ün KMN 'yi önlemede etkili olduğunu bildirdiler (193). Koroner anjiyografi yapılan kronik koroner sendromlu hastalarda, karvedilol grubunda metoprolol grubuna kıyasla KMN insidansı anlamlı olarak daha düşüktü. Bu bulgu ışığında yazarlar, koroner anjiyografi sonrası metoprolole kıyasla karvedilolün KMN 'ye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmışlardır. Bildiğimiz kadarıyla araştırmamız, acil PKG uygulanan AKS hastalarında karvedilolün metoprolol süksinata karşı KMN üzerindeki etkisini değerlendiren ilk

çalışmadır. Karvedilol kullanımının KMN gelişimi ile önemli ölçüde ters orantılı olduğunu gösterdik.

Karvedilol alan AKS hastalarında PKG sonrası KMN prevalansındaki bu azalmanın altında yatan mekanizma tamamen açık değildir, ancak birkaç olası açıklama vardır. Enflamasyon ve oksidatif stres, KMN gelişimine katkıda bulunan en önemli patojenik mekanizmalardan biri olarak öne sürülmüştür (204, 205). Çeşitli deneysel çalışmalar, karvedilolün çeşitli inflamatuvar ve oksidatif stres kaynaklı hastalıklarda koruyucu etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur (194, 195). Amirshahrokhi ve arkadaşları, karvedilolün pankreas β -hücresi hasarını ve farelerde diyabet gelişimini inflamatuvar mediatörlerin inhibisyonu yoluyla önleyebildiğini öne sürüyorlar (203). Karvedilolün antiinflamatuvar ve antioksidatif özellikleri göz önüne alındığında, bu etkiler nedeniyle karvedilol kullanan hastalarda KMN prevalansının azaltılabileceğini düşünüyoruz. Bunun dışında, vazodilatör ve vazokonstriktif moleküller arasındaki dengesizlik, AKS ortamında renal vazokonstriksiyonu indükler ve sonuçta böbrek hasarı ile sonuçlanır. Yakın tarihli bir çalışmada, karvedilol, sirozlu ve asitli hastalarda glomerüler filtrasyon hızının ve renal kan akışının iyileştirilmesi ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (206). Karvedilolün afferent ve efferent arteriyollerde dilatasyona neden olarak renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını arttırdığı göz önüne alındığında, renal vasküler alan üzerindeki bu etkilerinin de KMN riskini azaltmış olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca Zhao ve arkadaşları tarafından 2008’de domuzlar üzerine yapılan kontrollü çalışmada karvedilolün endotelin-1 üzerine olan etkisiyle miyokardiyal no-reflowu azalttığı gösterilmiştir (207). Karvedilolün bu etkisinin ATP duyarlı potasyum kanal aktivasyonu sonucunda endotelin-1 seviyesinin azalması sonucunda meydana geldiğini öne sürmüşlerdir. Endotelin-1 bilinen en güçlü vazokonstriktör maddelerden biridir (208). Karvedilolün endotelin-1 seviyesini azaltmasıyla vazodilatasyon sağlanması ayrıca düşünülmesi gerek bir etkidir.

Karvedilol gibi nebivolol de vazodilatasyon ve antioksidan etkileri olan bir betablokerdür. Günebakmaz ve arkadaşlarının 2019’da nebivolol ile yaptıkları çalışmaya anjiyografi ve ventrikülografi planlanan 120 hasta dahil edilmiş. Hasta popülasyonu; sadece hidrasyon, hidrasyon ve NAC tedavisi, hidrasyon ve nebivolol tedavisi alanlar olarak 3 grupta incelenmiş. Çalışmanın sonucunda 48. Saatte bakılan

kreatinin düzeylerine göre gruplar arasında KMN insidansında anlamlı derecede fark bulunmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak acil PKG yapılan hastalar çalışma dışı bırakılmış ve 5. Gün de kreatinin düzeyleri değerlendirilmiş ve gruplar arasında KMN insidansı açısından esas farkın 5. Gün kreatin sonuçlarında ortaya çıktığı saptanmıştır. Her 3 grupta da 5.gün sonunda kreatinin seviyelerinde artış görülse de bu artış nebivolol alan grupta anlamlı olarak saptanmamış, diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda işlem öncesinde Nebivolol kullanımının kontrast maddenin nefrotoksik etkilerine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (174). Bu sonuç nebivololün vazodilatör etkisinin KMN gelişmesini önleme adına etkisiz kalabileceğini düşündürür. Bizim çalışmamızda benzer vazodilasyon ve antioksidan etkileri olan karvedilol bahsedilen çalışmadan farklı olarak 48. Saat sonunda değerlendirilen kreatin seviyeleri baz alındığında KMN gelişmesini anlamlı derecede önlemiştir. Ancak bahsi geçen çalışmada (174) bizim çalışmamızdan farklı olarak kreatin seviyesi 1,2 mg/dl üzerindeki hastaların dahil edilmiş olduğunu ve AKS gibi KMN insidansını arttıran durumların dışlanma kriteri kabul edildiğini unutmamak gerekir.

KMN gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri arasında ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, işlem öncesi böbrek fonksiyonunda bozulma, kullanılan kontrast madde ve kullanılan kontrast madde miktarı sayılabilir(209, 210). Bununla ilgili olarak Wang ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış olduğu retrospektif çalışmada PKG uygulanan 1331 hastanın tıbbi kayıtları incelenmiş. PKG sonrasında KMN gelişme insidansı %15,4 olarak bulunmuş. Ayrıca LVEF $\leq$ 45, serum kreatinin düzeyi $\leq$ 60 μ mol/L, yaş $\geq$ 65, log N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin $\geq$ 2.5 pg/mL, ürik asit düzeylerinin $\geq$ 350 μ mol/L, acil perkütan girişim ve trigliserit düzeyleri $\leq$ 1.30 mmol/L olması PKG sonrasında KMN gelişmesi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmış(211). Bununla birlikte, bu risk faktörlerinin KMN gelişimine neden olduğu mekanizmalar tam olarak anlaşılmadığından, özellikle AKS'li hastalarda KMN'yi tahmin etmek bir zorluk olmaya devam etmektedir. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak (209, 210), artan kontrast madde miktarının ve azalan glomerüler filtrasyon hızının KMN gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulduk. Birlikte ele alındığında, karvedilol, KMN'nin patogenezinde yer alan oksidatif ve inflamatuvar faktörleri

azaltma yeteneğinin bir sonucu olarak AKS'li hastalarda acil PKG uygulanan hastalarda KMN gelişimini önleyebilir. Karvedilolün KMN'ye karşı yararlı etkisini ve kesin mekanizmalarını netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızın tek merkezde yürütülmüş olması hasta popülasyonumuzun diğer merkezlerden ve popülasyondan farklı olabileceği anlamını taşımaktadır. Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün görece küçük olması çalışmamızın bir sınırlılığıdır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların farklı dozlarda metoprolol ve karvedilol kullanması önemli kısıtlılıklardandır. Ek olarak AKS sonucunda acil PKG gereksinimi ve hidrasyonun uygun olmadığı hastalar nedeniyle işlem öncesi ve sonrasında yapılan hidrasyonun her hasta için standart şartlarda olmaması sonucu etkilemiş olabilir.

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.

Çalışmamıza dahil edilen her hastaya eşit miktarda kontrast maddeye maruz kalmadı ancak bu teknik olarak ayarlanması mümkün olmayacak bir durumdur.

Çalışmamızda metoprolol ve karvedilol grupları karşılaştırıldı ve kontrol grubu yoktu. Kontrol grubunun bulunmaması çalışmamız için bir sınırlılık oluşturur.

6. SONUÇ

1- Çalışmamızda, AKS ile başvuran hastalarda acil PKG sonrasında KMN gelişmesi olasılığının karvedilol alan hastalarda, metoprolol süksinat alan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

2- Bunun yanında, AKS ile başvuran hastalarda yapılan acil PKG sonrasında KMN gelişiminde bağımsız olarak etkili faktörler; karvedilol kullanımı, işlem öncesi bazal GFH ve kullanılan kontrast madde miktarı olarak bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Arat Özkan A. Acute coronary syndromes: Epidemiology. Turk Kardiyol Dern Ars. 2013;41(50):1-3.
2. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. New England Journal of Medicine. 2011;364(3):226-35.
3. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GFH, de Smet BJGL, van den Heuvel AFM, et al. Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. New England Journal of Medicine. 2008;358(6):557-67.
4. Mahmoud KD, Zijlstra F. Thrombus aspiration in acute myocardial infarction. Nature Reviews Cardiology. 2016;13(7):418-28.
5. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. Circulation. 2011;124(23):e574-e651.
6. 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.
7. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney international. 2006;69:S11-S5.
8. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. The American journal of cardiology. 2005;95(1):13-9.
9. Weisbord SD, Palevsky PM. Radiocontrast-induced acute renal failure. Journal of Intensive Care Medicine. 2005;20(2):63-75.
10. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. Nephrology Dialysis Transplantation. 2005;20(8):1542-50.
11. Persson PB. Contrast-induced nephropathy. European Radiology Supplements. 2005;15(4):d65-d9.
12. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. New England Journal of Medicine. 2006;354(4):379-86.

13. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney international*. 1996;49(5):1268-75.
14. Persson P, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. *Kidney international*. 2006;69:S8-S10.
15. Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, Ersoz S, Alkanat M, Yucesan FB, et al. Protective effect of the grape seed proanthocyanidin extract in a rat model of contrast-induced nephropathy. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2012;35(6):445-53.
16. Büyüklü M, Bakirci EM, Değirmenci H, Ceyhun G, Topal E. Kontrast Madde Nefropatisi: Antioksidan Tedavi Yönetimi. *Koşuyolu Heart Journal*. 2017;20(1):59-62.
17. Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *The American journal of cardiology*. 2006;98(6):59-77.
18. Group* TS. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(10):618-27.
19. Rössig L, Haendeler J, Mallat Z, Hugel B, Freyssinet J-M, Tedgui A, et al. Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(7):2081-9.
20. Ruffolo RR, Feuerstein GZ. Pharmacology of carvedilol: rationale for use in hypertension, coronary artery disease, and congestive heart failure. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1997;11(1):247-56.
21. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Onuncu Baskı ed. Ankara: Hacettepe Taş kitapçılık; 2002. 547-61 p.
22. Morgan T, Snowden R, Butcher L. Effect of carvedilol and metoprolol on blood pressure, blood flow, and vascular resistance. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1987;10:S124-9.
23. 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.
24. Tabas I. Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis: the importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(11):2255-64.

25. Crisby M, Kallin B, Thyberg J, Zhivotovsky B, Orrenius S, Kostulas V, et al. Cell death in human atherosclerotic plaques involves both oncosis and apoptosis. *Atherosclerosis*. 1997;130(1-2):17-27.
26. 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.
27. Farmer JA. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery diseases. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 1997;5:1126-60.
28. Lloyd-Jones DM, Nam B-H, D'Agostino Sr RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *Jama*. 2004;291(18):2204-11.
29. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-146.
30. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
31. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2696-705.
32. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: Elsevier health sciences; 2014.
33. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network.
34. Onat A. TEKHARF 2017: tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük: Logos Yayıncılık; 2017.
35. 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 syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2020;41(3):407-77.

36. Thadani U. Management of stable anjina—current guidelines: a critical appraisal. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2016;30(4):419-26.
37. 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.
38. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Infarction JEAATFftRoM. Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2173-95.
39. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Üçüncü evrensel miyokart enfarktüsü tanımı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2013;41(3):129-45.
40. 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.
41. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2011; 39(3): 73-128.
42. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(10):1235-50.
43. Zhu Y, Xing W, Wang H, Song J, Sun Z, Li X. Characteristics of patients with ST-segment elevated myocardial infarction (STEMI) at the initial stage of the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(11):865-75.
44. Nikolaou NI, Arntz H-R, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 2015;95:264-77.
45. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.

46. Stocker R, Keaney Jr JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiological reviews*. 2004;84(4):1381-478.
47. Braunwald E, Morrow DA. Unstable anjina: is it time for a requiem? *Circulation*. 2013;127(24):2452-7.
48. Davies M. The composition of coronary-artery plaques. *Mass Medical Soc*; 1997. p. 1312-4.
49. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable anjina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Anjina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):e1-e157.
50. Akcakoyun M, Akcay A, Demir D, Elonu OH, Duran NE, Onat O, et al. Braunwald's classification of unstable anjina pectoris and C-reactive protein. *Heart*. 2002 2002/05//:A21.
51. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable anjina pectoris. *The American journal of cardiology*. 2002;90(3):248-53.
52. Čulić V, Eterović D, Mirić D, Silić N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *American heart journal*. 2002;144(6):1012-7.
53. Guidelines ECfP, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1581-98.
54. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *Journal of the American College of Cardiology*. 1983;1(2 Part 1):574-5.
55. Campeau L. Grading of anjina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
56. Koylan N. Koroner arter hastalığı epidemiyolojisi lipid düşürücü tedavi ile ilgili büyük klinik çalışmalar. *Türk Kardiyol Dern Arşv*. 2000;13:9-20.

57. De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama*. 2010;304(22):2503-12.
58. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. *Cardiology* 1st ed USA Elsevier Science Limited. 2001;1:1.
59. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):56-64.
60. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. *Bmj*. 1994;309(6946):23-7.
61. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88(5):2149-55.
62. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336(18):1276-82.
63. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y-h, Smialek J, Virmani R. Effect of Risk Factors on the Mechanism of Acute Thrombosis and Sudden Coronary Death in Women. *Circulation*. 1998;97(21):2110-6.
64. Böttcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smokers and non-smokers. *Journal of Cardiovascular Risk*. 1999;6(5):299-302.
65. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *New England journal of medicine*. 1992;326(21):1406-16.
66. Fried LP, Moore RD, Pearson TA. Long-term effects of cigarette smoking and moderate alcohol consumption on coronary artery diameter: Mechanisms of coronary artery disease independent of atherosclerosis or thrombosis? *The American journal of medicine*. 1986;80(1):37-44.
67. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity

and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.

68. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*. 2003;289(1):76-9.
69. Eckel RH. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1997;96(9):3248-50.
70. Despres J-P, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc*. 1990;10(4):497-511.
71. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong C-P, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(14):2117-28.
72. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
73. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971–1993. *Diabetes care*. 1998;21(7):1138-45.
74. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men?: the Rancho Bernardo Study. *Jama*. 1991;265(5):627-31.
75. Fuller J, Shipley M, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance The Whitehall Study. *The Lancet*. 1980;315(8183):1373-6.
76. falk E, Fuster V. *Atherogenesis and its Determinants*. 10th ed. NEW YORK: McGraw-Hill Medical Publishing Division USA; 2001. 1065-93 p.
77. Posta R. Akut miyokard infarktüsü ve stabil anjina pektorisli olgularda adiponektin düzeyleri ve diğer risk faktörleri arasındaki ilişki [Uzmanlık tezi]. İstanbul: İstanbul eğitim ve araştırma hastanesi; 2009.

78. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2004;89(6):2601-7.
79. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine reviews*. 2000;21(6):697-738.
80. Paoletti R, Fahmy M, Mahla G, Mizan J, Southworth H. Rosuvastatin demonstrates greater reduction of low-density lipoprotein cholesterol compared with pravastatin and simvastatin in hypercholesterolaemic patients: a randomized, double-blind study. *Journal of cardiovascular risk*. 2001;8(6):383-90.
81. Collins SP, Levy PD, Martindale JL, Dunlap ME, Storrow AB, Pang PS, et al. Clinical and Research Considerations for Patients With Hypertensive Acute Heart Failure: A Consensus Statement from the Society of Academic Emergency Medicine and the Heart Failure Society of America Acute Heart Failure Working Group. *J Card Fail*. 2016;22(8):618-27.
82. Karaoğlu U. NSTEMI hastalarında prognozun değerlendirilmesinde hematolojik parametreler ile TIMI risk skoru arasındaki ilişkinin incelenmesi. 2019.
83. Wang C, Zhao G, Wang X, Nie S. Effect of potent P2Y12 inhibitors on ventricular arrhythmias and cardiac dysfunction in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international*. 2018;2018.
84. Yildirim A. Avrupa kardiyoloji derneği akut st yükselmeli miyokart enfarktüsü kılavuzu neler getirdi? *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2013;41(4):271-4.
85. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack Jr CV, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *The American journal of cardiology*. 2006;97(4):437-42.
86. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Annals of emergency medicine*. 1998;31(1):3-11.
87. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *The American journal of cardiology*. 1989;64(18):1087-92.

88. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):210-47.
89. Pollack CV, Jr., Antman EM, Hollander JE. 2007 focused update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. *Ann Emerg Med*. 2008;52(4):344-55.e1.
90. Bertrand M, Simoons M, Fox K, Wallentin L, Hamm C, de Feyter P, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*. 2002.
91. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(8):481-7.
92. Ilanez B, James S, Agewall S, Antunes M, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H. 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;39:119-77.
93. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes Jr R. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clinical chemistry*. 1999;45(7):1104-21.
94. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):e139-e228.
95. Ercüment Yılmaz MM. ANJİOKARDİYOĞRAFI. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005;1(42):1-12.
96. Toy EC, Simpson EP, Tintner R, Pleitez M, Rosenfield D. *Case Files: McGraw-Hill Professional Publishing*; 2007.

97. Ertan C, Cete Y, Kilicaslan I, Goksu E, Kanalici H. The prognostic values of the admission electrocardiography, myocardial injury markers and physical examination in patients with acute myocardial infarction. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 2011;18(5):294-9.
98. Welborn R, Mohr NM. Heart rate variability in the risk stratification of emergency department patients with chest pain. *The American journal of emergency medicine*. 2019;37(2):363-5.
99. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey Jr DE, Ganiats TG, Holmes Jr DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):2354-94.
100. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;18(1):1-18.
101. Oral O. Anjiyokardiyografi yapılan çocuklarda sineürografilerde saptanan sessiz üriner sistem anomalilerinin sıklığı: Bursa Uludag University (Turkey); 2016.
102. O'gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American college of cardiology*. 2013;61(4):e78-e140.
103. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377(9775):1409-20.
104. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, et al. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *European heart journal*. 2003;24(7):623-9.
105. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *European heart journal*. 2018;39(22):2032-46.
106. Collet J, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt D, et al. Group ESCSD (2020) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary

syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* ehaa575 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>(Online ahead of print *Eur Heart J* 2020 PMID: 32860058).

107. 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.
108. Yan AT, Jong P, Yan RT, Tan M, Fitchett D, Chow C-M, et al. Clinical trial-derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndrome. *American heart journal*. 2004;148(6):1020-7.
109. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *European heart journal*. 2005;26(9):865-72.
110. Steg G, James S, Atar D, Badano L, Blömqstrom-Lundqvist C, Borger M. ST-segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsü ile başvuran hastaların tedavisine ilişkin ESC kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2013;5:1-51.
111. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24(1):94-104.
112. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349(8):733-42.
113. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
114. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reijnders S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999;341(19):1413-9.
115. Acilcalisanlari. ST Eleve Miyokard İnfarktüsü (STEMİ) Kılavuzu ESC 2017 2019 [cited 2022 May 19]. Available from: <https://www.acilcalisanlari.com/stemi-kilavuzu-esc-2017.html>.

116. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, et al. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *The American journal of cardiology*. 2005;96(7):913-6.
117. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable anjina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;2016(5):Cd004815.
118. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable anjina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(1):71-80.
119. Kim JH-J, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, et al. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *American heart journal*. 2008;156(5):886-92.
120. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *The Annals of thoracic surgery*. 2004;78(5):1536-41.
121. Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology*. 2005;103(1):44-7.
122. Llevadot J, Giugliano RP, Antman EM. Bolus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *Jama*. 2001;286(4):442-9.
123. Trialists FT. Indications for fibronolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-22.
124. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124(23):2512-21.
125. Van de Werf F, Barron H, Armstrong P, Granger C, Berioli S, Barbash G, et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents. A comparison of TNK-tPA and rt-PA. *European heart journal*. 2001;22(24):2253-61.

126. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(26):2758-68.
127. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *European heart journal*. 2010;31(17):2156-69.
128. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *European heart journal*. 2011;32(8):972-82.
129. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *The Lancet*. 2008;371(9612):559-68.
130. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(26):2705-18.
131. Böhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances: results of the NORDISTEMI (Norwegian Study on District Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction). *Journal of the American College of cardiology*. 2010;55(2):102-10.
132. Cannon CP, Braunwald E. In Zipes DP, Libby P, Braunwald E eds: *Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. 7 th Edition, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. 1243-79 p.
133. 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.
134. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045-57.
135. 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.

136. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *European heart journal*. 2011;32(23):2945-53.
137. Braunwald E. *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2008. 1263 p.
138. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9437):849-57.
139. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Journal of the American college of cardiology*. 2004;44(3):E1-E211.
140. Griffin BP, Topol EJ, Nair D, Ashley K. *Manual of cardiovascular medicine*: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
141. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
142. Mycek MJ HR, Champe PA. Adrenergic Antagonists. In: *Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology*. 2nd edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. 73–9 p.
143. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet*. 1986;2(8498):57-66.
144. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progress in cardiovascular diseases*. 1985;27(5):335-71.

145. Cleland J, Ray SG, McMurray J. Prevention strategies after myocardial infarction, Myocardial infarction: prevention strategies: Science Press; 1994.
146. Cleland JF, Swedberg K. Carvedilol for heart failure, with care. *The Lancet*. 1996;347(9010):1199-201.
147. Cleland J, Bristow M, Erdmann E, Remme W, Swedberg K, Waagstein F. Beta-blocking agents in heart failure Should they be used and how? *European heart journal*. 1996;17(11):1629-39.
148. Yue T-L, McKenna PJ, Lysko PG, Gu J-L, Lysko KA, Ruffolo Jr RR, et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant. *European journal of pharmacology*. 1994;251(2-3):237-43.
149. Teerlink JR, Massie BM. Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. 1999;84(9):94-102.
150. Sponer G, Bartsch W, Strein K, Müller-Beckmann B, Böhm E. Pharmacological profile of carvedilol as a beta-blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1987;9(3):317-27.
151. Sponer G, Feuerstein GZ. The adrenergic pharmacology of carvedilol. *Heart failure reviews*. 1999;4(1):21-8.
152. Flesch M, Maack C, Cremers B, Baumer A, Sudkamp M, Böhm M. Effect of β -Blockers on free radical-induced cardiac contractile dysfunction. *Circulation*. 1999;100(4):346-53.
153. Basu S, Senior R, Raval U, van der Does R, Bruckner T, Lahiri A. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction: a placebo-controlled, randomized trial. *Circulation*. 1997;96(1):183-91.
154. Gacar MN, Komşuoglu B, Utkan T. *Kalp Damar Hastalıkları Farmakolojisi*. İstanbul: Nobel matbaacılık; 2005. 57 p.
155. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney international*. 1998;53(1):230-42.
156. 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.
157. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-

- osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology*. 2005;235(3):843-9.
158. Messenger JC, Casserly IP. Advances in contrast media and contrast injectors. *Cardiology clinics*. 2009;27(3):407-15.
 159. Liistro F, Falsini G, Bolognese L. The clinical burden of contrast media-induced nephropathy. *Italian Heart Journal*. 2003;4:668-76.
 160. 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.
 161. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *The Journal of urology*. 2007;178(6):2277-83.
 162. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 1996;5(2):127-33.
 163. 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.
 164. Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Paolo Elia P, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *European Heart Journal*. 2004;25(3):206-11.
 165. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(12):2114-8.
 166. Interventions DwtSCotEAfPC, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, et al. Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2010;31(20):2501-55.
 167. 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.

168. Attallah N, Yassine L, Musial J, Yee J, Fisher K. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clinical nephrology*. 2004;62(4):273-8.
169. Acikel S, Muderrisoglu H, Yildirim A, Aydinalp A, Sade E, Bayraktar N, et al. Prevention of contrast-induced impairment of renal function by short-term or long-term statin therapy in patients undergoing elective coronary angiography. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2010;21(8):750-7.
170. Bouzas-Mosquera A, Vázquez-Rodríguez JM, Calviño-Santos R, Vázquez-González N, Castro-Beiras A. Statin therapy and contrast-induced nephropathy after primary angioplasty. *International journal of cardiology*. 2009;134(3):430-1.
171. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*. 2007;115(10):1211-7.
172. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iacovis P, Greenwood DC, Manjinas A, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*. 2004;110(18):2837-42.
173. Boscheri A, Weinbrenner C, Botzek B, Reynen K, Kuhlisch E, Strasser R. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clinical nephrology*. 2007;68(5):279-86.
174. Günebakmaz Ö, 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.
175. 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. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2011;11(7).
176. Schindler R, Stahl C, Venz S, Ludat K, Krause W, Frei U. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(7):1471-4.
177. Frank H, Werner D, Lorusso V, Klinghammer L, Daniel W, Kunzendorf U, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clinical nephrology*. 2003;60(3):176-82.

178. Sterner G, Frennby B, Kurkus J, Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium nephropathy? *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2000;34(5):323-6.
179. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, et al. The prevention of radiocontrast-agent–induced nephropathy by hemofiltration. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(14):1333-40.
180. Habeb M, Ağaç Mt, Aliyev F, Pehlivanoğlu S, Öngen Z. Kontrast madde nefropatisi: klinik önemi ve önlenmesine yönelik güncel yaklaşımlar. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2005;5(2):124-9.
181. Cruz Rodriguez JB, Kar S. Management of Anjina Post Percutaneous Coronary Intervention. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(2):1-6.
182. Tan S, Ramzy J, Burgess S, Zaman S. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation lesions: latest evidence. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2020;22(2):1-12.
183. Rudnick MR, Leonberg-Yoo AK, Litt HI, Cohen RM, Hilton S, Reese PP. The controversy of contrast-induced nephropathy with intravenous contrast: what is the risk? *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;75(1):105-13.
184. Zhang J-y, Wang Q, Wang R-t, Li F, Cheng H-x, Lian K, et al. Increased urinary adiponectin level is associated with contrast-induced nephropathy in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):1-7.
185. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V, et al. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2018;29(1):1.
186. Do C. Intravenous contrast: friend or foe? A review on contrast-induced nephropathy. *Advances in chronic kidney disease*. 2017;24(3):147-9.
187. Azzalini L, Poletti E, Lombardo F, Laricchia A, Beneduce A, Moscardelli S, et al. Risk of contrast-induced nephropathy in patients undergoing complex percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2019;290:59-63.
188. Demir OM, Lombardo F, Poletti E, Laricchia A, Beneduce A, Maccagni D, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion versus non-occlusive coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(11):1837-42.

189. Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-induced nephropathy: from pathophysiology to preventive strategies. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(2):247-55.
190. Arslan S, Yildiz A, Dalgic Y, Batit S, Kilicarslan O, Ser OS, et al. Avoiding the emergence of contrast-induced acute kidney injury in acute coronary syndrome: routine hydration treatment. *Coronary artery disease*. 2021;32(5):397-402.
191. Wang Z, Song Y, A G, Li Y. Role of Hydration in Contrast-Induced Nephropathy in Patients Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *International heart journal*. 2019;60(5):1077-82.
192. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(1):71-9.
193. Amirshahrokhi K, Zohouri A. Carvedilol prevents pancreatic β -cell damage and the development of type 1 diabetes in mice by the inhibition of proinflammatory cytokines, NF- κ B, COX-2, iNOS and oxidative stress. *Cytokine*. 2021;138:155394.
194. Hamdy N, El-Demerdash E. New therapeutic aspect for carvedilol: antifibrotic effects of carvedilol in chronic carbon tetrachloride-induced liver damage. *Toxicology and applied pharmacology*. 2012;261(3):292-9.
195. Amirshahrokhi K, Khalili A-R. Carvedilol attenuates paraquat-induced lung injury by inhibition of proinflammatory cytokines, chemokine MCP-1, NF- κ B activation and oxidative stress mediators. *Cytokine*. 2016;88:144-53.
196. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, McKenna PJ, Feuerstein R, Gu JL, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1992;263(1):92-8.
197. Zaatari G, Fintel DJ, Subacius H, Germano JJ, Shani J, Goldberger JJ. Comparison of Metoprolol Versus Carvedilol After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2021;147:1-7.
198. Dandona P, Ghanim H, Brooks DP. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. *Journal of hypertension*. 2007;25(4):731-41.

199. Tran POT, Gleason CE, Robertson RP. Inhibition of interleukin-1 β -induced COX-2 and EP3 gene expression by sodium salicylate enhances pancreatic islet β -cell function. *Diabetes*. 2002;51(6):1772-8.
200. Carboneau BA, Breyer RM, Gannon M. Regulation of pancreatic β -cell function and mass dynamics by prostaglandin signaling. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2017;11(2):105-16.
201. Akgüllü Ç, Eryılmaz U, Güngör H, Huyut A, Zencir C, Hekim T. A clinical study about contrast nephropathy: Risk factors and the role of beta blockers. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;15(3):232.
202. Akgüllü Ç, Hekim T, Eryılmaz U, Boyacıoğlu M, Güngör H, Meteoglu İ, et al. The usefulness of carvedilol and nebivolol in preventing contrast nephropathy in rats. *Renal failure*. 2015;37(3):511-7.
203. Yılmaz M, Aydınalp A, Okyay K, Tekin A, Bal UA, Bayraktar N, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol for preventing contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Cardiorenal Medicine*. 2015;5(3):199-207.
204. Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, Heretis I, Wilks MF, Spandidos DA, et al. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. *Pharmacology & therapeutics*. 2017;180:99-112.
205. Kusirisin P, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Contrast-induced nephropathy and oxidative stress: mechanistic insights for better interventional approaches. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):1-35.
206. Kalambokis GN, Christaki M, Tsiakas I, Despotis G, Fillipas-Ntekouan S, Fotopoulos A, et al. Conversion of Propranolol to Carvedilol Improves Renal Perfusion and Outcome in Patients With Cirrhosis and Ascites. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2021;55(8):721-9.
207. Zhao JL, Yang YJ, Pei WD, Sun YH, Zhai M, Liu YX, et al. Carvedilol reduces myocardial no-reflow by decreasing endothelin-1 via activation of the ATP-sensitive K⁺ channel. *Perfusion*. 2008;23(2):111-5.
208. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. Yanagisawa M, Kurihara M, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K & Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature (London)* 332: 411–415. *Nature*. 1988;332:411-5.

209. 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(Supplement_1).
210. 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.
211. Wang J, Zhang C, Liu Z, Bai Y. Risk factors of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: a retrospective analysis. 2021;49(4):3000605211005972.



EKLER

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

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut koroner sendromlu peruktan koroner girişim uygulanan hastalarda kotrast nefropatisi gelişimi üzerinde metoprolol ve karvedilolun karşılanması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/46

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

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 FAZİ 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 ☐

Her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

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

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut koroner sendromlu peruktan koroner girişim uygulanan hastalarda kotrast nefropatisi gelişimi üzerinde metoprolol ve karvedilolun karşılanması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/46

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03/04/2019-59	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DİĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
		☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	☐		
	Karar No: 04	Tarih: 02/05/2019		
	KARAR 04- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Alparslan KURTUL'un "Akut koroner sendromlu peruktan koroner girişim uygulanan hastalarda kotrast nefropatisi gelişimi üzerinde metoprolol ve karvedilolun karşılanması" 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.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ					
Prof.Dr.Taşkın DUMAN	Nöroloji Anabilim Dalı	MKÜ					

E
U
İn

SAVAŞ

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

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

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Akut koroner sendromlu peruktan koroner girişim uygulanan hastalarda kotrast nefropatisi gelişimi üzerinde metoprolol ve karvedilolun karşılanması						
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2019/46						
Yrd.Doç.Dr.Enver Ahmet DEMİR	Tıbbi Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □
Yrd.Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E □	K ✓	E □	H ✓	E □	H ✓
Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E □	K ✓	E □	H ✓	E □	H ✓
Dr.Öğr.Üyesi Rana CAN	Sağlık Hizmetleri	MKÜ Sağlık Yüksekokulu	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □
Gül Ayşe APAK	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaf	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □

*:Toplantıda Bulunma

...nufada imzalarının alınması gerekmektedir