



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ KARDİYOLOJİ POLİKLİNİĞİ'NE  
BAŞVURAN KORONER ARTER HASTALIĞI TANISI ALMIŞ  
HASTALARDA STATİN UYUMU VE İNTOLERANSININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Halide Betül DOĞAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2023**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ KARDİYOLOJİ POLİKLİNİĞİ'NE  
BAŞVURAN KORONER ARTER HASTALIĞI TANISI ALMIŞ  
HASTALARDA STATİN UYUMU VE İNTOLERANSININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Halide Betül DOĞAN**

**Tez Danışmanları:**

**Prof. Dr. Ender ÖRNEK**

**Doç. Dr. İsmail KASIM**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2023**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık sürecimde verdiği bilgiler ile yolumuza ışık tutan, desteklerini esirgmeden eğitimimize katkı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Adem Özkara'ya,

Tez çalışmamda bana danışmanlık yapmayı kabul eden ve vaktini ayırarak başından itibaren desteklerini esirgemeyen, her aşamasında yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Ender Örnek'e

Uzmanlık tezimle ilgili elinden gelen her türlü yardımı yapan, tez konumun belirlenmesinden yazma sürecine kadar her aşamasında büyük emeği olan kıymetli hocam Doç. Dr. İsmail Kasım'a,

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, desteğini her daim hissettiren, tüm asistanlık sürecimizde bizlere ağabeylik yapan Doç. Dr. İrfan Şencan ve diğer tüm hocalarıma,

Asistanlığım boyunca yol arkadaşım olan Dr. Gülbahar Doğan Erbaş, tez sürecimde desteğini esirgmeden yanımda olan arkadaşlarım Dr. Zühre Akın, Dr. Fevziye Köse başta olmak üzere beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevincimi ve üzüntümü paylaşan, her düştüğümde kaldıran hayatımı güzelleştiren çok kıymetli üniversite arkadaşlarıma,

Emek ve fedakarlıklarıyla beni bugünlere getiren, varlıklarıyla bana güç veren biricik annem ve babam başta olmak üzere aileme,

Son olarak sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim, tez sürecimde en büyük yardımcım ve motivasyon kaynağım olan hayat arkadaşım, dostum, sevgili eşim Dr. Mert Doğan'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halide Betül DOĞAN

Ankara,2023

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>xiii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xvi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. KORONER ARTERLERİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ VE ATEROSKLEROZ .....	4
2.1.1. Koroner Arterlerin Fizyolojisi ve Anatomisi .....	4
2.1.2. Ateroskleroz .....	5
2.1.2.1. Ateroskleroz Oluşum Mekanizması .....	6
2.1.2.2. Akut Koroner Sendrom Gelişme Mekanizması .....	6
2.2. NORMAL LİPİD METABOLİZMASI .....	7
2.2.1. Lipoproteinlerin Yapısı .....	7
2.2.2. Lipoproteinlerin Fonksiyonları .....	9
2.2.3. Apolipoproteinlerin Yapısı .....	10
2.2.4. Apolipoproteinlerin Metabolizması .....	11

2.3. KORONER ARTER HASTALIĞI.....	11
2.3.1. Tanım ve Sınıflandırma.....	11
2.3.2. Epidemiyoloji.....	12
2.3.3. Patogenez ve Etiyoloji.....	13
2.3.3.1. İnflamasyon.....	13
2.3.3.2. Hipertansiyon .....	14
2.3.3.3. Diyabet .....	15
2.3.3.4. Sigara .....	17
2.3.3.5. Genetik Faktörler .....	18
2.3.4. Genç Hastalarda KAH .....	21
2.3.5. KAH Hastalarına Yaklaşım ve Tanı Metodları.....	22
2.3.6. Tedavi.....	26
2.3.6.1. Yaşam Tarzı Değişikliği .....	27
2.3.6.1.1. Diyet.....	27
2.3.6.1.2. Sigara .....	28
2.3.6.1.3. Kilo Kontrolü .....	28
2.3.6.1.4. Fiziksel Aktivite .....	28
2.3.6.1.5. Psikososyal Destek.....	28
2.3.6.1.6. Hava Kirliliği ve Çevresel Gürültü .....	28
2.3.6.1.7. Grip Aşısı .....	29
2.3.6.1.8. Cinsel Aktivite .....	29
2.3.6.2. Farmakolojik Tedavi .....	29

2.3.6.2.1. Antitrombositler Tedavi .....	29
2.3.6.2.2. Beta Bloker Tedavi .....	32
2.3.6.2.3. Nitrat ve Kalsiyum Kanal Blokerleri .....	32
2.3.6.2.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi İnhibitörleri.....	32
2.3.6.2.5. Sodyum-Glikoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörleri ve Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri.....	33
2.3.6.2.6. Statinler ve Diğer Lipid Düşürücü Tedaviler.....	33
2.3.6.2.6.1. LDL Hedefleri.....	33
2.3.6.2.6.2. Statin Grubu İlaçlar .....	34
2.3.6.2.6.3. Diğer Lipid Düşürücü İlaçlar .....	35
2.3.6.2.7. Diğer İlaçlar .....	35
2.3.6.3. İnvaziv Tedavi.....	36
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>39</b>
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE KAPSAMI .....	39
3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE EDİLMEME KRİTERLERİ .....	39
3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ .....	40
3.4. ARAŞTIRMANIN TASARIMI.....	40
3.5. VERİLERİN ANALİZİ .....	43
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>44</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>62</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>73</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>75</b>

**8. EKLER..... 90**

**9. ÖZGEÇMİŞ..... 92**



## KISALTMALAR

<b>ABCA1:</b>	ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı
<b>ACE-i:</b>	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
<b>ACH:</b>	Ankara City Hospital
<b>ADA:</b>	Amerikan Diyabet Birliği
<b>AGT:</b>	Anjiyotensinojen
<b>AGTR1:</b>	Anjiyotensin 2 Tip1 Reseptör
<b>AKÖ:</b>	Ani Kardiyak Ölüm
<b>AKS:</b>	Akut Koroner Sendrom
<b>APO:</b>	Apolipoprotein
<b>ARB:</b>	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
<b>AS:</b>	Ateroskleroz
<b>ASA:</b>	Asetil Salisilik Asit
<b>AŞH:</b>	Ankara Şehir Hastanesi
<b>ATP:</b>	Adenozin Trifosfat
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>BNP:</b>	Brain Natriüretik Peptid
<b>CK:</b>	Kreatin Kinaz
<b>CRP:</b>	C-Reaktif Protein
<b>DA:</b>	Diagonal Arter
<b>DM:</b>	Diyabetes Mellitus

<b>DSÖ:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EF:</b>	Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyogram
<b>ESC:</b>	Avrupa Kardiyoloji Derneği
<b>GLP-1:</b>	Glukagon Benzeri Peptid-1
<b>HbA1c:</b>	Hemoglobin A1c
<b>HDL:</b>	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HMG-CoA:</b>	Hidroksi Metilglutaril Koenzim A
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>IDL:</b>	Ara Yoğunluklu Lipoprotein
<b>IVUS:</b>	İntravasküler Ultrasonografi
<b>İAPT:</b>	İkili Antiplatelet Tedavi
<b>İMA:</b>	İskemi Modifiye Albümin
<b>KABG:</b>	Koroner Arter Bypass Greft
<b>KBTA:</b>	Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
<b>KAG:</b>	Koroner Anjiyografi
<b>KAH:</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KBH:</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KBT:</b>	Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi
<b>KMRG:</b>	Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>KVH:</b>	Kardiyo Vasküler Hastalık
<b>LCAT:</b>	Lesitin Kolesterol Açıltransferaz

<b>LDL:</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>LDL-K:</b>	LDL Kolesterol
<b>LDLR:</b>	LDL Reseptörü
<b>LDLRAP1:</b>	LDL Reseptör Adaptör Proteini 1
<b>LP:</b>	Lipoprotein
<b>LPL:</b>	Lipoprotein Lipaz
<b>LRP6:</b>	Lipoprotein Reseptörüne Bağlı Protein 6
<b>Mİ:</b>	Miyokard İnfarktüsü
<b>MPS:</b>	Miyokard Perfüzyon Sintigrafi
<b>NARC:</b>	Nöral Apoptozla Düzenlenen Konvertaz
<b>NO:</b>	Nirik Oksit
<b>OAK:</b>	Oral Antikoagülan
<b>OMA:</b>	Obtus Marjinal Arter
<b>PPKG:</b>	Primer Perkütan Koroner Girişim
<b>PKG:</b>	Perkütan Koroner Girişim
<b>PAI-1:</b>	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
<b>PCSK9:</b>	Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9
<b>ROS:</b>	Reaktif Oksijen Türleri
<b>SAKA:</b>	Sol Ana Koroner Arter
<b>SAMS-CI:</b>	Statin Associated Muscle Symptoms- Clinical Index
<b>SFA:</b>	Sirkümfleks Arter
<b>SGLT-2:</b>	Sodyum-Glikoz Ortak Taşıyıcı-2

<b>SKA:</b>	Sağ Ana Koroner Arter
<b>SÖİA:</b>	Sol Ön İnen Arter
<b>STEMİ:</b>	ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
<b>STP:</b>	Sensitif Kardiyak Troponin
<b>NSTEMİ:</b>	ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü
<b>SUT:</b>	Sağlık Uygulama Tebliği
<b>SYNTAX:</b>	The Synergy Between PCI With Taxus And Cardiac Surgery
<b>ŞL:</b>	Şilomikron
<b>TG:</b>	Trigliserid
<b>TIMI:</b>	Thrombolysis in Myocardial Infarction
<b>t-PA:</b>	Doku Plazminojen Aktivatörü
<b>TTE:</b>	Transtorasik Ekokardiyografi
<b>USAP:</b>	Anstabil Angina Pektoris
<b>VLDL:</b>	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Koroner arter anatomisi.....	5
Şekil 2. KAH patogenezinde rol alan genler.....	21



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> İçeriklerine göre lipoproteinler.....	8
<b>Tablo 2.</b> Lipoproteinlerin görevleri.....	9
<b>Tablo 3.</b> DSÖ ve ADA DM tanı kriterleri.....	16
<b>Tablo 4.</b> Statin dozları ve biyoyararlanım.....	35
<b>Tablo 5.</b> Statinin dozlarına göre düşük, orta ve yüksek yoğunluklu olarak sınıflandırılması.....	41
<b>Tablo 6.</b> Statin Associated Muscle Symptoms – Clinical Index Skoru.....	42
<b>Tablo 7.</b> Cinsiyet ve yaş ortalamalarının ortalama ve yüzdeleri.....	44
<b>Tablo 8.</b> Hastaların cinsiyet dağılımı.....	44
<b>Tablo 9.</b> Hastaların eğitim düzeyi dağılımı.....	45
<b>Tablo 10.</b> Eğitim düzeyinin cinsiyete göre analizi.....	45
<b>Tablo 11.</b> KAH tanısı olan hastaların tıbbi özgeçmiş açısından incelenmesi.....	46
<b>Tablo 12.</b> Aktif Sigara İçen ve Ex-smoker Hastalar Arasında Yapılan Analiz Sonuçları.....	46
<b>Tablo 13.</b> Hastaların KAH tanısı için kullanılan tanı metodlarının incelenmesi.....	47
<b>Tablo 14.</b> Hastaların tedavi modaliteleri.....	47
<b>Tablo 15.</b> KABG sonrası PKG ile tedavi edilen hastalarda PKG sayısı.....	48
<b>Tablo 16.</b> PKG uygulanan hastalarda işlem sayısı.....	48
<b>Tablo 17.</b> Reçete edilen statin tedavi tiplerinin analizi.....	49
<b>Tablo 18.</b> Statin tedavisi alan hastaların kullandığı dozların alt grup analizi.....	50
<b>Tablo 19.</b> Statin tedavisini bırakma nedenleri.....	51

<b>Tablo 20.</b> Yan etki nedeniyle statin tedavisini bırakan hastalarda oluşan yan etkilerin analizi.....	52
<b>Tablo 21.</b> Kullanım kanaatine göre hastaların statin grubu ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadığını gösteren analiz.....	52
<b>Tablo 22.</b> Grup ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi-1.....	55
<b>Tablo 23.</b> Grup ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi-2.....	56
<b>Tablo 24.</b> Grup ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi-3.....	56
<b>Tablo 25.</b> Grup ile LDL arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	57
<b>Tablo 26.</b> Statin tedavi uyumunun regresyon analizi.....	58
<b>Tablo 27.</b> LDL<55 mg/dl olan hastaların analizi.....	59
<b>Tablo 28.</b> LDL düzeylerine göre yapılan alt grup analizlerinde statin tedavi yoğunluğunun değerlendirilmesi.....	60
<b>Tablo 29.</b> LDL düzeylerine göre yapılan alt grup analizlerinde sigara içme durumunun değerlendirilmesi.....	61

## ÖZET

### KORONER ARTER HASTALIĞI TANISI ALMIŞ HASTALARDA STATİN UYUMU VE İNTOLERANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Koroner arter hastalığı (KAH) erişkinlik döneminin önemli mortalite ve morbidite sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir. Son yıllarda gelişen ameliyat teknikleri ve perkütan koroner girişimlerdeki ilerlemelerle mortalite ve morbidite azalmıştır. KAH tanısı olan hastaların revaskülarizasyon işlemlerinin yanında yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi tedavileri de önemli yer tutmaktadır. Bu noktada risk faktörlerinin kontrolünde önemli yeri olan LDL kolesterolün (LDL-K) hedef seviyeye düşürülmesi gerekmektedir. Statin grubu ilaçlar LDL-K seviyesini ve uzun dönemde mortaliteyi düşüren KAH tedavisinin önde gelen ilaçlarından biridir. Ancak birçok hasta uzun vadede statin tedavisine uyum gösterememektedir. Araştırmamızda hedefimiz statin ilaç uyumu, intoleransı ve hedef kolesterol düzeylerine ulaşma sıklığı ile beraber statin ilaç uyumunu azaltan faktörleri araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektif gözlemsel bir çalışma olup 8 Mart 2023-30 Mayıs 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi (AŞH) Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran ve KAH tanısı olan 402 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi, hastaların sosyodemografik özellikleri, başvuru anındaki şikayetleri, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, hastalara uygulanan tedaviler ve izlem sonuçları ile ulusal reçete sistemi üzerinden düzenli statin reçeteleri olup olmadığı değerlendirildi. Aynı zamanda hastalarla poliklinik şartlarında olan görüşme sırasında eğitim düzeyleri sorulmuş olup, hastanın statin tedavisine uyumu, intoleransı ve bunlarla ilişkili parametreler değerlendirildi. Statin intoleransı belirten hastalardan kas ağrısı şikayeti olanlarda miyopati açısından gerçek intoleransı saptamak için, statin ile ilişkili kas semptomları klinik indeks (SAMS-CI) skoru hesaplandı. Verilerin analizi SPSS 23.0 ile yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 98 kadın, 304 erkek olmak üzere toplam 402 hastanın yaş ortalaması  $64,7 \pm 9,1$  olarak saptandı. Hastaların %97'sine koroner anjiyografi sonrası tanı konulmuştu. Hastaların 274 tanesi (%68,2) statin ilacını düzenli kullanıyorken 128 tanesi (%31,8 uyumsuzluk) ilacını düzenli kullanmıyor ve/veya hiç kullanmıyordu. Hastaların 13 tanesi (%3,2 intolerans) yan etki sebebiyle statin ilacına uyum gösterememiştir. Bunlardan 4'ü kas ağrısı nedeni ile intolerans tariflemiş olup yapılan SAMS-CI skoruna göre kas ilişkili gerçek intolerans 2 hastada (% 0,5) saptandı. Univariant ve binary logistik regresyon analizinde eğitim düzeyi düşük, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve perkütan girişim sayısı az olan hastalarda statin uyumunun daha az olduğu bulundu. ( $p < 0,01$ ,  $p = 0,02$  ve  $p = 0,04$ ) İleri yaş ve KAH tanı süresinin uzun olması ise sadece univariant analizde statin uyumsuzluğu ile ilişkili bulundu. ( $p = 0,02$ ,  $p = 0,01$ ) Statin uyumunu azaltan nedenlerin başında hekimlerin statin reçetesi yazmaması saptandı. Hastalarda perkütan girişim sayısı arttıkça statin ilacına uyumun arttığı saptandı. Statin tedavisini düzenli kullanan ve serum LDL-K düzeyi  $< 55$  gr/dl hedefinde olan hastalar ile  $LDL \geq 55$  gr/dl olan hastaların ( $n: 274$ , %68) alt grup karşılaştırmasında sigara içmemek veya bırakmış olmak ile molekülden bağımsız olarak yüksek yoğunluklu statin tedavisi almanın hedef LDL düzeyine ulaşmak için anlamlı parametreler oldukları saptandı.

**Sonuç:** LDL-K ateroskleroz oluşumu için önemli bir risk faktörüdür. KAH hastalarında en sık altta yatan patolojik süreç aterosklerozdur. KAH tanısı olan hastalarda LDL-K'nin hedef düzeye indirilmesi önemli bir tedavi modalitesidir. Bu amaçla statin grubu ilaçlar ilk etapta önerilen ve kullanılması elzem ilaçlardır. Araştırmamızda hedef kolesterol düzeyine ulaşma düşük, statin grubu ilaçlara uyumsuzluk yüksek, intolerans ise düşük bulundu. İlaç uyumsuzluğunun en sık nedenleri hekim kaynaklıdır. KBH, perkütan girişim sayısı az olan ve eğitim düzeyi düşük olan hastalarda statin uyumu daha az bulundu. Bu hasta grupları ve hastaları takip eden hekimler ilaç uyumu konusunda daha çok teşvik edilmeyi hak etmektedir. Hastalarda perkütan girişim sayısı arttıkça statin ilacına uyumun arttığını saptadık. Muhtemelen girişimsel işlem sonrası hekimlerin statin reçete yazma oranlarının artması ve hastaların ilaç tedavisinin önemini daha iyi kavramaları buna neden olmaktadır. Tedavi sürecinin en başından hastalara KAH'ın kronik bir hastalık olduğu ve ilaç tedavisinin değeri daha çok vurgulanmalıdır. Nitekim sigara,  $LDL < 55$  g/dl

hedef düzeyine ulaşmada önemli bir engelleyici ve kontrol altında tutulması gereken bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Statin türünden bağımsız olarak yüksek doz statin tedavisiyle ve ezetimib gibi statin dışı antihiperlipidemiklerin eklenmesi ile hedef LDL düzeyine ulaşmak daha mümkün görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Statin, İlaç uyumu, İlaç intoleransı, Koroner Arter Hastal



## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF STATIN COMPLIANCE AND INTOLERANCE IN PATIENTS DIAGNOSED WITH CORONARY ARTERY DISEASE

**Aim:** CAD (Coronary Artery Disease) is one of the important causes of mortality and morbidity in adulthood. Mortality and morbidity have decreased in recent years with advances in surgical techniques and percutaneous coronary interventions. In addition to revascularization procedures, lifestyle changes and medical treatments are also important for patients diagnosed with CAD. At this point, reducing LDL cholesterol (LDL-C), which has an important place in the control of risk factors, to the target level is an important treatment goal. Statin group drugs are drugs that play an important role in the treatment of CAD, lowering LDL levels and reducing mortality in the long term. However, many patients cannot comply with statin therapy in the long term. Our aim in our research is to investigate in addition to the rates of statin compliance, statin intolerance, inability to reach target LDL-C levels and the factors that reduce statin drug compliance.

**Materials and Methods:** Our study is a retrospective, observational study and was conducted on 402 patients diagnosed with CAD who applied to Ankara City Hospital (ACH) Cardiology Clinic between 8 March 2023 and 30 May 2023. The patients' files were examined retrospectively, and their sociodemographic characteristics, complaints at the time of admission, clinical, laboratory and imaging findings, treatments administered to the patients and follow-up results, and whether they had regular statin prescriptions through the national prescription system were evaluated. At the same time, the patients were asked about their education levels during the interview in the outpatient clinic and the compliance, the intolerance with the statin treatment and related parameters were evaluated. In order to reveal real

intolerance in patients with intolerance statin associated muscular symptoms- clinical index (SAMS-CI) score was measured. Data analysis was performed with SPSS 23.0.

**Results:** A total of 402 patients, 98 women and 304 men, were included in the study. The mean age of the patients was  $64.7 \pm 9.1$ . 97% of the patients were diagnosed with coronary angiography. While 274 of the patients (68.2%) were using statin medication regularly, 128 of them (31.8% in compliance) were not using their medication regularly and/or did not use it at all. Thirteen of the patients (3.2% intolerance) could not tolerate the statin medication due to side effects. 4 of them described intolerance due to muscle pain, and according to the SAMS-CI score, real muscle-related intolerance was detected in 2 patients (0.5%). Univariate and binary After univariate and binary logistic analysis, it was determined that statin compliance was lower in patients with low education levels, in chronic kidney disease (CKD) patients and in patients with less number of percutaneous interventions. ( $p < 0.01$ ,  $p = 0.02$  and  $p = 0.04$ ) Older ages and longer diagnosis time of CAD were related to statin in compliance only in univariate analysis. ( $p = 0.02$ ,  $p = 0.01$ ) The most frequent reason of in compliance was non-prescription of statins by physicians. It was found that as the amount of percutaneous intervention increased in patients, compliance with statin medication increased. In the subgroup comparison of patients using statin therapy regularly and who were reached serum target levels of LDL-C  $< 55$  g/dl and patients with LDL  $\geq 55$  g/dl (n:274, %68) not smoking and/or quitting and receiving high-intensity statin therapy, regardless of the molecule, were found to be significant factors for reaching the target LDL level.

**Conclusion:** LDL is an important risk factor for the formation of atherosclerosis. The most common underlying pathological process in CAD patients is atherosclerosis. Reducing LDL to target level is an important treatment modality in patients diagnosed with CAD. For this purpose, statin group drugs are the first recommended and used drugs. In this study the rates of patients who reached target LDL-C levels were low, statin in compliance was high but rate of statin intolerance was

low. The most frequent reason of non-compliance was due to non-prescription of statins by physicians. We found that statin compliance was lower in patients with CKD ,in patients with less number of percutaneous interventions and in patients with low education levels. These patient groups and responsible physicians deserve more encouragement regarding drug compliance. We found that as the amount of percutaneous intervention increased in patients, compliance with statin medication increased. This is probably caused by the fact that more prescriptions of statins by physicians after coronary interventions compared to prescriptions at outpatient clinics and understanding of importance of medications by patients after interventions. From the very beginning of the treatment process, it should be emphasized to patients that CAD is a chronic process and the value of drug therapy. As a matter of fact, smoking appears to be an important hindering factor in reaching the target level of LDL <55 g/dl and is a factor that must be kept under control. Regardless of the type of statin, it seems more possible to reach the target LDL levels with high-dose statin therapy or with additional antihyperlipidemic drugs such as ezetimibe.

**Key Words:** Statin, Medication compliance, Medication intolerance, Coronary artery disease

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) dünya genelinde mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1). Son zamanlarda gelişen önleyici medikal tedaviler, perkütan koroner girişimdeki teknik gelişmeler ve hasta farkındalığının artmasıyla birlikte KAH mortalite ve morbiditesi azalmaktadır. Ülkemizde Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2019 yılında ölüm nedenleri arasında %36,8 ile kardiyovasküler hastalıklar ilk sırada yer alırken, ikinci sırada %18,4 ile tümörler, üçüncü sırada %12,9 ile solunum sistemi hastalıkları gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar kaynaklı ölümlerin %39,1'ini KAH, %22,2'sini serebrovasküler hastalıklar, %25,7'sini diğer kalp hastalıkları oluşturmaktadır (2). Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre, 45-74 yaş aralığı ele alındığında, 24 takip yılı boyunca koroner mortalite prevalansları erkeklerde binde 7,3, kadınlarda binde 3,8 düzeyinde tespit edilmiştir. Bu mortalite değerleri çoğu Avrupa ülkelerine göre yüksektir (3,4). Ülkemizde meydana gelen ani kardiyak ölüm (AKÖ) vakalarının otopsi ile incelendiği bir çalışmada en sık nedenin KAH olduğu gösterilmiştir (5). Yayınlanan son kılavuzlarda da KAH, halen morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (6).

Akut Koroner Sendrom (AKS) miyokardiyumun metabolik ihtiyaçlarının yeterince karşılanmadığı durumlarda meydana gelir. Bunun en sık ve klasik sebebi ise perfüzyonda azalmaya neden olan epikardiyal koroner arterlerin inflamatuvar süreç ve sonucunda gelişen aterosklerotik hastalığıdır (7). Ateroskleroz (AS), KAH' ın klasik nedeni olsa da özellikle genç hastalarda koroner arter hastalığının çeşitli ve beklenmedik sebepleri olabilir. Akut koroner sendrom (AKS) ile başvuran genç hastaların çoğunda altta yatan temel neden aterosklerotik plak rüptürü veya erozyonu olmasına rağmen, spontan koroner arter diseksiyonu, koroner arter embolisi, vazospazm, miyokardiyal köprüleşme, yasadışı ilaç/madde kullanımı, edinsel veya konjenital trombofili ve Takotsubo sendromu da AKS'ye neden olabilir (8).

KAH, klinik olarak stabil angina, kararsız angina, ST elevasyonlu miyokard

infarktüsü (STEMİ), ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve ani kardiyak ölüm şeklinde klinik olarak karşımıza gelebilmektedir (9). Bu klinik antiteler içerisinde özellikle erken müdahale edilmediği takdirde STEMİ'nin mortalite ve morbidite oranı daha yüksektir STEMİ vakalarında 30 günlük mortalite %2,5-10 arasında değişmektedir ve mortaliteyi öngörmek için TIMI risk skorlaması kullanılmaktadır (10).

Tarihsel sürece baktığımızda göğüs ağrısını anamnez ve beraberinde sistemsel olarak inceleyen ilk kişi William Heberden (1710–1801), yaptığı inceleme ve çalışmalar sonucunda göğüs ağrısına yeni bir bakış getirmiş olup bu konuda ilgi uyandırmıştır (11). KAH tanısı koymak için anamnez, semptom sorgulaması ve 12-derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG) ilk etapta uygulanması gereken tetkiklerdir. Yapılan bir çalışmada KAH tanısı koyarken en önemli tetkikin EKG olduğu gösterilmiştir (12). KAH olan hastalar çok farklı şikayetlerle başvurabilirler. Göğüs ağrısı klasik semptom olmasına rağmen bu hastalar sessiz iskemi, konjestif kalp yetmezliği, malign aritmi, pulmoner ödem ve kardiyak arrest tablosuyla başvurabilirler. Göğüs ağrısı olan hastalarda mutlaka KAH ekarte edilmelidir ve özofajiyal bozukluklar, biliyer kolik, kostosternal sendrom, pulmoner arter hipertansiyonu, aort diseksiyonu, pulmoner emboli, perikardit, servikal radikülopati gibi ayırıcı tanılar sıklıklarına göre akılda bulunmalıdır (13).

AKS ile gelen hastalarda STEMİ ve yüksek riskli NSTEMİ saptandığında kapı-balon süresi 120 dakika altındaysa primer perkütan koroner girişim (PPKG) uygulanmalıdır ve bunun yanında bu hastalarda asetilsalisilik asit, P2Y12 inhibitörleri (tikagrelor, klopidogrel, prasugrel), statin tedavisi, proton pompa inhibitörleri (risk faktörleri varlığında) ve kalp yetmezliği tedavisi standart tedavi haline gelmiştir (6). AKS ile başvuran hastalarda lipid düşürücü ilaçlar olan yüksek doz atorvastatin ve rosuvastatin mümkünse PPKG öncesi başlanmış olmalıdır (14). KAH tanısı olan hastalarda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) hedefi <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) ve/veya 2 yıl içerisinde tekrardan AKS yaşayan hastalarda LDL hedefi <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) olmalıdır (15). Bunun yanında bu hedeflere ulaşamadığında statin tedavisine ek olarak sırayla ezetimib ve proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri tedaviye eklenmelidir. Yapılan çalışmalarda perkütan koroner

girişim (PKG) uygulanan hastalarda uzun dönemde statin tedavisinin kardiyak olayları azalttığı gösterilmiştir (16).

Günümüzde en sık kullanılan ilaçlar arasında yer alan statinler, LDL kolesterolü düşürerek kardiyovasküler olayları azaltırlar. Primer koruma olarak KAH gelişme riski yüksek olanlarda, sekonder koruma olarak da KAH tanısı olan hastalarda kullanılırlar. Fakat statinlerin potansiyel yararları, ilaç kullanımına olan uyumsuzluk nedeni ile gerçekleşmemektedir. KAH tanısı olan hastalarda hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) gibi komorbiditeler bulunabilmektedir ki bunlar da halihazırda KAH için risk faktörleridir (9). Bu hastalarda gerek antiplatelet tedavi, gerekse komorbiditeler için kullanmış oldukları kronik farmakolojik tedaviler polifarmasiye neden olabilmektedir. Bunun yanında ilaç yan etkileri de düzenli ilaç kullanımını zorlaştıran bir faktördür. Ek olarak hastaların eğitim durumları, ilaçlar hakkında uzun ve kısa dönem faydalar ve medya etkisi gibi dış faktörler de hastanın ilaç kullanımını etkilemektedir. Bu çalışmadaki amacımız KAH tanısı alan hastaların statin tedavisi hakkındaki farkındalığını ortaya koymak, statin ilaç uyumu ve intoleransını araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

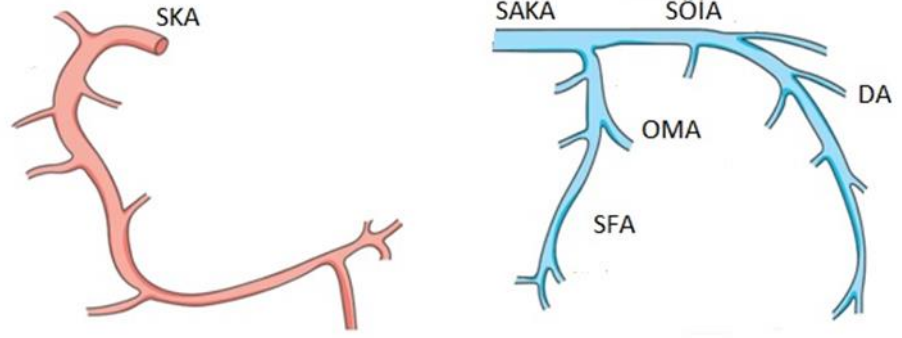
### 2.1. KORONER ARTERLERİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ VE ATEROSKLEROZ

#### 2.1.1. Koroner Arterlerin Fizyolojisi ve Anatomisi

Kalp dolaşım sisteminin bir parçasıdır ve primer görevi dolaşım sistemini sürekli kılmak ve vücudun homeostazisini sağlamaktır (17). Kalbin tüm bunları yaparken oksijen ve metabolik ihtiyaçlarını karşılayan anatomik oluşumları ise koroner arterlerdir. Koroner arterler nadir olarak varyasyon göstermekle beraber sağ koroner arter ve sol ana koroner arter olarak asendan aortanın sinüs valsalva düzeyinden ayrılarak kardiyak perfüzyonu sağlamaktadır. Sağ koroner arterden sağ ventrikül dalı, arka inen arter ve arka lateral dal çıkmaktadır. Sol ana koroner arter kalbin ön yüzünü besleyen sol ön inen arter ve kalbin arka ve lateral duvarını besleyen sirkumfleks arter olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Sol ön inen arterden lateral duvarı besleyen diyagonal arterler çıkmaktadır. Sirkumfleks arterden ise marjinal dallar çıkmaktadır (18). Konjenital olarak koroner arterlerde varyasyonlar görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda en sık varyasyonun sağ koroner arterde olduğu ortaya konulmuştur (19).

1964 yılından beri M. Berne ile başlayan çalışmalar sonucunda koroner kan akımı hakkında bilgilerimiz artmıştır (20). Miyokardiyal oksijen tüketiminin ana belirleyicileri kalp hızı, sistolik basınç ve sol ventrikülün kontraktilitesi olup koroner kan akımı nitrik oksit, endotele bağlı hiperpolarizan faktör, prostasiklin, endotelin, adenozin, hipoksi, asidoz gibi metabolik faktörlerle kontrol edilir (21). Epikardiyal kan damarları dışında, çapı 100 µm'den daha küçük olan arterioller de myokardiyal kan akışında rol alan önemli oluşumlardır (22).

**Şekil 1.** Koroner arter anatomisi [23]



### **Kısaltmalar**

SKA: Sağ Ana Koroner Arter; SAKA: Sol Ana Koroner Arter; SÖİA: Sol Ön İnen Arter; SFA: Sirkümfleks Arter; DA: Diagonal Arter; OMA: Obtus Marjinal Arter

### **2.1.2. Ateroskleroz**

Ateroskleroz (AS), lipid birikimi sonucu orta ve büyük arterlerin multifokal olarak etkilendiği; endotel hücreleri, lökositler ve intimal düz kas hücrelerinin rol oynadığı immüno inflamatuvar bir süreçtir (24). Sigara, sedanter yaşam, yağdan zengin diyet, inflamatuvar süreç, stres, HT, DM, renal hastalıklar ve genetik yatkınlık ateroskleroz için risk faktörüdür (25). Bunun dışında yapılan çalışmalarda kan grubu A ve B olan bireylerde daha yüksek von Willebrand faktör görüldüğünden AKS geçirme olasılıklarının diğer kan grubuna sahip olan bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (26). Uzun zamandır yüksek LDL düzeyinin AS gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Mevcut kılavuzlar bu nedenle KAH tanısı olan hastalarda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) hedefi  $<1.4$  mmol/L ( $<55$  mg/dL) ve/veya 2 yıl içerisinde tekrardan AKS yaşayan hastalarda LDL hedefini  $<1.0$  mmol/L ( $<40$  mg/dL) olarak önermektedir (14).

### **2.1.2.1. Ateroskleroz Oluşum Mekanizması**

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında AS oluşumunda ilk patolojinin yağlı çizgilenme olduğu ortaya konulmuştur (27). Yağlı çizgilenmenin patolojisinde esas olarak düz kas hücreleri ve proteoglikandan zengin makrofaj köpük hücreleri bulunur (28). Proteoglikanlardan zengin ortama lipidlerin, özellikle de LDL moleküllerinin yüksek afinitesi vardır ve bu ortamda salınan çeşitli sitokinlerin (VCAM-1, MCP-1, SRA-1, CD36) AS oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir (28). LDL oksidasyonu ve makrofaj birikimi sonucunda meydana gelen apoptotik ve patolojik süreçler sonucunda AS plakları oluşmaya başlar. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar nötrofillerin de AS oluşumunda önemli bir yer aldığını göstermektedir (29).

### **2.1.2.2. Akut Koroner Sendrom Gelişme Mekanizması**

AKS'nin her ne kadar koroner emboli, diseksiyon, metabolik nedenler gibi sebepleri olsa da otopsi serileri ile yapılan bir çalışmada en sık nedenin aterosklerotik plak rüptürü sonrası meydana gelen oklüzyon olduğu sonucuna varılmıştır (30). Plak rüptürü tanımı yıllardır bilinen ve kabul edilen patolojik bir süreci temsil eder. Esas olarak merkezinde lipidden ve makrofajlardan oluşan yapıyı arter lümeninden ayıran ince fibröz dokunun yırtılması sonucunda meydana gelen trombus nedeniyle oluşan embolik olaylar patolojisinin temelidir. Esasen ince fibröz ve kalın fibröz olmak üzere iki temel plak türü mevcut olup, yapılan bir çalışmada 12 aylık takipte ince fibröz plakların kalın fibröz plaklara ve kalın fibröz plakların ise ince fibröz plaklara dönüşebileceğini gösteren İnvasküler Ultrasonografi (IVUS) çalışmaları mevcuttur (31).

Her ne kadar AKS gelişimi için AS süreci şart olsa da tek yeterli neden bu değildir. Bunu dışında kanda meydana gelebilecek bir pıhtılaşma süreci de önemli bir faktör olmaktadır. Plak yırtılmasından sonra lümenine geçen doku faktörü, kollajen ve von Willebrand faktör kanla temas eder, faktör X ve faktör VII ile etkileşime girerek glikoprotein IIb/IIIa aktivasyonu ile trombosit kümelenmesi ve sonucunda emboli oluşur ve AKS tablosu meydana gelir (32).

## 2.2. NORMAL LİPİD METABOLİZMASI

Yağ asitleri en yaygın olarak depolanan ve en az toksik olan organik moleküllerdir (33). Organizmada enerji depolanması, organlara yastık görevi yapması, organizma sıcaklığını koruması gibi pek çok görevi vardır. Lipid metabolizması esasında birbiriyle sürekli ilişkili olan birçok yolak üzerinden gerçekleşmektedir.

### 2.2.1. Lipoproteinlerin Yapısı

Lipoproteinler (LP), lipidlerin dolaşım sisteminde taşınım formlarıdır. LP'lerin yapısal bileşeni olan proteinlere apolipoprotein (Apo) denir. Lipidlerin LP yapıları içinde taşınmaları sırasında daha hidrofobikler çeperde daha hidrofobikler merkezde yer alır. Bu nedenle lipoproteinler amfipatik yapıdadırlar. LP'lerin esas görevi lipidlerin taşınmasını sağlamak olsa da bunun yanında bazı ilaçların, antioksidan moleküllerin ve bazı vitaminlerin taşınmasında da görevleri mevcuttur (34). Lipoproteinler yoğunluklarına göre dört gruba ayrılabilir (35):

- 1- Şilomikron (ŞL)
- 2- Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)
- 3- Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)
- 4- Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)

ŞL içerisinde en yüksek miktarda yağ içerdiğinden en düşük yoğunluklu molekülken, HDL en yüksek protein oranına sahip olduğundan en yüksek dansiteli LP' dir.

**Tablo 1.** İçeriklerine göre lipoproteinler

	<b>Şilomikron</b>	<b>VLDL</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>
<b>Yoğunluk</b>	<0,94	0,94-1,006	1,006-1,063	1,063-1,210
<b>Total Lipid (%)</b>	98-99	90-92	75-80	40-48
<b>Gliserolipid (%)</b>	81-89	50-58	7-11	6-7
<b>Kolesterol Esterleri</b>	2-4	15-23	47-51	24-45

Apo'lar lipoproteinler arasında transfer edilebilse de Apo B48 ŞL'ye özgüken, Apo B-100 ise VLDL ve LDL'ye özgüdür.

**Tablo 2.** Lipoproteinlerin görevleri

	<b>Kaynak</b>	<b>Apolipoprotein</b>	<b>Görevi</b>
<b>Şilomikron</b>	İnce Barsak	B48, CI, CII, CIII, E	Diyetle alınan yağları dokulara taşımak
<b>VLDL</b>	Karaciğer, Barsak	B100, CI, CII, CIII, E	Karaciğerde sentezlenen trigliseridleri dokulara taşımak
<b>LDL</b>	Dolaşımdaki VLDL	B100	Kolesterolü dokulara taşımak
<b>HDL</b>	Karaciğer, Barsak	AI, AII, CI, CII, CIII, D, E	Dolaşımdaki lipoproteinlerden ve hücrelerden, kolesterol ve kolesterol esterlerini karaciğere taşımak

### **2.2.2. Lipoproteinlerin Fonksiyonları**

Lipid metabolizmasının en önemli merkezi karaciğerdir. Periferik dolaşıma ihtiyacı olan lipid molekülleri karaciğerden sentezlenen VLDL ile sağlanır. Daha sonrasında sistemik dolaşımda VLDL LDL' ye dönüşerek karaciğerden periferik dokulara lipid transportunu sağlar. Periferde bulunan kolesterol ve ester yapıların periferik dokulardan karaciğere taşınmasında ise HDL görev yapar.

### 2.2.3. Apolipoproteinlerin Yapısı

Plazmadaki LP'lerin metabolizması, dengesi ve düzenlenmesinde Apo'lar önemli yer tutmaktadır. Majör Apo'lar ve görevleri aşağıda açıklanmıştır (36):

Apo A-I: Karaciğer ve ince bağırsakta sentezlenir. HDL'de yapısal proteindir ve serbest kolesterolü esterleştirilen lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) aktivasyonu sağlar.

Apo A-II: Temel olarak karaciğerde sentezlenir. HDL'de yapısal protein, Hepatik lipaz aktivasyonu ve LCAT inhibisyonunda rol oynar.

Apo A-IV: İnce bağırsakta sentezlenir. LCAT aktivatörüdür ve aynı zamanda lipoprotein lipaz (LPL) modülatörüdür.

Apo A-V: Karaciğerde sentezlenir. Tam fonksiyonu bilinmese de TG düzeylerini regüle ettiği düşünülmektedir. Yapılan genetik çalışmalar sonucunda kardiyovasküler hastalıkları öngörmeye kullanılacak bir gösterge olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (37).

Apo B-100: Karaciğerde sentezlenir. VLDL için yapısal bir proteindir, IDL ve LDL'nin başlıca protein içeriğini oluşturur, LDL reseptörü için bir ligand görevi görür.

Apo B-48: İnce bağırsakta sentezlenir. ŞL'nin yapısal bileşenidir, ApoB-48 yapısal olarak Apo B-100 amino terminalinin %48'ne eşit olduğundan bu ismi almıştır.

Apo-E: Karaciğer, makrofaj, beyinde sentezlenir. VLDL, IDL, HDL ve ŞL kalıntısında yapısal protein, Apo E reseptörü için ligand olduğundan kolesterol mobilizasyonunda rol alır.

HDL, Apolipoprotein C için bir rezervuar işlevi görür (trigliseritten zengin lipoproteinler apo C için alıcıdır)

Apo C-I: Karaciğerde sentezlenir. LCAT aktivatörüdür.

Apo C-II: Karaciğerde sentezlenir. LPL aktivatörü olarak işlev görür.

Apo C-III: Karaciğerde sentezlenir. LPL inhibitörü olarak işlev görür.

#### **2.2.4. Apolipoproteinlerin Metabolizması**

Lipoprotein metabolizmasında endojen ve eksojen olmak üzere iki şekilde sentez yolağı vardır. Diyetle alınan yağlarla ince bağırsak hücresinde sentezlenen şilomikron eksojen kaynaklıken, karaciğer tarafından kendi yapısına gelen yağ asitleri veya kolesterolden sentezlenen VLDL ise endojen kaynaklıdır. Diyetle alınan yağlar ince bağırsakta yapısına Apo B-48, Apo C-2 ve Apo E katılarak ŞL sentezine uğrar, ŞL önce lenf dolaşımına sonra da kan dolaşımına geçer. ŞL'ler dolaşım sistemindeyken LPL enzimiyle tepkimesi sonrasında serbest yağ asitleri ve gliserole parçalanır. Şilomikrondan geriye kalan apolipoproteinleri içeren kalıntı karaciğerde membran reseptörlerine tutunarak hepatik lipazla parçalanır. Endojen yolakta ise VLDL karaciğerde sentezlendikten sonra dolaşıma geçer. VLDL'deki Apo C'lerin kaynağı HDL'dir. Dolaşımda LPL ile karşılaşınca VLDL'nin yapısındaki trigliseridler parçalanarak serbest yağ asidi ve gliserol oluşur geriye kalan kolesterol ağırlıklı kısım IDL sonra LDL ye dönüşür. LDL kolesterole ihtiyacı olan hücrelere membranlarındaki LDL reseptörlerine bağlanarak kolesterol taşır. HDL serbest kolesterolü LCAT ile ester haline getirip LDL ye verebilir, periferik dolaşımda bulunan fazla kolesterol varsa karaciğere taşıyabilir veya dolaşım esnasında VLDL ye aktarabilir (38).

### **2.3. KORONER ARTER HASTALIĞI**

#### **2.3.1. Tanım ve Sınıflandırma**

AS sonucunda meydana gelen, damarlarda endotel bütünlüğünün bozulması ve lipid birikimi sonucu oluşan koroner arterlerde lipid birikimi KAH olarak tanımlanır. Temel olarak STEMİ, NSTEMİ, USAP, Stabil KAH olmak üzere çeşitli sınıflamalar mevcuttur. Miyokard infarktüsünün (Mİ) klinik tanımına bakıldığı zaman 2018 yılında yayımlanan uzman evrensel konsensus bildirgesinde akut miyokard iskemisinin kanıtlarının olduğu durumda anormal kardiyak biyobelirteçler tarafından tespit edilen

akut miyokard hasarının varlığı olarak ifade edilir [39]. Miyokard hasarı tanımı ise 99. yüzdilik persentil üzerinde yüksek bir kardiyak troponin değerinin saptanması olarak tanımlanmaktadır (39). AKS, stabil KAH olgularına göre farklı bir antitedir. Genel olarak 5 tabloda incelenmektedir (39):

Tip 1 Mİ: Koroner plak rüptürü, erozyonu veya diseksiyonu ile ilişkili spontan Mİ

Tip 2 Mİ: Artmış oksijen talebi veya azalmış sunum nedeniyle oluşur

Tip 3 Mİ: İskemik semptomlar, yeni gelişen ST yükselmesi veya 12 derivasyonlu EKG'de sol dal bloğu ile birlikte ani kardiyak ölüm olan hastaları tanımlamaktadır, buradaki temel noktalardan bir tanesi kardiyak hasarı gösteren biyobelirteçler bilinmemektedir, şayet otopsi yapıp trombüs ile birlikte Mİ kanıtları ortaya konulursa bu sınıflama Tip 1 Mİ olarak yeniden kategorize edilmelidir

Tip 4a Mİ: PKG ile ilişkili Mİ

Tip 4b Mİ: PKG sırasında implante edilen stent içerisinde meydana gelen tromboz durumunda oluşan Mİ için kullanılmaktadır. Oluşum zamanlamalarına bakıldığından 0. saat akut, 0–24 saat subakut, > 24 saatten 30 güne kadar geç, > 30 günden 1 yıla kadar ve stent implantasyonundan 1 yıl sonra çok geç olarak sınıflandırılabilir

Tip 4c Mİ: PKG sırasında implante edilen stent içerisinde meydana gelen restenoz sonrası meydana gelen durumdur.

Tip 5 Mİ: KABG sonrası meydana gelen Mİ olarak tanımlanır.

İndex Mİ'den 28 gün sonra meydana gelen Mİ durumuna ise tanım olarak tekrarlayan Mİ denir (40).

### **2.3.2. Epidemiyoloji**

KAH, dünya çapında halen morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden

biri olmaya devam etmektedir. Kardiyak olay insidansına bakıldığında dünyada Latin Amerika ve Orta Doğuda sık ve insidansının artışta olduğu gösterilmiştir (41). Önemli olarak son dört dekatta KAH nedenli ölümler azalmasına rağmen 35 yaş üstü bireylerde halen ölümlerin üçte biri KAH nedeniyle oluşmaktadır (42). KAH insidansı bölge ve ülkelere göre de farklılıklar göstermektedir. Sosyoekonomik düzey, eğitim seviyesi, sigara kullanımı ve bunun dışında geleneksel faktörlerin KAH insidansına etki ettiği tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalar KAH nedenli ölüm oranlarının gelir seviyesi yüksek ve gelir seviyesi düşük ülkeler arasında farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur (43). Bunu dışında başka bir örnek ise Latin Amerika'da KAH nedenli ölüm oranlarının yüksek olması sedanter yaşam, sigara içiciliği ve obezite ile açıklanmıştır (42). Bunun yanında KAH nedenli ölümlerin siyahlarda beyazlara göre daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (42). Önemli bir sosyal problem olmaya devam eden cinsiyet faktörü de KAH nedenli ölümlerde erkek ve kadınlar arasında fark oluşturmaktadır. Veriler ortaya koymuştur ki AKS hastalarında dünya çapında kadınlar erkeklere göre daha az invaziv ve farmakolojik tedaviler almaktadır (44). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise gelişmiş ülkelerde KAH insidansında düşmenin devam ettiği gösterilmiştir (41). Ülkemizde KAH insidansını araştıran en önemli çalışma Onat A, Şenocak M, Örnek E ve arkadaşlarının yaptığı, 26 yıl ileriye dönük takipli, TEKHARF (Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı) çalışmasıdır (45).

### **2.3.3. Patogenez ve Etiyoloji**

KAH patogenezine bakıldığı zaman bir çok faktör söz konusudur. Esasen moleküler düzeydeki teknolojik gelişmeler KAH patogenezini anlamamızı çok daha kolaylaştırmıştır. AS, kardiyovasküler hastalıkların dünya çapında en önemli nedenidir ve yaşlanmayla beraber AS etkisiyle damarlarda sertleşme ve kalınlaşma meydana gelir (46).

#### **2.3.3.1. İnflamasyon**

Damar duvarında endotelial yüzey, plazminojen aktivatör inhibitörüne bağlı

olarak enflamasyonda kaybolabilen veya azalabilen proteoglikanlar ve hücre dışı matriks bileşenlerinden oluşan glikokaliks katman ile kaplıdır (47). Normal şartlarda endotel hücreleri nitrik oksit, prostasiklin, t-PA ve antitrombin III gibi maddeleri salgılayarak trombosit aktivasyonunu önler (47). İnflamasyon meydana geldiğinde, lökositlerin endotel tabakasından infiltrasyonuna katılan adezyon moleküllerinin (E-selektin, ICAM ve VCAM) sayısında bir artış sonucunda lökositlerle birlikte lipoproteinler endotele nüfuz ederek subendotelyal boşlukta tutulur ve bunun sonucunda oksidatif olarak değiştirilir. Bu ortamda reaktif oksijen türleri (ROS) düzenleyici moleküllere ulaşarak hücrelerin aktivasyonuna yol açar ve tüm bu mekanizmalar vazokonstriktif ve prokoagülan bir ortamı teşvik eder (46). Yine yapılan bir çalışmada yüksek lipoproteine bağlı fosfolipaz A2 enzimi ile arteriyel sertlik ve KAH arasında ilişki ortaya konulmuştur (48). Moleküler düzeyde AS esasında inflamatuvar bir süreci temsil edebilir ve yapılan çalışmalarda İnterlökin-1, İnterlökin-2, İnterlökin-6, İnterlökin-8, Monosit Kemoatraktan Protein-1, Tümör nekrozis faktör-alfa moleküllerinin çeşitli mekanizmalarla KAH gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (49). Son zamanlarda popüler olan ve bir çok hastalık üzerinde prognostik öngörü gücünün olduğunu gösteren sistemik immün inflamasyon indeksinin PKG uygulanan KAH hastalarında prognozun tayin edilmesinde kullanılabileceğini işaret eden çalışmalar mevcuttur (50).

### **2.3.3.2. Hipertansiyon**

Ofis kan basıncı takiplerine göre 2015 yılında dünya çapında 1,13 milyar kişide hipertansiyon (HT) saptanmıştır (51). HT izole görülmesinden ziyade temelde dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi bir çok metabolik hastalıkla birliktelik gösterir ve bu metabolik birikimin kardiyovasküler hastalıkları artırdığı açık bir durumdur (52). Koroner arterlerin sürekli yüksek miktarda basınca uğraması sonucu endotel hasarlanması ve azalmış damar vazodilatasyon kabiliyeti bu hastalarda KAH oluşumuna zemin hazırlar ve önemli bir risk faktörü oluşturur (53). Bunun dışında AS olmasa dahi HT sonucu oluşan sol ventrikül hipertrofisi ve stresin indüklediği miyokard hasarı nedeniyle miyokardiyal iskemi meydana gelmesi muhtemeldir (54). Bu nedenle HT' de kan basıncı regülasyonunu sağlamak önemli bir yaklaşımdır. Bir anlamda HT tanısı alan hastalarda ve KAH tanısı olmayanlarda primer profilaksi için,

KAH tanısı olan hastalarda ise kardiyovasküler riski ve yeniden kardiyovasküler olay ihtimalini azaltmak için sekonder profllaksi açısından kan basıncı regülasyonu sağlamak önemlidir. Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncı regülasyonu sonrası arterlerdeki medial hipertrofinin ve perivasküler kollajenin azaldığını gösteren kanıtlar mevcuttur (55). Yapılan bir çalışmada ise medikal tedaviye rağmen dirençli HT' si olan hastalarda kardiyovasküler risk ve prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir (56).

HT tedavisinde en önemli ve birinci basamak tedavi yaklaşımı yaşam tarzı değişikliğidir. Kilo vermek, sigarayı bırakmak, alkol alımının azaltılması, az tuzlu diyet (günde <5 gr tuz alımı), egzersiz mutlaka her hastaya önerilmelidir (57). Yaşam tarzı değişikliğine rağmen yeterli kan basıncı regülasyonu sağlanamıyorsa farmakolojik tedaviler gündeme gelmektedir. Diüretikler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, ACEi ve ARB' ler HT tedavisinde kullanılabilen ajanlardır (52). Rutin tedavi yöntemi olarak önerilmese de medikal tedaviye dirençli olgularda karotis baroreseptör stimülasyonu, renal arter denervasyonu, arteriovenöz fistül oluşturulması gibi cihaz ve girişimsel tedavi yöntemleri düşünülebilir (52).

### **2.3.3.3. Diyabet**

Diyabet (DM), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en yaygın kronik hastalıkların başında gelmektedir. DM uzun dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artıran bir rahatsızlıktır. Yapılan prevalans çalışmalarında 2021 yılında dünya genelinin %10,5'i DM'den etkilenmiştir (58). DM'nin bu denli insidans ve prevalansındaki artış muhtemelen sedanter yaşam, yaşlı popülasyonun artması ve obezite ile ilişkilidir.

**Tablo 3.** DSÖ ve ADA DM tanı kriterleri (59,60)

	<i>DSÖ Kriterleri</i>	<i>ADA Kriterleri</i>
<b>Glisemik Parametreler</b>	<b>Diyabet</b>	
Açlık Kan Şekeri Düzeyi	$\geq 7,0$ mmol/L ( $\geq 126$ mg/dL)	
2. Saat Oral Glukoz Yükleme Testi	$\geq 11,1$ mmol/L ( $\geq 200$ mg/dL)	
HbA1c	$\geq \%6,5$ ( $\geq 48$ mmol/mol)	
Rastgele Kan Şeker Düzeyi	$\geq 11,1$ mmol/L ( $\geq 200$ mg/dL)	
	<b>Diyabet Öncesi</b>	
Açlık Kan Şekeri Düzeyi	6,1–6,9 mmol/L (110–125 mg/dL)	5,6–6,9 mmol/L (100–125 mg/dL)
2. Saat Oral Glukoz Yükleme Testi	7,8–11,0 mmol/L (140–199 mg/dL)	
HbA1c	$\%6,0$ –6,4 (42–47 mmol/mol)	$\%5,7$ –6,4 (39–47 mmol/mol)

Yapılan çalışmalarda DM hastalarının endotel hücrelerinde NO salınımından ziyade NO etkisinin azalması sonucunda endotelyal disfonksiyon geliştiği ve KAH' a zemin hazırladığı gösterilmiştir (61). Önemli mekanizmalarından bir tanesi de DM'li hastalarda mitokondriyal biyosentez azalır; fisyon ve füzyon arasındaki denge bozulur; otofaji bozulur ve işlev bozukluğu olan mitokondrinin birikmesine yol açar. Döngünün sonunda artan miktarlarda reaktif oksijen türevleri ve azalan miktarlarda adenozin trifosfat (ATP) üreten parçalanmış, işlevsiz mitokondri birikir. Mitokondriyal

enerjinin bozulması ayrıca Protein Kinaz C beta'yı aktive edebilen ve nitrik oksit üretimini bozabilen diaçilgliserol seviyelerinin artmasına yol açar ve NO dengesi bozularak AS ve KAH' a zemin hazırlar (62).

DM tedavisinde yaşam tarzı değişikliği önemli bir yer tutmaktadır. Kilo vermek, sigarayı bırakmak, düzenli egzersiz, alkol alımının kısıtlanması, Akdeniz diyeti önemli yaşam tarzı değişikliği adımlarıdır. DM'li hastalarda vasküler komplikasyonları azaltmak için önerilen HbA1c<7 olmalıdır (63). DM ve AS hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler riski azaltmak için SGLT-2 ( Sodyum-Glikoz Ortak Taşıyıcı-2 ) inhibitörleri ve GLP-1 ( Glukagon benzeri peptid-1 ) agonistleri farmakolojik tedavi olarak kullanılmalıdır (63). HT, DM, dislipidemi, obezite esas olarak metabolik sendromun birer parçalarıdır. Bu kısır döngüyü mümkün olduğunca tüm basamaklarda kırmak gerekir. Dislipidemisi olan DM'li orta riskli koroner arter hastalarında LDL hedefi 100, yüksek riskli hastalarda <70 ve çok yüksek riskli hastalarda ise <55 LDL düzeyi hedeflenmelidir. Bu amaçla statin tedavisi ilk seçenek ilaç olarak kullanılmadır, hedef düzeye ulaşılamaması halinde ise medikal tedavide statine ek olarak ezetimib ve PCSK-9 inhibitörleri eklenmelidir (63).

#### **2.3.3.4. Sigara**

Sigara birçok zararı kanıtlanmış olan tütün ürünüdür. Esasen son yıllarda elektronik sigara gibi yan tütün ürünleri piyasada daha az zararlı olarak tanıtılsa da tüm tütün ürünlerinin organizma sağlığına zararlı olduğu bir gerçektir. Kardiyovasküler hastalıklar için değiştirilebilir bir risk faktörü olması, üzerinde durulması gereken ve bıraktırmak için daha çok çabayı hak eden bir risk faktörü olduğunu bize gösterir. Nitekim yapılan çalışmalar da sigara içicilerinin sigarayı bırakmasının ardından 10 yıl içerisinde hiç sigara içmeyen popülasyonla benzer kardiyovasküler hastalık riskine sahip olduğunu göstermektedir (64). Yapılan uzun süreli bir kohort çalışmasında sigarayı bırakmanın en fazla oranda periferik arter hastalığı, beraberinde KAH ve serebrovasküler olaylar üzerinde anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (65). Sigaranın hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarında, düşük yoğunluklu lipoproteinler de dahil olmak üzere

makromoleküllerin transendotelial sızıntısının artmasıyla sonuçlanan endotelial hücre ölümü sıklığında artış görülmüştür ve çeşitli nedenlerden dolayı sigara dumanının neden olduğu endotelial hasarın aracısı olarak serbest radikallerin olası önemi ortaya konulmuştur (66). Sigara içen popülasyonda davranışsal ve farmakolojik tedaviler ön plana çıkmaktadır. Sigara bırakırma konusunda uzman psikolog/psikiyatristlerden destek alınmalıdır. Farmakolojik tedavi olarak ise nikotin replasman tedavileri, bupropion ve vareniklin tedavileri kullanılabilir (66).

### 2.3.3.5. Genetik Faktörler

KAH için ailesel yatkınlık durumu ve kümelenmesi iyi bilinmesine rağmen bu tür kümelenen ailelerde beklenmedik kardiyovasküler olaylara yol açan nedensel faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir. Yapılan kohort çalışmalarında KAH gelişiminde genetik faktörlerin etkisinin %40-60 civarında olduğu tahmin edilmektedir (67). KAH' a neden olan genler aşağıda tanımlanmıştır (68):

**LDL Reseptör (LDLR) Geni:** LDLR geni kromozom 19p13.2'de bulunur, LDL-C'nin emilimi ve bozulmasında rol oynayan bir proteini (LDLR) kodlar. Homozigot mutasyonları erken yaşta gelişen KAH ile ilişkilidir.

**APOB Geni:** Kromozom 2p24.1'de bulunur ve karaciğerde sentezlenen ApoB-100 apolipoproteinlerini kodlar. Ailesel hiperkolesterolemi tip 2 ile ilişkilidir.

**PCSK9 Geni:** PCSK9 geni kromozom 1p32.3 üzerinde bulunur. LDLR düzeylerini azaltan ve plazma LDL'sinin artmasına neden olan bir serum proteazı olan nöral apoptozla düzenlenen konvertaz 1'i (NARC 1) kodlar. Dokuz tip mutasyonu bildirilmiştir.

**LDLRAP1 (LDL reseptör adaptör proteini 1) Geni:** Kromozom 1p34-1p35 üzerinde bulunur. LDLRAP1 mutasyonu son derece nadirdir ve fonksiyonel olmayan bir LDLRAP1 proteininin ortaya çıkmasına neden olur. LDLRAP1 normal şartlarda LDL'nin hepatositlere girişi için gereklidir.

**APOA1 Geni:** 11q23.3 kromozomu üzerinde bulunur. HDL'nin yapısında olan ve metabolizmasında önemli bir role sahip olan apolipoprotein AI'yi (ApoA-I) kodlar.

ApoA-I, LCAT enzimi için bir kofaktör görevi görür. Gen mutasyonu, HDL seviyesinde artış ve artmış KAH riski ile ilişkilidir.

ABC1 Geni: Kromozom 9q31.1'de bulunur. hücrel kolesterol ihracatçısı olan ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı 1'i (ABCA1) kodlar ve bu molekülün görevi serbest hücre içi kolesterolün ve fosfolipitlerin periferik dokulardan uzaklaştırılması ve CVD'ye karşı koruyucu role sahip olmasıdır. Mutasyonu durumunda HDL düzeyi son derece azalır ve Tangier hastalığına neden olur.

LCAT Geni: 16q22.1 kromozomunda bulunur. Lesitin-kolesterol açıltransferaz (LCAT) enzimini kodlar. LCAT, HDL oluşumunda önemli bir basamak olan serbest kolesterolün lesitinden türetilen açıl gruplarıyla esterleşmesini katalize eder. Norum hastalığı ve balık gözü hastalığıyla ilişkilidir.

LPL Geni: 8p21.3 kromozomunda bulunur. Lipoprotein lipazı (LPL) kodlar. LPL eksikliğinde Tip I hiperlipoproteinemi meydana gelir. LPL gen homozigot ve heterozigot mutasyonları erken yaşta görülen KAH ile ilişkilidir.

APOC2 Geni: Kromozom 19q13.32'de bulunur. LPL'yi aktive etmek için gerekli bir kofaktör olan apolipoprotein C-II'yi (ApoC-II) kodlar. Tekrarlayan pankreatit ve ŞL yüksekliğiyle seyreden hiperlipoproteinemi tip 1b hastalığına neden olur. Erken yaşta KAH ile ilişkilidir.

ABCG5 ve ABCG8 Genleri: 2p21 kromozomunda bulunurlar. Normal şartlarda ABCG5 sterolin-1'i kodlarken, ABCG8 ise sterolin-2'yi kodlar. Mutasyon varlığında sterol türevleri bağırsaktan yüksek oranda emilir ve safra kesesine atılma özelliği olmadığından kan seviyeleri yükselir. Erken KAH nedenidir.

APOA1/C3/A4/A5 Genleri: kromozom 11'de bulunur. Lipoprotein metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Ailesel Kombine Hiperlipidemi ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur.

15q11.2-q13.1 ve 8q11-q13 Genleri: Ailesel hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur.

ATHS Geni: Kromozom 19p13.3-p13.2 üzerinde bulunur. Ateroskleroz

duyarlılığına neden olur.

MEF2A Geni: Kromozom 15q26.3'te bulunur. Koroner arter hastalığına neden olduğu gösterilmiştir ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

CYP27A1 Geni: Kromozom 2q35'te bulunur. Bu gende meydana gelen homozigot veya bazı heterozigot mutasyonlar, nörolojik fonksiyon bozukluğu, serebellar ataksi, katarakt ve AS'ye sebebiyet veren serebrotendinöz ksantomatozise neden olur.

LRP6 Geni: Kromozom 12p13.2'de bulunur. Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne bağlı protein 6'yı (LRP6) kodlar ve mutasyon varlığında artmış metabolik risk zeminde AKS riskinde artışla ilişkilidir.

APOE Geni: 19q13.32 kromozomu üzerinde bulunur. Temelde 6 farklı allel tipi tanımlanmıştır. Yapılan araştırmalarda, APOE ε4 alelinin bireysel taşıyıcılarının, APOE3/3 genotipi veya APOE ε2 taşıyıcıları olan kişilere kıyasla KAH' tan %40 daha yüksek ölüm riskine sahip olduğunu göstermiştir.

APOB Geni: Bu gende meydana gelen mutasyonlar otozomal dominant şekilde aktarılan Ailevi Defektif Apolipoprotein B-100'e neden olur ve yapılan araştırmalarda KAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

OLR1 (LOX1) Geni: 12p13.2 kromozomu üzerinde bulunur. Bu gen C tipi lektin süper ailesine ait olan LDL reseptörü kodlar. Bu LDL reseptörü oksitlenmiş LDL' yi bağlar ve apoptoz düzenlenmesinden sorumludur. Bu gende meydana gelen mutasyonların KAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu geneler dışında SORT1 Geni, TRIB1 Geni, Endotel Hücresi Nitrik Oksit Sentaz 3 Geni, TCF21 Gen Polimorfizmi, ADAMTS7 Gen Polimorfizmi, HHIPL1 Gen Polimorfizmi, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE), Anjiyotensin II Tip I Reseptör (AGTR1) ve Anjiyotensinojen (AGT) Genleri Polimorfizm, CYP11B2 Gen Polimorfizmi, ITGA2 Geni, Glikoprotein IIb/IIIa Trombosit Reseptör Genleri, Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1 ( PAI-1 ) Gen Polimorfizmi, Trombospondin (TBHS) Gen Polimorfizmleri, Faktör V Leiden ( F5 ) Alel Arg506Gln ve Protrombin

( F2 ) Varyantı G20210A, Metabolik Faktörler: Hiperhomosisteinemi (MTHFR Gen Polimorfizmi), IL6 Gen Polimorfizmi' de KAH ile ilişkili olarak saptanmış gen mutasyon ve polimorfizmleridir.



Şekil 2. KAH patogenezinde rol alan genler

### 2.3.4. Genç Hastalarda KAH

AKS ile başvuran hastaların çoğunda altta yatan temel neden aterosklerotik plak rüptürü veya erozyon olmasına rağmen, spontan koroner arter diseksiyonu,

koroner arter embolisi, vazospazm, miyokardiyal köprüleşme, yasadışı ilaç/madde kullanımı, edinsel veya konjenital trombofili ve Takotsubo sendromu da AKS'ye neden olabilir (69). Genç hastalarda AKS için en önemli risk faktörleri sigara kullanımı, erkek cinsiyet, diyabet, obezite, hiperhomosistemi, hipertansiyon, dislipidemi, ailede erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü, kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları, genetik mutasyonlar, yasa dışı performans artırıcı ilaçlardır [70]. Özellikle genç yaştaki hastalarda, koroner anjiyografi sırasında aşırı bulgular (örn. masif koroner tromboz, anevrizma vb.), yasadışı madde/ilaç kullanımı ve diğer sistemik hastalık bulguları (örn. eş zamanlı arteriyel ve venöz tromboz) olan hastalarda AKS'nin diğer nedenlerinden şüphelenilmez. Bu hastalarda yaklaşım AKS tipine göre mevcut güncel kılavuzlarla yapılmalıdır (6).

### **2.3.5. KAH Hastalarına Yaklaşım ve Tanı Metodları**

Detaylı bir anamnez ve fizik muayene ilk yapılması gereken yaklaşımdır. Nitekim hastayla ilk temas anında dahi bazı ipuçları bulunabilir. KAH'da en alarm semptom göğüs ağrısıdır. William Heberden (1710–1801), yaptığı inceleme ve çalışmalar sonucunda göğüs ağrısına yeni bir bakış açısı getirmiş olup bu konuda ilgi uyandırmıştır (11). Göğüs ağrısıyla başvuran her hastada KAH mutlaka dışlanmalıdır. Hastaların poliklinik vizitlerinde veya acil serviste göğüs ağrısına yaklaşımında birtakım farklılıklar mevcuttur. Nitekim hastalar tıbbi yardımla karşılaşmadan da KAH nedeni maligen aritmi ile exitus olabilirler. Tüm bunlara baktığımızda KAH semptom ve şikayetleri basit bir epigastrik ağrıdan ani kardiyak ölüm'e kadar geniş bir yelpazede karşımıza gelebilmektedir. En önemli noktalardan bir tanesi hangi şartlarda hangi hastaya hangi tetkikin yapılacağını bilmektir.

Acil servise ayaktan başvuran veya 112 acil servis yoluyla tıbbi yardım çağıran hastalar ve poliklinik şartlarında göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda yaklaşım olarak birtakım farklılıklar mevcuttur. Hastaların göğüste yanma, eforla olan göğüs ağrısı, şiddetli göğüs ağrısı gibi çeşitli şiddette ve karakterde göğüs ağrısı yakınması olabilir. Bunun dışında bulantı, kusma, epigastrik ağrı, baş dönmesi gibi semptomlar da gelişebilir (11). İlk tıbbi temasta anamnez ve fizik muayenenin ardından ilk 10 dakikada EKG çekilmesi gerekmektedir. Nitekim EKG özellikle STEMI tanısında son

derece önemlidir. STEMI tanısı son ESC kılavuzuna göre V2–V3 derivasyonlarında yaştan bağımsız olarak <40 yaş erkeklerde  $\geq 2,5$  mm,  $\geq 40$  yaş erkeklerde  $\geq 2$  mm veya kadınlarda  $\geq 1,5$  mm ve/veya sol ventrikül hipertrofisi veya sol dal bloğu yokluğunda diğer derivasyonlarda  $\geq 1$  mm ST segment yükselmesi olarak tanımlanmıştır (6). Bunun dışında ST segment yükselmesi yoksa dahi bazı EKG bulguları devam eden koroner arter oklüzyonunu gösterebilmektedir ve bu EKG paternleri saptandığında hastalarda acil invaziv ve/veya farmakolojik tedavi uygulanmalıdır. Örnek vermek gerekirse göğüs ağrısıyla başvuran bir hastada aVR derivasyonunda elevasyon ve diğer derivasyonlarda eşlik eden yaygın ST depresyonu sol ana koroner arter oklüzyonunu gösterebilir (71). Başka bir örnek ise inferior oklüziv MI gösteren aslaner paternidir ve bu EKG paterninde DIII derivasyonunda bulunan herhangi bir ST segment elevasyonu, V4-V6 derivasyonlarının herhangi birinde, pozitif veya sonlanım olarak pozitif bir T dalgasının eşlik ettiği ST segment depresyonu (V2 derivasyonunda ST segment depresyonu olmamalı), V1 derivasyonundaki ST segmenti, V2 derivasyonundan daha yüksek olması şeklinde tanımlanmıştır (72). Ek olarak T dalga inversiyonu ve ST segment depresyonu NSTEMI için yol gösterici olabilecek bulgulardır. Bunun dışında De Winter EKG bulgusu ise proksimal LAD oklüzyonunu gösterebilir. Prekordiyal derivasyonlarda yüksek, çıkıntılı, simetrik T dalgaları, J noktasında  $>1$  mm yukarı eğimli ST segment depresyonu ve ST elevasyonu yokluğu, aVR’de ST segment elevasyonu (0.5 mm-1 mm) olarak tanımlanmıştır (73). Wellens sendromu ise 2022 yılında tanımlanmıştır ve LAD oklüzyonu için ön gördürücü bir EKG parametresidir. Tanı kriterleri ise V2-3’te derin ters dönmüş veya bifazik T dalgaları (V1-6’ya kadar yayılabilir), izoelektrik veya minimal eleve ST segmenti ( $< 1$ mm), prekordiyal Q dalgası olmaması, prekordiyal R dalga progresyonunun korunmuş olması olarak özetlenebilir (74). Wellens sendromundaki T dalga anormalliğinin iki farklı tipi mevcuttur:

Tip A = Başlangıçta pozitif ve bitiş kısmında negatiflik ile birlikte bifazik

Tip B = derin ve simetrik olarak ters dönmüş (en sık)

EKG tetkikinden sonra süratle hastalarda kardiyak biyomarkerlar test edilmelidir. Yapılan çalışmalarda birden çok markerin miyokard iskemisini ortaya

koyabileceği gösterilmiştir (75):

Miyokard nekrozunu gösterenler: Kreatin kinaz-MB (CK-MB) , Miyogloblin, Kardiyak troponinler.

Miyokard iskemisini gösterenler: İskemi modifiye albümin (İMA).

Miyokardiyal stresi düşündürenler: Natriüretik peptitler.

İnflamasyon ve prognoz belirteçleri: C-reaktif protein (CRP), Soluble CD40 ligandı (sCD40L), Homosistein.

Bu markerlar arasında kardiyak troponinler akut hasar ve akut koroner sendrom tanısında ön plana çıkmaktadır. Son kılavuzlar hastalarda AKS dışlamak için de çeşitli algoritmalar sunmuşlardır ve bu algoritmalarda en önemli köşe taşı ise yüksek sensitif kardiyak troponin (STP) oluşturmaktadır. 0. Saat/1.saat STP takibinde dinamik değişiklik olmayan göğüs ağrısı olan hastalarda akut koroner sendromun güvenli bir şekilde dışlanabileceği vurgulanmaktadır (6).

Göğüs ağrısıyla acil servise başvuran ve arada kalınan vakalarda mutlaka ek görüntüleme tetkikleri yapılmasında fayda vardır. Özellikle AKS hastaları da dahil olmak üzere hastalarında kateter ünitesine hızlıca transferine engel olmadan yatak başında transtorasik ekokardiyografi (TTE) uygulanabilir. AKS geçirmiş hastalarda önceden olan duvar hareket bozukluklarına ek olarak gelişen yeni duvar hareket bozuklukları yeniden enfarktüsü işaret edebilir. Bunu dışında TTE asendan aort diseksiyonu, pulmoner emboli, intrakardiyak kitle, myokardit, perikardit gibi göğüs ağrısı yapabilecek diğer nedenlerin ortaya konulmasında da önemli bir test olarak ön plana çıkabilmektedir. Burada önemli noktalardan bir tanesi de AKS' ye sekonder gelişebilecek komplikasyonların tanı ve tedavisinde TTE' nin rolünü vurgulamaktır. Mİ komplikasyonlarına bakılırsa (76):

#### **Mekanik komplikasyonlar:**

Sol ventrikül serbest duvar rüptürü / Psödoanevrizma

Ventriküler septal rüptür

Akut mitral yetersizlik (Papiller kas rüptürü / Papiller kas disfonksiyonu)

Gerçek ventriküler anevrizma

Pompa yetersizliği ve kardiyojenik şok

**Elektriksel komplikasyonlar:**

Taşiaritmiler (Venriküler Taşikardi / Fibrilasyon, Atriyal Fibrilasyon)

Bradiaritmiler (Sinus bradikardisi, AV bloklar)

Dal ve fasikül blokları

**İnflamatuvar komplikasyonlar:**

Peri – infarktüs perikardit

Dressler Sendromu

**İskemik komplikasyonlar:**

Post – infarkt angina (İnfarkt genişlemesi, re-infarktüs)

**Embolik komplikasyonlar:**

Trombüs oluşumu ve sistemik emboli

Geniş infarkt alanı, geç hospitalizasyon ve reperfüzyon, PKG sonrası zayıf doku perfüzyonu, ileri yaş, kadın cinsiyet, kronik böbrek yetersizliği ve ilk Mİ olması mekanik komplikasyonlar açısından risk faktörleridir. Özellikle kardiyojenik şok gelişen, siyanoz gelişen, dirençli hipotansiyon gelişen ve yeni üfürüm oluşan hastalarda olası AKS nedeniyle komplikasyonları göstermede de TTE önemli fayda sağlayabilir (77).

Bunun dışında EKG ve STP değerlendirmesi sonucunda arada kalınan vakalarda kardiyak bilgisayarlı tomografi ve stres kardiyak manyetik rezonans

görüntüleme tanı ve tedavide yol gösterici olabilir (6).

Stabil angina pectoris tanımlayan hastalarda ise yaklaşım farklıdır. Bu hastalarda göğüs ağrısının paterni mutlaka sorgulanmalıdır. Tipik anginada, göğüsün ön kısmında veya boyunda, çenede, omuzda veya kolda daralma hissi; fiziksel eforla hızlandırılmış, dinlenme veya nitratlarla 5 dakika içinde rahatlarken atipik anginada bu özelliklerden ikisi vardır ve anginal olmayan göğüs ağrısı ise bu özelliklerden sadece bir tanesini karşılar (78). Bu hastalar değerlendirilirken mutlaka karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve EKG değerlendirilmelidir. EKG değerlendirilirken mutlaka iskemik bulgular not edilmelidir. Sonraki adımda ise TTE hastalara uygulanmalıdır. TTE' de koroner arterlerin besledikleri bölgelerde görülebilen segmenter duvar hareketleri KAH için tanı koydurucu olabilir (79). TTE yetersiz kaldığı durumlarda KMRG (Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme) ön plana çıkmaktadır. KMRG ile sistolik ve diyastolik değerlendirme yapılabilir ve aynı zamanda önceden geçirilen miyokardit, Mİ , sistemik hastalıkların kardiyak tutulumu gibi durumları gösterebilir (78). Bunu dışında egzersiz stres EKG, egzersiz stres TTE, KBT ( Koroner bilgisayarlı tomografi ), miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi yöntemler KAH tanısı koymak için kullanılacak testlerdir (78).

### **2.3.6. Tedavi**

KAH, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir kronik süreçtir. Tedavisi esas olarak klinik prezantasyona göre farklılık göstermektedir. Her hastalıkta olduğu gibi KAH'da da bireyselleştirilmiş tedavi ön plana çıkmaktadır. Hastaların mutlaka komorbid durumları değerlendirilmelidir. KAH için risk faktörü bulunan hastalarda mutlaka risk faktörü modifikasyonu gerekmektedir. Nitekim bu noktada tedaviyi zorlaştıran bazı parametreler ortaya çıkmaktadır. Hastaların komorbid durumları, sosyoekonomik düzeyleri, ilaç uyumu gibi durumlar tedaviyi zorlaştıran bazı faktörlerdir. En önemli noktalardan bir tanesi de KAH tanısı almış hastalarda farkındalığın oluşturulmasıdır. Yaşam tarzı değişikliğinden farmakolojik tedaviye kadar hastalara tedavi yöntemleri iyi anlatılmalı ve tedaviyi reddetmesi durumunda olası riskler hastalarla paylaşılmalıdır.

### 2.3.6.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi KAH'da çevresel ve genetik yatkınlığın kombinasyonu sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Tüm hastalara yaşam tarzı değişikliği önerilmeli ve olası faydaları anlatılmalıdır. Ne yazık ki çoğu zaman klinik pratikte risk faktörü modifikasyonu kolay olmamaktadır.

#### 2.3.6.1.1. Diyet

KAH hastalarında diyet düzenlenmelidir. Luzüm halinde hastalar mutlaka bu konuda uzman bir diyetisyene yönlendirilmelidir. Hastalara mutlaka diyet hakkında şu öneriler verilmelidir (6):

- Meyve-sebze daha fazla tüketilmeli ve daha az hayvansal gıdalar alınmalıdır.
- Her gün >200 gr sebze tüketilmelidir.
- Her gün >200 gr meyve tüketilmelidir.
- Günde ortalama tercihen tahıl içerikli 35-40 gr lifli yiyecek tüketilmelidir.
- Günlük ortalama 30 gr tuzsuz fındık veya ceviz tüketilmelidir.
- Haftada bir iki porsiyon balık tüketilmelidir.
- Yağsız et ve az yağlı süt tüketilmesi önerilmelidir.
- İşlenmiş et tüketiminden kaçınılmalıdır ve haftada maksimum 300-500 gr kırmızı et tüketilmelidir.
- Total enerji alımında doymuş yağlar <%10 karşılamalıdır.
- Trans-doymamış yağlardan mümkün olduğunca kaçınılması gerekmektedir.
- Günlük tuz tüketimi <5 gr/gün olarak düzenlenmelidir.
- Haftalık alkol tüketimi cinsiyet fark etmeksizin haftada <100 gr olarak düzenlenmelidir.
- Şeker içeren meşrubatlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

#### **2.3.6.1.2. Sigara**

Yapılan bir çalışmada sigarayı bırakmanın KAH tanısı olan hastalarda mortaliteyi %36 azalttığı gösterilmiştir (80). Bu nedenle sigarayı bırakma konusunda hastalar teşvik edilmelidir. Bu konuda psikososyal destek sağlanmalı ve gerekli durumda nikotin replasman tedavileri, bupropion ve vareniklin kullanılabilir (78).

#### **2.3.6.1.3. Kilo Kontrolü**

Obezitenin erken dönemde KVH gelişimi için bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (81). Bu nedenle KAH tanısı olan hastalarda kilo kontrolü sağlanmalıdır, gerekli durumda uzman bir diyetisyene ve kilo vermeye yardımcı olabilecek GLP-1 agonisti tedavisi yönünden de iç hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir.

#### **2.3.6.1.4. Fiziksel Aktivite**

Egzersiz, çokça faydası olan ve birçok kronik hastalıkta önerilen fizyolojik bir tedavi yöntemi olup faydaları saymakla bitmez. Önemli faydalarından biri yapılan çalışmalarda kronik angina pektoris olan hastalarda semptomları rahatlattığı ve aynı zamanda mortaliteyi azalttığıdır (78). KAH tanısı olan hastalarda gözetimli kardiyopulmoner egzersiz programı ve rutin olarak da haftada en az 5 gün boyunca ortalama 30-60 dakika orta derecede aerobik egzersiz önerilmektedir (82).

#### **2.3.6.1.5. Psikososyal Destek**

Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık tanısı olan hastaların diğer bireylere göre duygudurum bozukluğu ve anksiyeteye yakalanma ihtimallerinin iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (83). Bu spektrumdaki hastaların mutlaka psikolojik ve gerekli olduğunda farmakolojik tedavilerle desteklenmesi ve tedavi verilmesi gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada bu hastalarda tedavinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (84).

#### **2.3.6.1.6. Hava Kirliliği ve Çevresel Gürültü**

Bu iki antitenin de hem KAH oluşumunu hızlandırdığı hem de mevcut KAH

tanısı olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (85,86). Bu nedenle çevre gürültüsünün azaltılması konusunda gerekirse yerel yönetim ve devlet politikaları geliştirilmelidir. Hava kirliliği yapacak fabrika gibi yerleşkelerin uygun arıtma sistemlerine sahip olup olmadığı düzenli olarak kontrol edilmeli ve bu tür iş alanlarının mümkün olduğunca yerleşim bölgelerine uzak bölgelerde konumlandırılması için alt yapı ve iskan çalışmaları yapılmalıdır.

#### **2.3.6.1.7. Grip Aşısı**

Yıllık grip aşısı KVH olan hastalarda tekrardan kardiyovasküler olay yaşama sıklığını ve mortaliteyi azaltabilir, bu nedenle 65 yaş üstü hastalarda yıllık grip aşısı uygulanması önerilmektedir (78).

#### **2.3.6.1.8. Cinsel Aktivite**

Cinsel aktivite, KAH ve özellikle AKS ile prezente olan hastalarda önemli bir konudur. Hastalarda anksiyeteye neden olabilmektedir. Hastalara fiziksel hareketlere başladıklarında cinsel yaşam konusunda cesaretlendirici bilgi verilmesinde fayda vardır. Cinsel aktivitenin 2 kat merdiven çıkmakla eş değer olduğu konusunda hastaların bilgilendirilmeleri gerekmektedir (87).

Çok sayıda yaşam tarzı değişikliği mevcuttur. Bunların yanında farmakolojik tedavi de gündeme gelmektedir. Tüm bunların uygulanması konusunda hastalar zaman zaman yaşam tarzı değişikliklerini uygulamama ve/veya ilaç uyumsuzluğu gibi durumlar yaşamaktadırlar. Bu konuda hastalar bilinçlendirilip cesaretlerini tekrardan kazanmaları konusunda desteklenmelidirler.

### **2.3.6.2. Farmakolojik Tedavi**

#### **2.3.6.2.1. Antitrombositik Tedavi**

AKS ile başvuran hastalarla stabil KAH tanısı alan hastalar arasında tedavi yaklaşımı olarak farklılıklar mevcuttur. AKS ile başvuran hastalarda mutlaka 300 mg oral asetil salisilik (ASA) yüklemesi yapılmalıdır (6). Yapılan çalışmalarda ASA

tedavisinin streptokinaz kadar etkili olduğu gösterilmiştir (88). Oral idame doz ise günde bir kez oral 75-100 mg olarak önerilmektedir (89). Bunun dışında ek olarak oral P2Y12 terapileri gündeme gelmektedir. Klopidoğrel 300-600 mg oral yükleme ve günde bir kez 75 mg oral idame; Tikagrelor 180 mg oral yükleme, günde iki defa oral 90 mg idame; prasugrel 60 mg oral yükleme, 10 mg günde bir defa oral idame tedavisi önerilmektedir (6). Bu ilaçların yükleme zamanlamasına dair olarak eskiden STEMI tanısı konulur konulmaz ASA ve P2Y12 inhibitörleri ile ön yükleme önerilirken yeni kılavuzlarda bu konuda artık invaziv koroner anjiyografi (KAG) uygulanırken de yüklenebileceği ifade edilerek esnetilmiştir (6). Ancak NSTEMI vakalarında önerilen ise ASA ile ön tedavi yapılması ve 24 saat içinde KAG uygulanması planlanan hastalarda P2Y12 inhibitörlerinin ertelenmesi yönündedir ve bunun sebebi ise koroner anatomisi bilinmeyen hastalarda olası koroner arter bypass greft (KABG) operasyonuna gidilebilme ihtimali ile ameliyat tarihlerinin ertelenmesinin önlenmesidir (6). Bu tedavi dışında hastalar AKS tanısı konulduğunda mutlaka unfraksiyone heparin, enoksoparin, bivalirudin veya fondaparinuxs tedavisi ile antikoagüle edilmelidir. Bunun yanında yapılan çalışmalarda primer perkütan koroner girişim (PPKG) uygulanan hastalarda kateter trombozu riski nedeniyle fondaparinuxs ile antikoagüle etmek önerilmemektedir (90). İdame tedavide ise AKS geçiren hastalarda mutlaka en az 12 ay süreyle ikili antiplatelet tedavi (İAPT) düşünölmelidir (6). Oral antikoagölan (OAK) ihtiyacı olan hastalarda ise iskemik risk ve kanama riskine göre hastaların 1 hafta-4 hafta OAK ve İAPT ile üçlü kombinasyon şeklinde devam edilmesi, sonrasında 12 aya kadar OAK ve tekli antiplatelet tedavi ile devam edilmesi önerilmektedir (6). Bunun dışında mekanik protez kapağı olan varfarin bağımlı hastalarda ise 1 hafta varfarin, ASA ve klopidoğrel kombinasyonundan sonra ilk planda klopidoğrel olmak üzere tekli antiplatelet ajan ve varfarin tedavisinin devamı önerilmektedir (91).

Fibrinolitik tedaviye olan ihtiyaç günümüzde PPKG yapılan merkezlerinin sayısının artması ve girişim olanaklarının atması nedeniyle azalsa da zaman zaman bir revaskülarizasyon yöntemi olarak STEMI vakalarında kullanılabilir. Bu hastalarda fibrin spesifik olan tenekteplaz, alteplaz ve reteplaz önerilmektedir (92). Bu hastalarında İAPT stratejisinde ASA ve klopidoğrel ile kombine tedavi önerilmektedir (93). Ön planda enoksoparin olmak üzere fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda da

antikoagülan tedavi önerilmektedir (94). Önemli bir nokta ise tıbbi olarak izlenen AKS hastalarında 12 ay süresince İAPT önerilmektedir ve yapılan çalışmalarda ASA ve tikagrelor kombinasyonunun ASA ve klopidogrel kombinasyonuna göre daha güvenli olduğu gösterilmiştir (95), ancak yaşlı hastalarda olası kanama ve komplikasyonlar nedeniyle ASA ve klopidogrel kombinasyonu medikal tedavi stratejisi olarak seçilebilir (96).

AKS hastalarında kanama gelişmesi mortaliteyi artıran bir durumdur ve mutlaka kanama açısından aşağıdaki kanama risk skorlamasıyla her hasta değerlendirmeye tabi tutulmalıdır (97):

#### Majör Kriterler

- 1- Uzun süre antikoagülan kullanması beklenen hastalar
- 2- İleri kronik böbrek hastalığı olan hastalar (GFR<30)
- 3- Hemoglobin <11 g/dl
- 4- Son 6 ay içerisinde hospitalize edilmeyi ve/veya kan transfüzyonunu gerektiren kanama
- 5- Orta veya şiddetli trombositopeni (<100.000)
- 6- Kronik kanama diyatezi
- 7- Portal hipertansiyonun eşlik ettiği karaciğer sirozu
- 8- Geçirilmiş spontan intrakraniyal kanama, son 12 ay içerisinde geçirilmiş travmatik intrakraniyal kanama, son 6 ay içerisinde orta veya şiddetli derece geçirilmiş iskemik inme
- 9- İAPT alan hastalarda ertelenemez majör cerrahi ihtiyacının doğması
- 10- PKG öncesi geçirilmiş majör cerrahi

#### Minör Kriterler

- 1- Non steroid anti inflamatuvar ilaçların ve/veya steroidlerin uzun süreli kullanımı
- 2- Majör kriterleri karşılamayan herhangi bir iskemik inme
- 3- Yaş  $\geq 75$
- 4- Orta derecede kronik böbrek hastalığı (GFR 30-59)

- 5- Hemoglobin erkekler için 11-12,9, kadınlarda 11-11,9 g/dl olması
- 6- Son 12 ay içinde hastaneye kaldırılmayı veya transfüzyonu gerektiren spontan kanamanın majör kriteri karşılamaması

1 majör kriter ve/veya 2 minör kriter olması hastalarda yüksek kanama riskini öngören parametrelerdir.

Stabil KAH hastalarında da benzer bir yaklaşım söz konusudur. PKG uygulanan hastalarda 6 ay süreyle İAPT önerilmektedir. Herhangi bir nedenle OAK ihtiyacı olan hastalarda ise 1 ay süreyle OAK, ASA, Klopidoğrel kombinasyonu sonrası 6 aya kadar OAK ve tekli antiplatelet tedavi önerilmektedir ve AF' li hastalarda PKG sonrası 6-12 ay sonra OAK monoterapisi önerilen tedavi stratejisidir (78).

#### **2.3.6.2.2. Beta Bloker Tedavi**

AKS sonrası EF<%40 olan hastalar başta olmak üzere beta bloker tedavinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı ve sağkalımı artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ancak tedavinin süresi tartışmalıdır (98). Bunu dışında beta bloker tedavisi kronik koroner sendromlarda antianginal tedavi olarak önerilmektedir (78).

#### **2.3.6.2.3. Nitrat ve Kalsiyum Kanal Blokerleri**

Nitrat ve kalsiyum kanal blokerlerinin AKS hastalarında mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair kanıt yoktur (99,100). Ancak bu iki ilaç kronik koroner sendromlarda antianginal ve antihipertansif tedavi olarak kullanılabilir (101).

#### **2.3.6.2.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi İnhibitörleri**

Bu ilaçlar etyolojiden bağımsız olarak EF<%40 olan hastalar için mutlaka medikal tedaviye eklenmelidir (6). Bunu dışında hafif düzeyde EF azalmış hastalarda da bu ajanların medikal tedaviye eklenmesi önerilebilir (98).

### **2.3.6.2.5. Sodyum-Glikoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörleri ve Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri**

EF'den bağımsız olarak Kalp yetmezliği olan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönemde mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (102). Yapılan bir çalışmada AKS sonrası 26 gün takip süresince SGLT-2 inhibitörleri kullanımının ekokardiyografi ve laboratuvar (BNP) parametrelerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (103). Kronik koroner sendromlarda EF' si etkilenmemiş vakalarda literatürde yeterli çalışma bulunmamasına rağmen diyabeti olan ve sistolik veya diyastolik kalp yetmezliği olan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı düşünülmelidir.

Yapılan meta-analizlerde GLP-1 agonistlerinin kardiyovasküler ölüm ve inmede azalma sağladığı gösterilmiştir (104).

### **2.3.6.2.6. Statinler ve Diğer Lipid Düşürücü Tedaviler**

#### **2.3.6.2.6.1. LDL Hedefleri**

Yapılan çalışmalarda LDL düşüşü ile kardiyovasküler hastalıklardan (KVH)'dan korunma arasında güçlü şekilde pozitif yönde bir etkileşim olduğu gösterilmiştir (105). Başlangıç LDL değerleri ne olursa olsun, tüm AKS hastalarında yüksek yoğunluklu statin tedavisi başlanmalıdır. Hedef düzey ise başlangıca göre %50 LDL-K düşüşüne ve <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) LDL hedefine ulaşmaktır. Tolere edilebilen maksimum statin tedavisi altındayken 2 yıl içinde tekrarlayan KVH yaşayanlarda, LDL hedefi <1,0 mmol/L (<40 mg/dL) hedeflenmelidir (106). Bunun dışında mevcut dislipidemiye yönelik yayımlanmış olan ESC kılavuzda hastaların KVH risk skorlarının SCORE sistemiyle hesaplandıktan sonra risk seviyelerine göre tedavi hedefleri şu şekilde özetlenmiştir (106):

Birincil veya ikincil korunmada çok yüksek risk: Başlangıçtan  $\geq$ %50 LDL-K azalmasına ve <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) LDL-K hedefine ulaşan terapötik bir rejim.

Yüksek risk: Başlangıca göre  $\geq$ %50 LDL-K azalmasına ve <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) LDL-K hedefine ulaşan terapötik rejim.

Orta risk: <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) hedefi.

Düşük risk: <3,0 mmol/L (<116 mg/dL) hedefi.

#### **2.3.6.2.6.2. Statin Grubu İlaçlar**

Statinler, kolesterol biyosentezinde hız sınırlayıcı bir tepkime olan 3-hidroksi-3- metilglutaril koenzim A (HMG-CoA)' yı inhibe ederek etki gösterir (107). Statin tedavisinin, LDL'de %20-50 oranında düşüşe, trigliserid düzeyinde %10-20 düşüşe ve HDL'de ise artışa neden olduğu gösterilmiştir (108).

Yapılan çalışmalarda statinler özellikle KAH önlenmesinde ve tedavi edilmesinde etkisi kanıtlanmış etkili ilaçlardır (109). Statinler geri dönüşümlü ve yarışmalı olarak HMG-CoA redüktaz enzimi inhibe ederler ve bu şekilde hücre içi kolesterol sentezini azaltarak etki gösterirler. KVH korunmasında lovastatin ve simvastatin inaktif lakton formunda ve pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin ve rosuvastatin aktif  $\beta$ -hidroksi asit formunda etki ederler. Enzim inhibisyonu sonucunda yalnızca kolesterol sentezi yanı sıra ubikinon, steroidler, safra asitleri , D vitamini , geranil geranil pirofosfat ve farnesil pirofosfatın sentezi de azalır (110). Bunun dışında statinler başta izoprenoid sentezinin inhibisyonu gibi çeşitli moleküler düzeyde yapmış oldukları etkilerle LDL düşüşünün yanında vasküler inflamasyonun azaltılması, endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi, düz kas proliferasyonunun engellenmesi ve immün modülasyona katkıda bulunurlar (111).

**Tablo 4.** Statin dozları ve biyoyararlanım

	Oral Emilim (%)	Biyoyararlanım (%)	Yarılanma Ömrü (saat)	Standart Günlük Doz (mg)
Pravastatin	35	18	1-3	10-40
Lovastatin	30	5	2-5	10-40
Simvastatin	60-85	<5	2-5	10-40
Fluvastatin	98	30	1-3	80
Atorvastatin	30	12	7-20	10-80
Rosuvastatin	50	20	20	5-40
Pitavastatin	80	60	10-13	1-4

Statinlerin yan etkileri nadir olarak hastalarda görülebilmektedir. Miyopati, karaciğer toksisitesi, diyabetes mellitus riskinde artış en bilinen ve çalışmalarda gösterilmiş olan yan etkilerdir (106).

#### **2.3.6.2.6.3. Diğer Lipid Düşürücü İlaçlar**

Yüksek doz statin tedavisine rağmen hedef LDL düzeyine ulaşamayan hastalarda ise tedaviye ezetimib eklenmelidir. Statin ve ezetimib tedavisine rağmen hedef LDL düzeyine ulaşamaması durumunda ise hastalarında medikal tedavisine proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PKSK9) inhibitörlerinin eklenmesi önerilmektedir (106).

#### **2.3.6.2.7. Diğer ilaçlar**

Proton pompa inhibitörleri, antiplatelet alan hastalarda üst gastrointestinal

sistem kanama olasılığını azaltır (112). Kritik noktalardan bir tanesi klopidogrel alan hastalarda CYP2C19'u inhibe eden omeprazol ve esomeprazol, klopidogrelle verilen farmakodinamik yanıtı azaltabileceğinden bu proton pompa inhibitörlerinin kullanımından kaçınılmalıdır (113).

Yapılan çalışmalarda kolşisin ilacının uzun dönemde mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir ve optimal medikal tedavi altında tekrarlayan kardiyovasküler olay yaşayan hastalarda düşük doz kolşisin tedavisi düşünülebilir (114).

Hormon replasman tedavisinin KAH mortalite ve morbidite üzerine fayda sağlamadığı, aksine 60 yaş üzerinde kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterildiği için KAH' da hormon replasman tedavisi önerilmemektedir (115).

### **2.3.6.3. İnvaziv Tedavi**

Günümüzde gelişen teknolojiyle birlikte gerek KABG gerekse PKG invaziv tekniklerinde gelişmeler olmuştur. Aynı zamanda gelişen sağlık hizmeti ve haftanın her günü hizmet veren kateter laboratuvarlarının sayısının artması özellikle STEMİ vakalarında ilk müdahalenin daha hızlı olmasını kolaylaştırmıştır. Bu konuda toplum bilincinin artırılması ve geliştirilen sağlık politikalarıyla daha hızlı ve güvenli hizmet vermek mümkündür.

STEMİ vakalarında primer tedavi yöntemleri ilk tıbbi temas anında vakayı tanıyıp uygun hastaneye hastayı transfer etmektir. Bölgelerin tıbbi hizmet dağılımına göre bir takım farklı yaklaşımlar mevcuttur. Önerilen yaklaşım ise STEMİ tanısı konulduktan sonra 120 dakika içerisinde PPKG uygulanmasıdır. Yapılan çalışmalarda PPKG stratejisinin fibrinolitik tedaviye nazaran mortaliteyi azaltma ve yeniden kardiyak olay oluşumunu önleme konusundan üstün olduğu saptanmıştır (116). Hastalara başarılı fibrinolitik tedavi uygulansa dahi her koşulda bu hastaların mutlaka 24 saat içerisinde koroner anjiyografi (KAG) ile değerlendirilip, rezidü oklüzyon durumunda PKG ile kurtarma tedavisi yapılması gerekmektedir (117). PKG ile kulprit lezyonun açıldığı ancak diğer koroner arterlerin PKG' ye uygun olmadığı durumlarda

kulprit lezyon açıldıktan sonra revaskülarizasyon amacıyla KABG uygulanabilir (6).

NSTEMİ ve unstabil angina pectoris (USAP) vakalarında ise yaklaşım farklıdır. Bu hastalarda çok yüksek risk kriterleri varsa acil, yüksek risk kriterleri varsa 24 saat içinde PKG uygulanmalıdır (6):

#### Çok yüksek risk kriterleri

- 1- Hemodinamik instabilite veya kardiyojenik şok tablosunda olan hastalar
- 2- Farmakolojik tedaviye rağmen dirençli veya tekrarlayan göğüs ağrısı
- 3- İskemiye sekonder akut kalp yetmezliği gelişen hastalar
- 4- Takip sırasında malign aritmi gelişen veya kardiyak arrest olan hastalar
- 5- Mekanik komplikasyonlar gelişen hastalar
- 6- ST segment yükselmesi başta olmak üzere EKG takiplerinde iskemiye düşündürülen bulguları olan hastalar

#### Yüksek Risk Kriterleri

- 1- Mevcut European Society of Cardiology hs-cTn algoritmalarına dayanarak doğrulanmış bir NSTEMİ tanısı olan hastalar
- 2- Dinamik ST segmenti veya T dalgası değişikliklerinin izlendiği hastalar
- 3- Geçici ST segment yükselmesi olan hastalar
- 4- GRACE risk puanı >140 olan hastalar

Bu kriterleri karşılamayan NSTEMİ hastalarında ise hastanın bireysel bazda değerlendirilip, iskemik olaylar ön planlan düşünülüyorsa hastanın yatırılarak invaziv olarak tedavi edilmesi düşünülebilir. USAP hastalarında ise hastaların hospitalize edilerek invaziv yaklaşımla tedavi edilmeleri uygun bir seçenektir (6).

Kronik koroner sendrom tanısı olan hastalarda ise PKG ile KABG uygulanabilir. Ancak invaziv değerlendirme öncesi lezyon >%90 değilse mutlaka girişim öncesinde lezyonun invaziv ve/veya invaziv olmayan tetkiklerle iskemiye neden olup olmadığına karar vermek gerekmektedir (78). Bu noktada hastalara invaziv tedavinin hangi stratejiyle yapılacağı önemli bir basamaktır. Hastanın komorbid durumları ve koroner arter lezyonlarının anatomik özellikleri mutlaka her işlem öncesi değerlendirilmelidir.

SYNTAX skoru koroner arter anatomisinin değerlendirilmesinde ve invaziv stratejinin belirlenmesinde kardiyologlara ve kalp damar cerrahlarına yol gösterici olabilmektedir (118). Bu hususta en önemli noktalardan bir tanesi de hastaların sahip olduğu ek kardiyak hastalıklardır. Ciddi derecede kapak hastalığı olan KAH tanılı hastalarda kapaklara da müdahale edilmesi gerekiyorsa uygulanması gereken strateji KABG'dir (118).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılan "Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine Başvuran Koroner Arter Hastalığı Tanısı Almış Hastalarda Statin Uyumu ve İntoleransının Değerlendirilmesi" isimli tez çalışması için 08/03/2023 tarihli ve E1-23-3316 sayılı karar no ile Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmış olup Ek-1'de onay belgeleri yer almaktadır.

#### **3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE KAPSAMI**

Çalışmamız retrospektif gözlemsel bir çalışma olup 8 Mart 2023-30 Mayıs 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi (AŞH) Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran ve KAH tanısı olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş, hastaların sosyodemografik özellikleri, başvuru anındaki şikayetleri, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, hastalara uygulanan tedaviler ve izlem sonuçları ile ulusal reçete sistemi üzerinden düzenli statin reçeteleri olup olmadığı değerlendirilmiştir. Aynı zamanda hastalara poliklinik şartlarında olan görüşme sırasında eğitim düzeyleri sorulmuş olup, statin tedavisinin uyumu değerlendirilmiştir.

#### **3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE EDİLMEME KRİTERLERİ**

##### **Dahil Edilme Kriterleri**

- 1- 18 yaşından büyük hastalar,
- 2- 8 Mart 2023- 30 Mayıs 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran ve KAG, Kardiyak BT, Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi ya da stres ekokardiyografi ile herhangi bir zamanda KAH tanısı alan hastalar,
- 3- En az 3 ay önce KAH nedeniyle tedavi başlanmış hastalar araştırmaya dahil edilmiştir.

## **Dışlama Kriterleri**

- 1- 18 yaşından küçük hastalar
- 2- Ailesel hiperlipidemi tanısı olan hastalar
- 3- Karaciğer yetmezliği ve/veya tıbbi durumları gereği statin tedavisi başlanamayan hastalar
- 4- Statin grubu ilaçlara alerjisi olan hastalar

## **3.3. ARAşTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜğÜ**

Çalışma evrenini 8 Mart 2023-30 Mayıs 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran ve KAH tanısı olan hastalar oluşturmaktadır. Hastaların tamamını değerlendirmek hedeflenmiştir. Toplamda 402 hasta çalışmaya dahil edilip analiz edilmiştir.

## **3.4. ARAşTIRMANIN TASARIMI**

Bu araştırma, hastanemiz erişkin kardiyoloji kliniğine başvurup KAH tanısı olan hastalarda hastane kayıtlarındaki verilerin geriye dönük olarak taranması ve bu hastaların vizit sırasında değerlendirilmesiyle gerçekleştirildi. Bu amaçla oluşturulan veri tarama formunda hastaların temel demografik verilerini içeren yaş, cinsiyet, eğitim düzeyleri değerlendirildi. Hastaların komorbid hastalıklarına, laboratuvar ve reçete verilerine hastane veri sisteminden erişildi. Hastaların hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı değerlendirildi. Hastaların vizit sırasında eğitim düzeyleri, statin tedavisine uyumları, varsa statin intolerans nedenleri sorgulandı. Statin tedavisinin hastalara neden başlandığını ve hastaların bu konuda farkındalığı sorgulandı.

Mevcut kılavuzlar ışığında hedef kolesterol değerine (LDL-kolesterol <55 mg/dl ) ulaşan hastalar alt gruba ayrılarak alt grup analizleri yapıldı. Hastaların statin tedavi yoğunlukları düşük yoğunluklu, orta yoğunluklu ve yüksek yoğunluklu statin

tedavisine göre sınıflandırılarak statin yoğunluğuna göre hastaların LDL düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

**Tablo 5.** Statinin dozlarına göre düşük, orta ve yüksek yoğunluklu olarak sınıflandırılması [119]

<b>Düşük yoğunluklu statin tedavisi</b>	<b>Orta yoğunluklu statin tedavisi</b>	<b>Yüksek yoğunluklu statin tedavisi</b>
Simvastatin 10 mg	Atorvastatin 10-20 mg	Atorvastatin 40-80 mg
Pravastatin 10-20 mg	Rosuvastatin 5-10 mg	Rosuvastatin 20-40 mg
Lovastatin 10-20 mg	Simvastatin 20-40 mg	
Fluvastatin 40 mg	Pravastatin 40 mg	
Pitavastatin 1 mg	Lovastatin 40 mg	
	Fluvastatin 80 mg	
	Pitavastatin 2-4 mg	

Statin tedavi uyumu hastaların önerilen tedaviyi düzenli kullanmaları, intolerans tedavinin yan etkileri nedeni ile kesilmesi olarak tanımlandı. Kas ile ilişkili yan etkilerin statin ile ilişkisini belirlemek için SAMS-CI skoru kullanılarak gerçek intolerans saptandı. Koroner arter hastalığı tanısı, koroner anjiyografi veya koroner BT anjiyografide koroner arterlerde % 50 üzerinde darlık veya miyokard perfüzyon sintigrafide iskeminin gösterilmesi ile konuldu. Hipertansiyon tanısı en az 2 ölçümde kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ve/veya antihipertansif ilaç kullanım öyküsü ile konuldu. Diyabet tanısı en az 2 ölçümde açlık kan şekeri 116 mg/dl üzeri veya HbA1c düzeyi % 6.5 üzeri ve/veya antidiyabetik tedavi almakta olanlara konuldu. En az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesi durumunda kronik böbrek hastalığı tanısı kondu.

Hastaların hangi tanı metoduyla KAH tanısı aldıkları bilgisayar sistemi üzerinden araştırıldı. KAH nedeniyle hastaların tıbbi izlem, KABG veya PKG yöntemine göre tedavileri sınıflandırıldı. Bu sınıflamalar arasında statin uyumu karşılaştırıldı. Aynı zamanda statin uyumu hastaların eğitim düzeyleri, mevcut klinik

durumları ve komorbiditelerine göre karşılaştırıldı. Son olarak hastaların yaş ve cinsiyetine göre de statin uyumları karşılaştırıldı. Yan etki olarak kas ağrısı tarifleyen hastalarda Statin Associated Muscle Symptoms – Clinical Index'e (SAMS-CI) hesaplanarak statin ilişkili miyopati ihtimali değerlendirildi (120).

**Tablo 6.** Statin Associated Muscle Symptoms – Clinical Index Skoru (120)

<b>KLİNİK SEMPTOMLAR</b>	<b>PUANLAMA</b>
<b>Bölgesel Dağılım</b>	
Simetrik kalça fleksörleri/ uyluk ağrıları	3
Simetrik baldır ağrıları	2
Simetrik üst proksimal ağrılar	2
Non-spesifik asimetrik, aralıklı	1
<b>Zamansal Pattern</b>	
Semptom başlangıcı <4 hf	3
Semptom başlangıcı 4-12 hf	2
Semptom başlangıcı >12 hf	1
<b>Tedavi Kesilmesi</b>	
Tedavi kesildikten sonra düzelme süresi <2 hf	2
Tedavi kesildikten sonra düzelme süresi 2-4 hf	1
Tedavi kesildikten sonra düzelme süresi >4 hf	0
<b>Tedaviye Yeniden Başlama</b>	
Semptomların yeniden ortaya çıkma süresi <4 hf	3
Semptomların yeniden ortaya çıkma süresi 4-12 hf	1
<b>Total Skor</b>	<b>9-11 puan: muhtemel miyopati</b> <b>7-8 puan: olası</b> <b>&lt;7 puan: miyopati değil</b>

### 3.5. VERİLERİN ANALİZİ

Verilerin analizi SPSS 23.0 ile yapılmıştır ve %95 güven düzeyinde çalışılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesi için basıklık ve çarpıklık katsayıları incelenmiştir. Değişkenlerden elde edilen Skewness ve Kurtosis değerlerinin +2 ile -2 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir.

Normal dağılım gösteren değişkenlerle ilgili analizlerde parametrik testler kullanılmış iken normal dağılım göstermeyen değişkenler için parametrik olmayan test teknikleri kullanılmıştır. Normalliği sağlayan değişkenlerin grup açısından incelenmesi bağımsız gruplar t testi ile analiz edilmiş iken normalliği sağlamayan değişkenler için Mann Whitney testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ise Ki-kare testi ile analiz edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ İNCELEMELERİ

Araştırmamıza toplamda 510 adet hasta dahil edildi. Bu hastalardan 95 KAH hastasının dosyasındaki bilgiler eksik olduğundan ve/veya ulaşılamadığından çalışmaya dahil edilmedi. 9 adet hasta karaciğer yetmezliği ve/veya mevcut komorbid durumlarından ötürü çalışmaya dahil edilmedi. 4 hastanın daha önceden statin alerjisi olduğu için statin tedavisi verilemediğinden çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak çalışmaya toplamda 402 adet KAH tanısı olan hasta dahil edildi.

Araştırmamızda 402 hastanın n=304 tanesi erkek hasta ve n=98 tanesi kadın hastadan oluşmaktadır. Hastaların %24'ü kadın ve %76'sı erkek olarak saptandı.

Araştırmamızda hastaların ortalama yaşı  $64,7 \pm 9,1$  olarak saptandı. Hastaların medyan yaşı 65 olarak görüldü. Araştırmada yer alan hastalardan en küçük yaş 37 ve en büyük yaşa sahip olan hasta ise 91 yaşındaydı.

**Tablo 7.** Yaş dağılımı, ortalama ve yüzdeleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS
Yaş	402	37	91	64,7	9,06

**Tablo 8.** Hastaların cinsiyet dağılımı

		N	%
Cinsiyet	Erkek	304	75,6
	Kadın	98	24,4

Araştırmamızda hastaların n=113 tanesi ilkokul mezunu, n=48 tanesi ortaokul mezunu, n=210 tanesi lise mezunu ve n=31 tanesi üniversite mezunu olarak saptandı. Yüzde olarak bakıldığında %28,1 ilkokul mezunu, %11,9 ortaokul mezunu, %52,2 lise mezunu ve %7,7 üniversite mezunu olarak saptandı.

**Tablo 9.** Hastaların eğitim düzeyi dağılımı

	N	Yüzde (%)
İlkokul	113	28,1
Ortaokul	48	11,9
Lise	210	52,2
Üniversite	31	7,7

Yapılan analizlerde eğitim durumunun yaşa göre anlamlı olarak farklılaşmadığı saptandı.

**Tablo 10.** Eğitim düzeyinin cinsiyete göre analizi

	Cinsiyet				T	P
	Erkek		Kadın			
	N	%	N	%		
Eğitim Durumu	304	75,6	98	24,4	-1,048	0,299

p<0,05; t testi

## 4.2. KLİNİK BULGU İNCELEMELERİ

Araştırmamızda bulunan n=402 hastanın tıbbi özgeçmişleri incelendiğinde n=309 (%76,9) tanesinde hipertansiyon; n=181 (%45) tanesinde diyabetes mellitus; n=15 (%3,7) tanesinde kronik böbrek hastalığı saptandı. Hastaların n=130 (%32,3) hiç sigara içmezken, n=201 (%50) ex-smoker ve n=71 (%17,7) hastanın ise aktif sigara içicisi olduğu saptandı. Aktif sigara içenler ve eski içiciler arasında yapılan analiz sonucunda ortalama 40,5 paket/yıl sigara içme öyküsü olduğu görüldü.

**Tablo 11.** KAH tanısı olan hastaların tıbbi özgeçmiş açısından incelenmesi

<b>KAH Tanısı Olan Hastaların Tıbbi Özgeçmiş</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>HT</b>		
Hipertansiyon tanısı olan	309	76,9
Hipertansiyon tanısı olmayan	93	23,1
<b>Diyabetes Mellitus</b>		
Tanısı olan	181	45
Tanısı olmayan	221	55
<b>Kronik Böbrek Hastalığı</b>		
Tanısı olan	15	3,7
Tanısı olmayan	387	96,3
<b>Sigara</b>		
Hiç içmeyen	130	32,3
Eski içici	201	50
Aktif sigara içicisi	71	17,7

**Tablo 12.** Aktif sigara içen ve ex-smoker hastalar arasında yapılan analiz sonuçları

	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Ss</b>
Sigara paket/yıl	272	2	160	40,5	27,06

Araştırmamızda hastaların n=390 (%97)'si koroner anjiyografi (KAG) ile tanı almışken; n=10 (%2,5) tanesi koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (KBTA) ve n=2 (%0,5) tanesi miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile tanı almıştır. KBTA ve MPS ile tanı alan hastalara da sonrasında elektif şartlarda KAG yapıldığı ve KAG sonucunda perkütan koroner girişim veya KABG ile tedavi edildiği saptandı.

**Tablo 13.** Hastaların KAH tanısı için kullanılan tanı metodlarının incelenmesi

	N	%
Koroner Anjiyografi	390	97
Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi	10	2,5
Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	2	0,5

Araştırmamızda hastaların tıbbi geçmişleri incelendiğinde n=235 (%58,5) hastanın perkütan koroner girişimle tedavi edildiği, n=85 (%21,1) hastaya koroner arter bypass grefti operasyonu yapıldığı, n=43 (%10,7) hastanın KABG uygulandıktan sonra mükerrer PKG tedavilerinin olduğu ve n=39 (%9,7) hasta için tıbbi izlem kararı alındığı analizlerimiz sonrası gösterildi.

**Tablo 14.** Hastaların tedavi modaliteleri

	N	%
Perkütan Koroner Girişim	235	58,5
Koroner Arter Bypass Greftleme	85	21,1
Koroner Arter Bypass Greftleme Sonrası Perkütan Koroner Girişim	43	10,7
Tıbbi İzlem	39	9,7

KABG ve sonrasında PKG ile tedavi edilen hastaların (n=43) alt grup analizlerinde KABG sonrası hastaların n=39 (%90,7) tanesinde bir defa perkütan koroner girişim öyküsü, n=3 (%7) 2 defa PKG öyküsü ve n=1 (%2,3) tanesinde ise 3 defa PKG öyküsü olduğu görüldü.

**Tablo 15.** KABG sonrası PKG ile tedavi edilen hastalarda PKG sayısı

	n=43	%
Koroner Arter Bypass Greftleme Sonrası 1 Defa Perkütan Koroner Girişim Uygulanan Hastalar	39	90,7
Koroner Arter Bypass Greftleme Sonrası 2 Defa Perkütan Koroner Girişim Uygulanan Hastalar	3	7
Koroner Arter Bypass Greftleme Sonrası 3 Defa Perkütan Koroner Girişim Uygulanan Hastalar	1	2,3

PKG uygulanan hastalarda (n=235) yapılan alt grup analizlerinde en az 1 kere PKG uygulanan işlem baz alındığında ortalama 1,2 defa hastalara PKG uygulandığı görüldü. Hastalara minimum bazal işlem 1 defa PKG uygulanırken en fazla işlem sayısı 8 defa (n=1) olarak saptandı. İki defa işlem geçiren hasta sayısı ise n=34 (%14,5) olarak saptandı.

**Tablo 16.** PKG uygulanan hastalarda işlem sayısı

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ss
PKG Sayısı	235	1	8	1,2	0,76

### 4.3. STATIN TEDAVİSİNE UYUM VE İNTOLERANSIN İNCELENMESİ

Hastaların statin tedavileri incelendiğinde n=267 (%66,4) hastaya atorvastatin reçete edildiği; n=42 (%10,4) hastaya rosuvastatin reçete edildiği ve n=5 (%1,2) hastaya ise pitavastatin reçete edildiği saptandı. Hastaların n=88 (%21,9) tanesinin ise ulusal reçete sisteminden son bir yıl içerisinde ilacı eczaneden temin edilmiş hiç statin reçetesi olmadığı görüldü.

**Tablo 17.** Reçete edilen statin tedavi tiplerinin analizi

	n=402	%
Atorvastatin	267	66,4
Rosuvastatin	42	10,4
Pitavastatin	5	1,2
Lovastatin	0	0
Pravastatin	0	0
Simvastatin	0	0
Fluvastatin	0	0
Statin Tedavisi Almayanlar	88	21,9

Statin reçete edilen hastalar alt grup analizine tabi tutuldu. Atorvastatin reçete edilen hastaların n=41 tanesine 10 mg; n=108 tanesine 20 mg, n=88 tanesine 40 mg, n=30 tanesine ise 80 mg reçete edildiği görüldü. Rosuvastatin reçete edilen hastaların n=2 tanesi 5 mg, n=14 tanesi 10 mg, n=17 tanesi 20 mg, n=9 tanesi ise 40 mg dozunda reçeteye sahipken, pitavastatin reçete edilen hastaların n=2 tanesine 2 mg, n=3 tanesine 4 mg reçete edildiği görüldü. Yüksek doz statin alan hastalar % 45.6 (n=144), orta doz % 53.5 (n=168), düşük doz % 0.01 (n=2) oranlarında bulundu.

**Tablo 18.** Statin tedavisi alan hastaların kullandığı dozların alt grup analizi

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ATORVASTATIN (ORAL)</b>	<b>n=267</b>	
10 MG	41	15,4
20 MG	108	40,4
40 MG	88	33
80 MG	30	11,2
<b>ROSUVASTATIN (ORAL)</b>	<b>n=42</b>	
5 MG	2	4,8
10 MG	14	33,3
20 MG	17	40,5
40 MG	9	21,4
<b>PITAVASTATIN (ORAL)</b>	<b>n=5</b>	
1 MG	2	40
2 MG	3	60
4 MG		

Hastaların statin bırakma nedenleri poliklinik viziti sırasında alınan anamnez ve hastane sisteminde bulunan anamnezleri incelenerek analiz edildi. Analiz sonucunda en sık statinleri bırakma nedeni doktorun reçete etmemesi olarak saptandı (n=29, %7,2). n=309 (%76,9) hasta ise mevcut statin terapilerini düzenli olarak kullandıklarını poliklinik viziti sırasında alınan anamnezde ifade etti.

**Tablo 19.** Statin tedavisini bırakma nedenleri

	n=402	%
Düzenli Kullandığını İfade Eden Hastalar	309	76,9
Polifarmasi	11	2,7
Medya Etkisi	6	1,5
Sigorta Yok	1	0,2
Diyet ve Egzersizle Düzeleceğini Düşünen Hastalar	7	1,7
İlacı Almayı Unutan Hastalar	3	0,7
Hedef LDL düzeyine Ulaşıncaya Doktor Tarafından Statin Tedavisi Kesilen Hastalar	10	2,5
Randevu Bulamayan Hastalar	5	1,2
Statin Tedavisi Kullanmaya Gerek Görmeyen Hastalar	5	1,2
Doktorun Reçete Etmemesi	29	7,2
Kendi İsteğiyle İçmeyen Hastalar	3	0,7

Statin tedavisini bırakan hastalardan n=13 (%3,1) ise yan etkilerden ötürü bıraktıklarını ifade etti. Yapılan analizlerde en sık görülen yan etkiler ise kas ağrısı (n=4, %1) ve dispepsi (n=4, %1) olarak görüldü. Kas ağrısı tanımlayan 4 hastanın ikisinde SAMS-CI skoru 9' un üstünde bulundu ve muhtemel statin ile ilişkili myopati düşünüldü.

**Tablo 20.** Yan etki nedeniyle statin tedavisini bırakan hastalarda oluşan yan etkilerin analizi

	<b>n=13</b>	<b>%3,1</b>
Kas Ağrısı	4	1,0
Dispepsi	4	1,0
Kabızlık	1	0,2
Eklem Ağrısı	1	0,2
Baş Dönmesi	1	0,2
Kaşıntı	2	0,7

Düzenli kullandığını ifade eden hastaların ulusal tıbbi sistem kayıtları üzerinden reçete sistemlerine ulaşıldı. Hastaların reçetesi olup olmadığı ve reçetelerin düzenli yazılıp yazılmadığı ilaç kutusu içerisindeki tablet sayısı baz alınarak incelendi. Düzenli kullandığını ifade eden hastaların ulusal reçete sisteminde tablet sayısı ile uyumlu olarak düzenli reçeteleri saptandıysa hastalara düzenli kullanıyor kanaati verildi. Hastalar düzenli kullandığını ifade etse dahi ulusal reçete sisteminde son bir yıl içerisinde reçetesi olmayan veya düzensiz olan hastalara ise düzenli kullanmıyor kanaati oluşturuldu. Yapılan değerlendirme ve analiz sonucunda n=128 (%31,8) hastanın statin tedavisini düzenli ve/veya hiç kullanmadığı; n=274 (%68,2) hastanın ise statin grubu ilaçlarını düzenli kullandığı saptandı.

**Tablo 21.** Kullanım kanaatine göre hastaların statin grubu ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadığını gösteren analiz

	<b>n=402</b>	<b>%</b>
Statin İlacını Düzenli Kullanıyor	274	68,2
Statin İlacını Düzenli Kullanmıyor	128	31,8

#### 4.4. STATİN TEDAVİSİNE UYUMUN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER ALTINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Yapılan analiz sonucunda statin tedavisini düzenli kullanma kanaati gösteren hastaların demografik ve klinik özellikleri araştırıldı.

Yapılan analizler sonucunda eğitim düzeyiyle statin uyumu gösteren hastalar arasında anlamlı ilişki bulundu. İlkokul ve ortaokul mezunlarından statin tedavisini düzenli kullananlar n=52 (%19) iken lise ve üniversite mezunlarının statin tedavisini düzenli kullanma miktarı n=222 (%81) olarak saptandı. Eğitim durumu artıça statin tedavisini düzenli kullanma oranlarının istatistiksel olarak daha fazla olduğu gösterildi. (p<0,01)

Statin tedavisi uyumu ile hipertansiyon arasında ilişki bulunamadı. İstatistiksel olarak gruplar arasında hipertansiyon açısından fark izlenmedi. (p>0,05)

Statin tedavisi uyumu ile diyabetes mellitus arasında ilişki bulunamadı. İstatistiksel olarak gruplar arasında diyabetes mellitus açısından anlamlı fark görülmedi. (p>0,05)

Yapılan analizler sonucunda kronik böbrek hastalığı olan hastalar ile statin uyumu gösteren hastalar arasında anlamlı ilişki bulundu. Kronik böbrek hastalığı olmayanlarda, kronik böbrek hastalığı olan hastalara göre statin uyumu daha yüksek görüldü. İstatistiksel olarak kronik böbrek hastalığı olmayan hastalarda statin uyumu daha yüksek saptandı. (p<0,01)

Statin tedavisi uyumu ile sigara kullanımı arasında ilişki bulunamadı. İstatistiksel olarak gruplar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark görülmedi.

Yapılan analizler sonucunda KAH nedeniyle girişim yapılan hastalarda statin uyumu göstermeyen hastalarla statin uyumu gösteren hastalar arasında anlamlı ilişki bulundu. Perkütan koroner girişim uygulanan ve KABG yapıp takiplerde perkütan girişim uygulanan hastalarda yalnızca KABG yapılan veya tıbbi izlem kararı alınan hastalara kıyasla statin uyumu daha yüksek saptandı. İstatistiksel olarak Perkütan

koroner girişim uygulanan ve koroner arter bypass grefti yapıp takiplerde perkütan girişim uygulanan hastalarda statin uyumu daha yüksek bulundu. ( $p<0,05$ )

**Tablo 22.** Grup ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi-1

		Grup				Ki-kare	p
		Statin Tedavisini Düzenli Kullanmayan Grup		Statin Tedavisini Düzenli Kullanan Grup			
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	92	71,9	212	77,4	1.430	0.232
	Kadın	36	28,1	62	22,6		
Diyabetes Mellitus	Yok	67	52,3	154	56,2	0,525	0,469
	Var	61	47,7	120	43,8		
Kronik Böbrek Hastalığı	Yok	116	90,6	271	98,9	16.652	0.001*
	Var	12	9,4	3	1,1		
Sigara	Yok	50	39,1	80	29,2	5,044	0,08
	Ex-smoker	54	42,2	147	53,6		
	Smoker	24	18,8	47	17,2		
Tedavi modalitesi	Primer Perkütan Girişim	62	48,04	173	63,1	14,850	0,02*

	KABG	38	29,7	47	17,2		
	Tıbbi İzlem	18	14,1	21	7,7		
	KABG Sonrası Takiplerinde PKG İhtiyacı Olan Hastalar	10	7,8	33	12		
Eğitim Düzeyi	İlkokul	83	64,8	30	10,9	165,930	0,001*
	Ortaokul	26	20,3	22	8		
	Lise	19	14,8	191	69,7		
	Üniversite	0	0	31	11,3		

\*p<0,05 Ki-kare testi

Farklı zamanlarda index perkütan girişim ve/veya KABG sonrası perkütan koroner girişim sayısı arttıkça statin uyumunun ve düzenli kullanmanın arttığı görüldü. Yapılan analizlerde istatistiksel olarak perkütan koroner girişim sayısı arttıkça statin tedavisine uyumun arttığı görüldü (p<0,05).

İki grup arasında yaş faktörü baz alınarak gruplar analize tabi tutuldu. Sonucunda, yaş arttıkça statin uyumunun azaldığı saptandı. İstatistiksel olarak da yaş arttıkça statin uyumunun azaldığı görüldü (p<0,05).

**Tablo 23.** Grup ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi-2

	Grup (n=402)				t test	p
	Statin Tedavisini Düzenli Kullanmayan Grup		Statin Tedavisini Düzenli Kullanan Grup			
	Ortalama	Ss	Ortalama	Ss		
Yaş <sup>a</sup>	66,344	9,39	64,01	8,82	2,405	0,017*
Perkütan Koroner Girişim Sayısı <sup>a</sup>	0,680	0,88	0,912	0,77	-2,677	0,011*

\*p<0,05; <sup>a</sup> =t testi

Statin tedavisini düzenli kullanan grup ile statin tedavisini düzenli kullanmayan gruptaki hastaların ortalama kaç yıldır KAH tanısı aldıkları araştırıldı. Yapılan analiz sonrası iki grup arasında KAH tanısı süre olarak uzadığında statin tedavisine uyumun azaldığı görüldü. İstatistiksel olarak KAH tanısı süresi uzadıkça statin tedavisine uyum azalmıştır (p<0,05).

**Tablo 24.** Grup ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi-3

	Grup (n=402)				t test	p
	Statin Tedavisini Düzenli Kullanmayan Grup		Statin Tedavisini Düzenli Kullanan Grup			
	Ortalama	Ss	Ortalama	Ss		
KAH tanı süresi (yıl) <sup>a</sup>	9,61	7,04	7,61	7,38	2,569	0,011*

\*p<0,05; <sup>a</sup> =t testi

Statin tedavisi kullanan grup ile statin tedavisine uyum göstermeyen grup arasında LDL düzeyleri karşılaştırıldı. Statin tedavisine uyum gösteren grupta ortalama LDL düzeyi 67,85 olarak saptanırken, tedaviye uyum göstermeyen grupta ortalama LDL düzeyi 117,66 olarak saptandı. Statin tedavisine uyum göstermeyen hastaların LDL düzeyleri istatistiksel olarak statin tedavisine uyum gösteren gruba göre daha yüksek düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,01$ ).

**Tablo 25.** Grup ile LDL arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Grup				t test	p
	Statin Tedavisini Düzenli Kullanmayan Grup		Statin Tedavisini Düzenli Kullanan Grup			
	Ortalama	ss	Ortalama	Ss		
LDL Düzeyi (yıl) <sup>a</sup>	117,66	36,54	67,85	21,11	14,34	0,001*

\* $p<0,05$ ; <sup>a</sup> =t testi

Statin tedavisine uyum gösteren grup ile tedavi uyumu göstermeyen grup arasında yapılan binary lojistik regresyon analizinde, tedaviye uyum göstermeyen grup için kronik böbrek hastalığı, girişim sayısının az olması ve eğitim durumunun düşük olması, modeli istatistiksel olarak açıklamaktadır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 26.** Statin tedavi uyumunun regresyon analizi

	B	Sig.	OR	%95 Güven Aralığı	
				Alt Değer	Üst Değer
Kronik Böbrek Hastalığı*	-1,756	0,024	0,173	0,037	0,798
Eğitim Durumu*	1,67	0,00	5,34	3,92	7,28
Perkütan Girişim Sayısı*	0,372	0,044	1,45	1,01	2,085

P<0,05, \*Binary Lojistik Analiz

#### 4.5. LDL<55 MG/DL OLAN HASTALARIN ALT GRUP ANALİZİ

Hastalar serum LDL düzeylerine göre analiz edildi. LDL <55 mg/dL olan hastalar alt grup analizlerine tabi tutuldu. Yapılan analizlerde LDL <55 mg/dL olan toplam n=91 hasta bulundu. Bu hastaların n=18 (%19,8) kadın, n=73 (%80,2) erkek olarak tespit edildi. Hastaların n=76'sında (%83,5) hipertansiyon, n=44'ünde (%48,4) diyabetes mellitus tespit edildi. Hastalarımızın hiçbirinde KBH yoktu. Hastaların n=71 (%78) tanesi atorvastatin, n=14 (%15,4) tanesi rosuvastatin, n=1 (%1,1) tanesi pitavastatin alıyordu.

**Tablo 27.** LDL<55 mg/dl olan hastaların analizi

	<b>n=91</b>	<b>%</b>
<b>Atorvastatin</b>	<b>n=71 (%78)</b>	
<b>10 mg</b>	10	14,1
<b>20 mg</b>	21	29,6
<b>40 mg</b>	29	40,8
<b>80 mg</b>	11	15,5
<b>Rosuvastatin</b>	<b>n=14 (%15,4)</b>	
<b>5 mg</b>	1	7,1
<b>10 mg</b>	5	35,7
<b>20 mg</b>	4	28,6
<b>40 mg</b>	4	28,6
<b>Pitavastatin</b>	<b>n=1 (%1,1)</b>	
<b>4 mg</b>	1	100
<b>Statin Almayan</b>	<b>n=5 (%5,5)</b>	

Düzenli kullanma kanaatine göre yapılan analiz sonucunda statin tedavisini düzenli kullanan hastaların statin dozlarına göre yüksek yoğunluklu doz, orta ve düşük düzey yoğunluklu doz olmak üzere iki gruba ayrıldı. LDL<55 mg/dl ve LDL≥55 mg/dl olan iki grup arasında yapılan alt grup analizlerinde LDL<55 mg/dl olan grubun istatistiksel anlamlı olarak yüksek doz statin dozu aldığı görüldü.

**Tablo 28.** LDL düzeylerine göre ilacı düzenli kullanan hastalarda yapılan alt grup analizlerinde statin tedavi yoğunluğunun değerlendirilmesi

	Grup				Ki-kare	p
	LDL<55 mg/dL		LDL≥55 mg/dL			
	n	%	n	%		
<b>Düşük ve Orta Yoğunlukta Statin Tedavisi</b>	38	44,2	108	57,4	4,169	0,041*
<b>Yüksek Yoğunlukta Statin Tedavisi</b>	48	55,8	80	42,6		

\*p<0,05, Ki-kare

Düzenli kullanma kanaatine göre yapılan analiz sonucunda statin grubu ilacını düzenli kullanan hastaların sigara içme durumları alt grup analizine tabi tutuldu. LDL ≥ 55 mg/dL olan hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak aktif sigara içen hastaların daha fazla olduğu görüldü.

**Tablo 29.** LDL düzeylerine göre yapılan alt grup analizlerinde sigara içme durumunun değerlendirilmesi

	Grup				Ki-kare	p
	LDL<55 mg/dL		LDL≥55 mg/dL			
	N	%	N	%		
<b>Hiç sigara içmeyen</b>	21	24,4	59	31,4	9,211	0,010*
<b>Sigarayı bırakmış olan</b>	57	66,3	90	47,9		
<b>Aktif sigara içicisi</b>	8	9,3	39	20,7		

\*p<0,05, Ki-kare

## 5. TARTIŞMA

Bu araştırmada, üçüncü basamak bir sağlık merkezinde KAH tanısı alan hastaların statin tedavisine uyumu ve intoleransını araştırmayı amaçladık. Bu amaçla statin grubuna uyum gösteren ve uyum göstermeyen iki grup arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi demografik verilerin yanı sıra mevcut komorbiditeler ve KAH nedeniyle tedavi modaliteleri karşılaştırılarak statin uyumsuzluğu ile bu verilerin ilişkilerini araştırdık. Hastaların beyanlarına göre statin tedavisini almayanların oranı % 33 bulundu. Ulusal reçete sisteminden araştırdığımızda son bir yıl içerisinde statin reçetesi bulunmayan veya düzensiz bulunan hastaların oranı %31,8 idi ve hasta beyanları ile benzerdi. Statin kullanmamanın önde gelen nedenleri sırası ile doktorun reçete etmemesi veya ilacı kesmesi ( % 9,7 ), polifarmasi ( çok ilaç kullanımı ) nedeni ile hastanın kesmesi ( % 2,7 ), hastanın diyet ve egzersizi yeterli bulması ve medyanın etkisi ( % 1,5 ) idi. Statin intoleransı yani yan etkiler (kas ağrısı, dispepsi, vb. ) nedeni ile ilacın kesilmesi % 3,1 gibi çok düşük bir oranda idi. KAH dünya genelinde mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Bu hasta grubunda psikolojik faktörler, eğitim düzeyi, hastaneye ulaşımında kolaylık gibi birçok parametrenin iyi değerlendirilip hastaların takibi için lüzum halinde ek alt yapı çalışmaları yapılmalı ve sağlık hizmetlerine erişim kolaylaştırılmalıdır. Tarihsel sürece baktığımız zaman kolesterol ile aterosklerotik plakların ilişkisi 1913 yılında Anitschkow tarafından ilk defa ortaya konulmuştur (121). Statin tedavisi KAH hastalarında elzem ilaçlardan biridir. Bu ilaç grubuna uyum göstermeyen hastalarda şüphesiz tekrardan kardiyovasküler olay yaşama ihtimali artmaktadır. KAH tanısı alan hastalarda ilaç uyumunun sorgulanması önemli bir husustur ve şüphesiz statin uyumuna engel olan parametrelerin ortaya konulup bu konuda önemli adımlar atılması gerekmektedir.

Hastaların ilaç uyumlarını değerlendirmek için birçok yöntem mevcuttur. Gözetimli ilaç tedavisi, vücut sıvılarından ve/veya kan örneklerinden ilaç metabolitlerinin sayımı, hastaların hap sayılarının denetlenmesi, ulusal medulla eczane sistemi, ilaç paketlerinin elektronik denetimini sağlayan sistemler gibi pek çok takip sistemi mevcuttur (122). Araştırmamızda ise çalışmaya katılmayı kabul edip katılım belgesini dolduran hastaların sağlık bakanlığı tarafından oluşturulmuş ulusal medulla eczane sistemi üzerinden son bir yıl içerisindeki ilaç geçmişi sorguladık ve ilaç

paketlerindeki hap sayısı ile ilaç reçete ettirme sıklığı arasındaki uygunluğa bakarak hastaların statin ilaç tedavisine uyumlarını değerlendirdik. (NOT: ilaç reçete edilmiş olsa dahi hasta eczaneden temin etmediyse sistemde görülmemektedir. Manuel yazılmış reçeteler de eczaneden temin edildikten sonra medulla sistemine düşmektedir.)

Statinler, LDL kolesterol düzeyinde anlamlı bir düşüş sağlar ve aterosklerotik kalp hastalıklarında koruma sağladığı yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (123). Bu konuda statin grubu ilaçların reçete edilmesi ve KAH tanısı olan hastaların medikal tedavisine eklenmesini öneren bir çok çalışma sonucunda kılavuzlarda güçlü öneriler olarak kendine yer bulmuştur (124,125). Literatüre bakıldığı zaman statinlerin yan etki profili üzerine birçok çalışma yapıldığını görmek mümkündür. Ancak çalışmaların çoğunda statinlere sekonder gelişen yan etkilerin net olarak ortaya konamadığını görmekteyiz. Toplum genelinde insan psikolojisi gereği olarak cinsel yaşam önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan araştırmalarda statin tedavisinin testosteron miktarını bir miktar azalttığı ancak klinik bağlamda anlamlı bir etkisinin olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (126). Nitekim araştırmamızda da cinsel iktidarsızlık nedeniyle statin tedavisine uyum göstermeyen ve/veya doktor tarafından bu nedenle statin grubu ilaç tedavisi sonlandırılan hasta olmamıştır.

KBH'lı hastalar ilaç uyumunun zayıf olduğu bir kronik hastalık grubu olarak karşımıza çıkmaktadır (127). Bu hastalarda KBH altında yatan hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi ek komorbiditeler bulunması gerek polifarmasi ve gerekse psikolojik faktörler nedeniyle ilaç uyumunda zorlandıkları bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da KBH tanısı olan KAH hastalarının statin tedavisine daha az uyumlu olduğu gösterildi. Bulgularımız, literatürde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bulundu. KBH hastalarının ortalama 6-12 adet ilaç tedavisi alıyor olmaları sonucunda ilaç uyumu konusunda büyük sorunlar yaşamaları beklenen bir durumdur (128). Yine yapılan bir çalışmada KBH hastalarının ortalama 19 hap aldığı ve %25' hastanın ise günde 25' den fazla ilaç aldığı gösterilmiştir (129). Yapılan başka bir araştırmada ise KBH tanısı olan hastalarının sadece 1/3'ünün statin tedavisi aldığı saptanmıştır, bu KBH tanısı olan hastalarda KAH riskinin yüksek olduğu düşünüldüğünde çok düşük bir orandır (130).

İlaç uyumu açısından yaş önemli bir faktördür. Yapılan bir çalışmada yaşlı hastalarda statin kullanımının optimal olmadığı, 1 yıl içerisinde %40'ının uyumsuzluk gösterdiğini ve 3 yıl sonunda üçte birinden fazlasının tedaviyi bıraktığı gösterilmiştir (131). Bu noktada literatürde bulunan önemli çalışmalardan bir tanesi statin grubu ilaçların en az 2 yıl sonra aterosklerotik kalp hastalığında mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiştir (132). Bunun dışında yapılan bir çalışmada ise daha genç ve komorbiditesi az olan hastaların statin tedavisine uyum göstermekte zorlandığı sonucuna varılmıştır (133). Bu noktada statin uyumu konusunda zorlanan yaş grubu olarak bimodal dağılım gösterdiği düşünülebilir. Yapılan başka bir çalışmada da çok genç ve yaşlı hastaların statin uyumu konusunda zorluk yaşadıkları gösterilmiştir ve statin uyumun 50-69 yaş gurubunda diğer yaş gruplarına göre daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (134). Biz de araştırmamızda yaş arttıkça statin tedavisine uyumun azaldığını gösterdik ve bulgularımız literatürdeki derleme ve çalışmalarla uyumludur.

Statin uyumu noktasında cinsiyet faktörünün rolü yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Bu noktada yapılan bir çalışmada kadınların erkeklere göre statin tedavisine daha az uyum sağladığı gösterilmiştir (135). Başka bir çalışmada ise yine kadınların sosyoekonomik düzeyleri, psikolojik faktörleri ve kadınlara sunulan sağlık hizmetlerindeki yetersizlik nedeniyle statin uyumu konusunda daha çok zorlandıklarını işaret etmektedir (136). Yapılan bir meta analizde de kadınların erkeklere göre %10 statin tedavisine daha az uyum gösterdiği ve beyaz ırk olmayan hastaların daha uyumsuz olduğu gösterilmiştir (137). Yapılan bir çalışmada kadınların statin uyumu konusunda erkeklere göre daha fazla zorluk yaşamasının nedeni miyopatinin kadınlarda daha sık görülmesine bağlanmıştır (138). Araştırmamızda statin uyumu ve yan etki ile iki cinsiyet arasında bir fark bulamadık. Bu sonuç, yeterli sayıda hasta üzerinde çalışma yapmadığımızı gösterebilir.

Eğitim düzeyi de statin uyumu konusunda araştırılmış olan başka bir parametredir. Yapılan araştırmalar eğitim düzeyi arttıkça statin uyumunun da arttığını, ancak esasen gelir düzeyiyle pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir; eğitim düzeyi de dolaylı yoldan gelir düzeyini arttırdığından bu etki muhtemelen gelir düzeyiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (139). Araştırmamızda hastalar ilkökul mezunu, ortaokul

mezunu, lise mezunu ve üniversite mezunu olarak sınıflandırıldı ve yapılan analiz sonucunda lise ve üniversite mezunlarının statin tedavisine daha uyumlu olduğunu gösterdik. Bu bulgumuz da literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

Yapılan araştırmalar hastaların kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olan komorbiditeleri arttıkça statin tedavisine uyumun arttığını işaret etmektedir (140). Bunun dışında yapılan meta analizlerde diyabetes mellitus ve hipertansiyon tanıları olan hastaların statin uyumunun daha yüksek olduğunu söylemektedir (141). Literatür incelendiğinde bu konuda çelişkili sonuçlar vardır. Yapılan başka bir araştırmada ise diyabetes mellitus hastalarının statin uyumlarının yüksek olduğu görülürken, hipertansiyon tanısı olan hastaların statin uyumlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (142). Araştırmamızda hipertansiyon ve diyabetes mellitus tanıları olan hastaların analizinde statin tedavisine uyumlu olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark göremedik. Bu muhtemelen hastaların kardiyovasküler riskleri hakkında yeterince bilgilendirilmemesine bağlı olabilir.

Bu araştırmada önemli noktalardan bir tanesi de hedef değere ulaşan (LDL-K <55 mg/dl olan ) hastaların araştırılmasıydı. Ne yazık ki hedef değere ulaşan hastaların oranı %22,6 gibi çok düşük bir değerde bulundu. Analizler sonucunda statin tedavisini düzenli kullanan hastalar içerisinde LDL<55 mg/dl olan hasta grubuyla LDL düzeyi  $\geq$ 55 mg/dl olan iki hasta grubu arasında yapılan alt grup analizinde, statin yoğunluğu LDL<55 mg/dl olan grupta statin etken molekülünden bağımsız olarak yüksek yoğunluklu statin tedavisinin kullanıldığını gördük. Statin yoğunluğu arttıkça LDL düzeyinde düşüş daha belirgin olmaktadır (143). Bu da bizim sonuçlarımızla uyumludur. Bu noktada AKS ile başvuran hastalarda mevcut kılavuzlarda yüksek doz atorvastatin veya rosuvastatin önerilmektedir (144). Burada önemli noktalardan bir tanesi de, yapılan IMPROVE-IT çalışması neticesinde hastalara erken dönemde başlanan statin tedavisine ek olarak ezetimib tedavisinin de uzun dönemde faydalı olacağını gösteren kanıtlar mevcuttur (145). Araştırdığımız hastalarda yüksek yoğunluklu statin reçete edilme oranı %45,6 idi ve hiçbirisi ezetimibe gibi ek bir antihiperlipidemik kullanmıyordu. Hedef LDL-K değerlerine ulaşamamanın yanı sıra statin uyumsuzluğunun da başta gelen nedenleri hekim kaynaklı bulundu. Hekimlerin hastalara yeterli zaman ayıramamaları veya statinlerin yararlarına

yeterince ikna olmamaları bu olumsuz sonuçlara yol açmış olabilir. Sonuç olarak kalıplaşmış tedavi modalitelerinden ziyade hasta bazında değerlendirip yüksek doz statin tedavisine ek olarak hedef LDL seviyesine ulaşılması zor gibi görünen hasta grubunda mutlaka ek lipid modifikasyonu yapan ilaçların erken dönemde tedaviye eklenmesi düşünülmelidir.

Sigara içmenin statin tedavisine uyum üzerine etkisini incelediğimizde, yapılan bir çalışma küçük bir oranda aktif sigara içenlerin statin tedavisine daha az uyum sağladığını göstermektedir (146). Başka bir çalışma ise sigarayı bırakmış olanların statin tedavisine daha fazla uyum gösterdiğini ortaya koymaktadır (147). Sigarayı bırakmış olan hastaların statin uyumunun daha fazla olması muhtemeldir. Yaptığımız analiz sonucunda düzenli statin tedavisi alan KAH hastalarında aktif sigara içicilerinin sigarayı bırakmış ve/veya hiç içmeyen guruba göre LDL hedeflerine daha uzak olduğunu gösterdik. Nitekim bu da yüksek LDL seviyeleriyle ilişkilidir ve AS için risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada aktif sigara içenlerde daha düşük HDL düzeyleri saptanırken yüksek TG, LDL ve TC düzeylerine yönelik bir eğilimi ortaya koymuştur (148). Bunun dışında yapılan bir çalışmada sigara içimi sonrasında LDL'yi peroksidatif modifikasyona ve makrofajlar tarafından artan metabolizmaya duyarlı hale getirdiği göstermiştir ki bu da muhtemelen artan AS yükü ile ilişkilidir (149). Hastaların bilinçlenerek sigaranın zararlarını ve uzun dönem kardiyovasküler risklerini idrak etmelerinin, sigarayı bırakmanın yanında ilaç tedavilerine de uyumlarını arttırdığını düşünmekteyiz. Ancak araştırmamızda aktif sigara içenler, sigarayı bırakmış olanlar ve hiç sigara içmeyenler arasında yapılan analizlerde statin uyumu açısından bir fark görülmedi. Bunun muhtemel nedenini, hastaların sigara içmeye devam ettikleri halde doktorun tepkisinden çekinerek sigarayı bıraktıklarını veya hiç sigara içmediklerini beyan etmeleri olarak düşünmekteyiz. Bu konuda sigaranın kardiyovasküler hastalıklar üzerine olan zararlı etkileri konusunda özellikle başta index olay yaşayan hastalar olmak üzere çocuk yaş grubuna kadar bilinçlendirme çalışmaları yapılmalı ve sağlık politikaları geliştirilmelidir.

Dünya üzerinde az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere çeşitli sağlık inanışları mevcuttur. Ülkemizde de özellikle kırsal bölgeler başta olmak üzere bilimsel dayanakları ve/veya kanıtlanmış yararları olmadığı halde halk tarafından

kabul gören tedavi şekilleri mevcuttur. Bununla birlikte sosyal medyada dolaşan gerçeklikten uzak haberler de hastaları yanlış yönlendirebilmektedir. Kişisel faktörler, psikolojik durum, mental sağlık, çevresel etkenler bir araya geldiğinde hastalar üzerinde bilimsel dayanağı olmayan inançları ortaya çıkarabilmektedir. Nitekim yaptığımız poliklinik vizitlerinde hastaların bir kısmında ‘statin tedavisine ihtiyaç duymuyorum’ gibi LDL düzeyinden bağımsız olarak tedavinin öneminden uzak şekilde alınan kararlar mevcuttu. Bunun dışında televizyon, gazete, sosyal medya gibi haber ve sosyal ağlarda da statin tedavisinin yararından çok zarar verdiğini bildiren yayın ve yazılar olmasının etkisiyle hastalarımızın bir kısmının statin tedavisini kendi isteğiyle kestiğini görmekteyiz. Medya tarafından yapılan yanlış yönlendirmenin statin tedavisine uyumu azalttığı bilinen bir durumdur (150). İstatiksel olarak anlamlı sayıda olmasa da medya etkisiyle statin tedavisini kesen n=6 (%1,5) hasta tespit ettik. Haberleşme ağının gelişmesi ile bir tehlike olarak görülebilir. Bu konuda yapılan bir çalışmada statinlerin olası zararları nedeniyle hastaların ilaç uyumunda zorluk yaşadığı gösterilmiştir (151). Bu konuda yapılacak en önemli adımlardan bir tanesi bize göre, bölge il sağlık müdürlükleri ve/veya ülkelerin sağlık bakanlıkları tarafından onaylı ve sürekli denetim altında bulunan yayın organlarından halka bilgi vermektir. Bu konuda devlet politikaları geliştirilmeyi hak etmektedir.

KAH nedeniyle hastalarımızın önemli bir kısmında perkütan koroner girişim ve/veya KABG uygulandığını gördük. Bu hastaların tıbbi izlem kararı alınan hastalara göre daha yüksek oranda statin tedavisine uyum gösterdiğini araştırmamız neticesinde saptadık. Bu konuda literatürde benzer sonuçları ve çelişkili sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Örneğin, yapılan bir çalışmada KAH tanısı alan hastalarda statin, ace-i, beta bloker grubu ilaçlarla optimal medikal tedavi alan ile PKG uygulanan hastalar karşılaştırıldığında PKG uygulanan grupta ilaça uyumunun daha fazla olduğu görülmüştür (152). Ancak literatürde çelişkili sonuçları olan araştırmalar mevcuttur. Yapılan başka bir çalışmada 65 yaş üzerinde KAH nedeniyle hospitalize edilen hastalarda optimal medikal tedaviye kıyasla PKG veya KABG uygulanan hastalarda statin ilaç uyumunun daha az olduğu saptanmıştır (153). Bu konuda invaziv olarak tedavi edilen ve statin uyumu düşük olanlarda KAH’ın kronik bir hastalık oluşunun bilincinde olmama ihtimallerini düşünmekteyiz. Muhtemelen bu hastaların şikayetlerinde azalma ve anatomik olarak invaziv müdahalenin kendilerini kür ettiği

düşüncesinin oluşması, ilaç tedavisinin önemine dair farkındalıklarının az olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda bizim yaptığımız analizlerde perkütan koroner girişim sayısı arttıkça hastaların statin tedavisine daha fazla uyum gösterdiğini ortaya koyduk. Muhtemelen birden fazla invaziv işleme maruz kalan hastalarda hastalığa karşı bilinç daha yüksek olmaktadır ve ilaç tedavileri konusunda daha fazla farkındalıkları oluşmaktadır. Literatür incelendiğinde mükerrer girişim sayısı ile statin tedavisine karşı artan uyumu gösteren büyük ölçekte bir çalışma mevcut değildir ve bu konu daha fazla araştırmayı hak etmektedir.

Araştırmamızda kronik böbrek hastalığı oluşunu, girişim sayısının az olmasını ve eğitim durumunun düşük olmasını statin uyumunu azaltan prediktörler olarak saptadık. Bu konu, KBH hastalarının daha yakın takip edilmesi ve nefroloji/üroloji bölümlerinin yanında kardiyoloji uzmanlarınca da yakın takip altına alınmasını gerektirmektedir. Bunun dışında eğitim düzeyini artırmak için devlet ve yerel yönetimlerin daha fazla planlama yapması ve strateji geliştirmeleri gerekmektedir. Nitekim aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesinin önemi tartışılmazdır (154). Statin uyumunun az olması sonucunda LDL düzeylerinde anlamlı düşüşler gerçekleşmesi pek mümkün değildir ve bunun sonucunda da hastalarda hedef LDL düzeylerine ulaşılamamaktadır. Yapılan araştırmalarda statin tedavisine bağlı olarak tekrardan AKS geçirme olasılıklarının yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir (155). Mutlak LDL düşüşü ile kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbidite düşüşü kuvvetli bir şekilde ilişkilidir (105). Araştırmamızda da statin tedavisine uyum gösteren hastalarda statin tedavisine uyum göstermeyen hasta grubuna göre daha fazla LDL düşüşü görülmüştür ve bu bulgu ilacın etkinliğini kanıtlayan bir durumdur.

Bunun dışında KAH tanısı alan hastalar yıllar geçtikçe statin tedavisine daha az miktarda uyum göstermektedir. Yapılan araştırmalarda her üç hastadan bir tanesi bir yıl sonra statin ilacını bırakmıştır (156). Araştırmamızda da KAH tanılı olarak geçirilen yıl sayısı arttıkça statin uyumunun azaldığını göstermekteyiz ve bu sonuç literatürdeki çalışmamalarla uyumludur.

Hasta ile ilgili faktörlerin yanı sıra hekim ile ilgili faktörler de önemli bir

parametredir. Hekimlerin görev ve sorumluluğu, hastalık oluşmadan önce risk faktörlerine bakarak oluşmasını önlemek, oluşuktan sonrasında hastalıkları tanıyıp tedavi etmek ve tedavi edilmiş bir hastalığın tekrardan meydana gelmesini önlemektir. Lipid düşürücü ilaçların önerildiği hastalıkları bilmek ve mevcut kanıtlar ışığında oluşturulan kılavuz önerilerine göre hastaya uygun molekülü uygun dozda vermek hekimin sorumluluğundadır. Bu noktada artan kanıtlarla beraber LDL ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi anlamamız nitekim hekimlerin de bilinçlenmesine ve kendilerini güncellemesine neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda yıllar içerisinde (2003-2007) hekimlerin statin reçete etme oranlarının %45,9' dan %66,2' ye yükseldiği gösterilmiştir (157). Hastalarımızın n=29 (%7,2) tanesi doktor reçete etmediği için statin grubu ilaç almadığını ifade etmekteydi. Bu hastaların ortalama LDL düzeylerini 117,76 mg/dL olarak saptadık ve hastaların hedeflenen LDL düzeylerinde olmadığını gördük. Bu noktada statin tedavisi hedefte olup ilaçları kesilse bile hastalar mutlaka her poliklinik vizitinde detaylı olarak değerlendirilip, LDL düzeyleri belirli periyodlarla ölçülüp istenilen aralıkta tutulması sağlanmalıdır. 'Doktor reçete etmedi' şeklinde ifade edilen, ilacın düzensiz kullanılma sebeplerinden bir tanesi ise, geçtiğimiz COVID-19 pandemi sürecinde hastaların hastane ortamına girmekten çekinmeleri ve/veya çalışmamızdaki yaş ortalaması gereği muhtemel randevu alma problemi nedeni ile reçete yazdırmak için aile hekimliğine başvurmaları ve çalışmamızı yaptığımız süreç de dahil olmak üzere, çok yakın zamana kadar raporlu olsa dahi statin grubu ilaçların yüksek dozlarının aile hekimlerince reçete edilemiyor oluşu olabilir. Bu durum, yakın zamanda yapılan ülkemizdeki Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) değişikliği ile, rosuvastatinin 20 mg ve üzeri etken madde içeren dozları, atorvastatin, simvastatin ve pravastatinin 40mg ve üzeri etken madde içeren dozları, fluvastatinin 80 mg ve üzeri etken madde içeren dozları ilgili branş hekimlerince düzenlenen rapora dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilebilir şeklinde revize edilmiştir. Bu güncellemenin önümüzdeki süreçte raporlu olmak kaydıyla yüksek dozların da aile hekimlerince reçete edilebilmesi sayesinde ilacın düzenli kullanım oranlarını artırdığını öngörmekteyiz. Önemli noktalardan bir tanesi de hasta-hekim ilişkisinin güven çerçevesinde kurulmasıdır. Hastanın güvenini kazanmak yalnızca statin grubu ilaçlar değil hekimin reçete ettiği tüm ilaçlara uyumu artıracaktır. Bunun dışında hastalar mutlaka belirli periyodlarla poliklinik vizitlerine çağırılmalı ve

statin grubu ilaçların düzenli kullanılıp kullanılmadığı not edilmeli, şayet düzenli kullanılmıyorsa hastalar teşvik edilmelidir.

Statin grubu ilaçlara intolerans gelişmesinin önemli faktörlerinden bir tanesi de meydana gelen yan etkilerdir. Statin grubu ilaçlar güvenli ilaç grubunda bilinirler ve ciddi yan etkileri çok nadirdir. Rabdomiyoliz en ciddi yan etkilerinden biridir ve yapılan çalışmalarda insidansının 1/10000 olarak saptandığını görmekteyiz (158). Araştırmamızda en sık yan etki ise dispepsi ve kas ağrısı olarak ortaya çıktı. Hastalardan 4 tanesinin kas ağrısı nedeniyle ilacı bıraktığını saptadık. İlaç kullandığı dönemde kas ağrısı şikâyeti tarifleyen bu dört hastaya SAMS-CI skoru uygulanarak şikayetlerinin statin ilişkili olup olmadığı değerlendirildi. Hastalardan 9-11 arasında puan alarak statin ilişkili miyopati düşündüren yalnızca 2 hastamız oldu. Sistemden bakıldığında doktoru tarafından da ilacın kesildiği görüldü. Rabdomiyoliz gibi daha ciddi yan etkiyi hiçbir hastada görmedik. İlginç bir şekilde bir hastamız baş dönmesi ve bilinç bulanıklığı geliştiğini ve sonunda statin ilacını bıraktığını ifade etti. Literatüre bakıldığında benzer vaka olmadığını saptadık ve muhtemelen hastanın semptomları başka faktörlerle ilişkili olarak ortaya çıktı.

Hastaların ilaca ulaşmada yaşamış oldukları maddi problemler de statin uyumunu etkileyebilecek göz ardı edilemez bir faktördür. Yapılan çalışmalarda hastalardan alınan katkı paylarındaki artışla statin uyumunun azaldığı saptanmıştır (135,159). Yapılan bir çalışmada statin grubu ilaçlar için 20 dolardan fazla para ödeyen hasta gruplarında ilaç için 10 dolar altında para ödeyen gruba göre uyumun neredeyse 4 kat daha az olduğu saptanmıştır (160). Araştırmamızda sigortası olmadığı için ilacı temin etmekte zorluk çeken ve sonucunda ilaç tedavisini terk eden bir hasta bulunuyordu. Bu konuda sağlık politikaları önemli bir yer tutmaktadır. Statin grubu ilaçlar açısından bizim ülkemizde olmasa da, mortalite ve morbiditeyi düşürdüğü kanıtlanmış ilaç rejimlerinin geri ödemesi konusunda katkı payı alınan ülkelerin yeni stratejiler üretmeleri gerektiği net bir durumdur.

Statin grubu ilaçlar KAH' da mortalite ve morbiditeyi düşüren önemli bir tedavi rejimidir. İlaç uyumu mutlaka araştırılmalı ve her poliklinik vizitinde statin tedavisi ve uyumu mutlaka sorgulanmalıdır. İlaç uyumu, araştırmamızda ve literatürde

ortaya konulan sonuçlara göre birçok faktörden etkilenmektedir. Özellikle KAH risk faktörlerinden olan bazı hastalıkların takibinde ilgili bölüm uzmanları tarafından KAH riski iyi değerlendirilmeli ve lüzum görüldüğünde kardiyoloji bölümünden konsültasyon istenmelidir. Akılcı ilaç kullanımı, KAH riskinin iyi hesaplanması, medya etkisi vb. durumlar önemli parametrelerdir. Bunun dışında hastaların bilinçlendirilmesi önemli bir noktadır. Araştırmamızda PKG sayısı arttıkça hastaların statin uyumlarının arttığını görmekteyiz. Hastaların tekrarlayan girişime maruz kaldıklarında yalnızca indeks vakayla iyileşemeyerek bu sürecin kronik bir hastalık olduğunu fark etmelerinin tekrarlayan kardiyovasküler olayları azaltmak adına ilaç uyumlarını artıran faktör olduğunu düşünmekteyiz. Bunun dışında KABG geçiren hastalarda taburculuk sırasında KAH ve tedavisi hakkında daha duyarlı olunmalı ve hastalara medikal tedavilerini düzenli kullanıp hangi hedeflerin amaçlandığı detaylı bir şekilde anlatılmalıdır. Bunların dışında, kolesterol yüksekliğinin toplum genelinde kötü bir sonlanımla ilişkili olduğunun bilinmesiyle beraber spesifik olarak hangi hastalıklarla daha sık ilişkili oldukları da net olarak bilinmektedir. Devlet ve/veya bölgesel yönetimlerin sağlık geliştirme politikaları neticesinde kurulabilecek medya kanalları ile topluma uygun ve bilimsel kanıtlar temelinde hastalıklarla ilgili genel bilgiler verilmeli ve toplum doğru bilgilendirilmelidir. En azından yanlış ve kanıta dayalı bilim dışında yapılan yayınların veya propagandaların önlenmesi de makul bir seçenektir.

### **Kısıtlılıklar**

- 1- Plasebo kontrollü ve randomize olmayan, retrospektif bir gözlemsel çalışma olması nedeni ile statin uyumsuzluğu ve intoleransı ile araştırdığımız parametreler arasında neden-sonuç ilişkisi kurulamamakta sadece ilişkinin varlığı saptanabilmektedir.
- 2- Katılımcı sayısının nispeten az olması istatistiksel yanılgılara yol açabilir.
- 3- Medulla eczane sisteminde yalnızca son 12 ay içerisinde yazılan ilaçlar görülebilmektedir ve statin metabolitlerinin kan veya idrarda araştırılması yapılmadığından gerçek uyumsuzluk oranı saptadığımızdan farklı olabilir.

- 4- Düşük bir olasılık ile eczaneden reçetesiz temin edilen ilaçlar var ise statin uyumsuzluğu gerçek orandan yüksek bulunmuş olabilir.
- 5- Çalışma çok merkezde yapılmadığı için, üçüncü basamak bir çalışma merkezinde, ve çoğunlukla koroner anjiyografi ile tanı konmuş olan ve PKG ile tedavi edilmiş hastalarla yapıldığı için toplum genelindeki gerçek hayat verilerini yansıtmayabilir.
- 6- Sekonder koruma amaçlı statin kullanımı değerlendirildiği için primer koruma amaçlı statin kullanımındaki uyumsuzluk ve intolerans araştırılmamıştır.



## 6. SONUÇ

KAH, dünyada ve ülkemizde mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenlerinden bir tanesi olmaya devam etmektedir. Sigara, diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, genetik faktörler gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır. En önemli noktalardan bir tanesi bir hastalık ortaya çıkmadan risk faktör modifikasyonu yaparak olayın ortaya çıkmasını önlemektir. Hiperlipidemi önemli risk faktörlerinden bir tanesidir. Özellikle LDL yüksekliğiyle KAH arasında pozitif bir ilişki vardır. KAH tanısı almış hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte ilaç uyumu önemli noktalardan bir tanesidir. LDL hedeflerine ulaşmak bu hasta grubunda elzemdir. Çalışmamızda hastaların hedef kolesterol düzeylerine ulaşma oranı düşük, statin kullanmama yani uyumsuzluk oranı yüksek olmakla birlikte, yan etkiler nedeni ile statin ilaçlarını bırakma yani intolerans oranı çok düşük bulundu. Hekimlerin önerdiği tedavilerin güncel kılavuzlara uyumluluğu, hasta-hekim ilişkisi, medya etkisi gibi çevresel faktörlerin yanında hastaların mevcut klinik komorbiditeleri de statin tedavi uyumunu etkileyen önemli faktörlerden bir tanesidir. Araştırmamızda KBH, eğitim düzeyi, PKG sayısı, ileri yaş ve ilk KAH tanısı konmasından sonra geçen süre, statin uyumunu etkileyen faktörler olarak ortaya konuldu. Bu noktada KBH hastalarının daha yakın takip edilmeleri gerekmektedir. Bunun dışında ülkelerin eğitim sistemlerinde olan iyileşmeler ve eğitim eşitliği sunulması da gündeme gelmektedir. Ek olarak hastalarda tekrarlayan PKG sayısı arttıkça statin uyumunun daha yüksek olduğunu saptadık, bu da muhtemelen PKG gibi invaziv işlemler yapıldıktan sonra hastaların hastalığın ciddiyetini daha iyi kavramasına ve yatan hastaların tedavisinin ayaktan hastalara göre daha iyi planlanmasına bağlı olabilir. Bunun dışında yaş ilerlemesiyle artan komorbiditeler ve/veya muhtemelen demans nedeniyle hastaların ilaç uyumları azalmaktadır. Bu noktada ise geriatristler ve kardiyologlar tarafından farkındalığın artması ve hasta bakıcılarının ve/veya yakınlarının ilaç uyumu konusunda daha fazla teşvik edilmesi sağlanmalıdır. Çalışmamızda hedef kolesterol değerlerine ulaşan hasta oranı çok düşük bulundu. Mevcut kanıtlar ışığında KAH hastalarında LDL<55 gr/dl hedefine ulaşmak için bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı şarttır. Bu noktada molekülden bağımsız olarak yüksek doz statin tedavisi ile bu hedefe ulaşmak araştırmamız

sonuçlarında mümkün gibi görünse de bu hedefe uzak hastalarda erken dönemde yüksek doz statin tedavisine ezetemb eklenmesi dşnlmelidir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Okrainec, K., D.K. Banerjee, and M.J. Eisenberg, *Coronary artery disease in the developing world*. American Heart Journal, 2004. **148**(1): p. 7-15.
2. Akman, M. and S. Civek, *Dünyada ve Türkiye’de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı ve riskin değerlendirilmesi*. The Journal of Turkish Family Physician, 2022. **13**(1): p. 21-28.
3. Onat, A., et al., *TEKHARF 2017 Tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük*. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2017: p. 104-19.
4. Onat, A., *Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten olum sıklığı: Turk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktorleri çalışması, 2005*. TEK HARF çalışması, Web sitesi: <http://tekharf.org>, 2008.
5. Yildiz, A., et al., *Retrospective Analysis of Sudden Cardiac Deaths in a 10-Year Autopsy Series in the City of Isparta in Turkey*. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology, 2020. **41**(4): p. 263-268.
6. Byrne, R.A., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2023.
7. Silvis, M.J., et al., *Immunomodulation of the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis, coronary artery disease, and acute myocardial infarction*. Journal of Cardiovascular Translational Research, 2021. **14**: p. 23-34.
8. Sagris, M., et al., *Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction*. Cardiovascular Research, 2022. **118**(10): p. 2281-2292.
9. Malakar, A.K., et al., *A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics*. Journal of cellular physiology, 2019. **234**(10): p. 16812-16823.
10. Akbar, H., et al., *Acute ST elevation myocardial infarction*. 2018.
11. Eslick, G.D., *Chest pain: a historical perspective*. International journal of cardiology, 2001. **77**(1): p. 5-11.
12. Akita Chun, A. and S.R. McGee, *Bedside diagnosis of coronary artery disease: A systematic review*. The American Journal of Medicine, 2004. **117**(5): p. 334-343.

13. Shahjehan, R.D. and B.S. Bhutta, *Coronary artery disease*. 2020.
14. Mach, F., et al., *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)*. *European heart journal*, 2020. **41**(1): p. 111-188.
15. Sabatine, M.S., et al., *Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **376**(18): p. 1713-1722.
16. Zhai, C., et al., *Effect of High-Dose Statin Pretreatment on the Incidence of Periprocedural Myocardial Infarction in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Grading the Evidence Through a Cumulative Meta-analysis*. *Clinical cardiology*, 2015. **38**(11): p. 668-678.
17. Flanigan, M. and S.M. Gaskell, *A Review of Cardiac Anatomy and Physiology*. *Home Healthcare Now*, 2004. **22**(1).
18. Loukas, M., et al., *The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries*. *Clinical Anatomy*, 2009. **22**(1): p. 114-128.
19. Fazliogullari, Z., et al., *Coronary artery variations and median artery in Turkish cadaver hearts*. *Singapore medical journal*, 2010. **51**(10): p. 775.
20. Berne, R.M., *Regulation of coronary blood flow*. *Physiological reviews*, 1964. **44**(1): p. 1-29.
21. John M. Canty, J., *Koroner Kan Akımı ve Miyokardiyal İskemi*, in *Braunwald Kalp Hastalıkları*. 2015. p. 1049-1076.
22. Goodwill, A.G., et al., *Regulation of coronary blood flow*. *Comprehensive Physiology*, 2017. **7**(2): p. 321.
23. Fioranelli, M., et al., *Clinical anatomy of the coronary circulation*. *Imaging Coronary Arteries*, 2013: p. 1-11.
24. Falk, E., *Pathogenesis of Atherosclerosis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. **47**(8\_Supplement): p. C7-C12.
25. Boudoulas, K.D., et al., *Coronary atherosclerosis: pathophysiologic basis for diagnosis and management*. *Progress in cardiovascular diseases*, 2016. **58**(6): p. 676-692.

26. Roberts, R. and A.F. Stewart, *Genes and coronary artery disease: where are we?* Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(18): p. 1715-1721.
27. Rafieian-Kopaei, M., et al., *Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes.* Int J Prev Med, 2014. **5**(8): p. 927-46.
28. Sakakura, K., et al., *Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression.* Heart, Lung and Circulation, 2013. **22**(6): p. 399-411.
29. Drechsler, M., et al., *Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis.* Circulation, 2010. **122**(18): p. 1837-1845.
30. Falk, E., et al., *Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view.* European heart journal, 2013. **34**(10): p. 719-728.
31. Kubo, T., et al., *The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization.* Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(15): p. 1590-1597.
32. Santos-Gallego, C.G., B. Picatoste, and J.J. Badimón, *Pathophysiology of acute coronary syndrome.* Current atherosclerosis reports, 2014. **16**: p. 1-9.
33. Nguyen, P., et al., *Liver lipid metabolism.* Journal of animal physiology and animal nutrition, 2008. **92**(3): p. 272-283.
34. Navab, M., et al., *High-density lipoprotein: antioxidant and anti-inflammatory properties.* Current atherosclerosis reports, 2007. **9**(3): p. 244-248.
35. Jonas, A. and M.C. Phillips, *Lipoprotein structure*, in *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes.* 2008, Elsevier. p. 485-506.
36. Mahley, R.W., et al., *Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function.* Journal of lipid research, 1984. **25**(12): p. 1277-1294.
37. Tai, E.S. and J.M. Ordovas, *Clinical significance of apolipoprotein A5.* Current opinion in lipidology, 2008. **19**(4): p. 349.
38. Feingold, K.R., *Lipid and lipoprotein metabolism.* Endocrinology and Metabolism Clinics, 2022. **51**(3): p. 437-458.
39. Thygesen, K., et al., *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018).* Circulation, 2018. **138**(20): p. e618-e651.

40. Mendis, S., et al., *World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision*. International journal of epidemiology, 2011. **40**(1): p. 139-146.
41. Ralapanawa, U. and R. Sivakanesan, *Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: a narrative review*. Journal of epidemiology and global health, 2021. **11**(2): p. 169.
42. Ferreira-González, I., *The epidemiology of coronary heart disease*. Revista Española de Cardiología (English Edition), 2014. **67**(2): p. 139-144.
43. Gaziano, T.A., et al., *Growing epidemic of coronary heart disease in low-and middle-income countries*. Current problems in cardiology, 2010. **35**(2): p. 72-115.
44. Reda, A., et al., *Gender-related differences in risk factors and treatment strategies in patients with acute coronary syndrome across Egypt: part of the Cardio-Risk Project*. Atherosclerosis Supplements, 2018. **100**(33): p. e2.
45. Onat, A., E. Örnek, and M. Şenocak, *Türkiye 'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 6. Diyabet ve obesite*. Türk Kardiyol Dern Arş, 1991. **19**: p. 178-85.
46. Fraş, W., et al., *Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease*. Biomedicines, 2022. **10**(8): p. 1938.
47. Mussbacher, M., et al., *More than just a monolayer: The multifaceted role of endothelial cells in the pathophysiology of atherosclerosis*. Current Atherosclerosis Reports, 2022. **24**(6): p. 483-492.
48. Franzén, O., et al., *Cardiometabolic risk loci share downstream cis-and trans-gene regulation across tissues and diseases*. Science, 2016. **353**(6301): p. 827-830.
49. Christodoulidis, G., et al., *Inflammation in Coronary Artery Disease*. Cardiology in Review, 2014. **22**(6): p. 279-288.
50. Yang, Y.L., et al., *Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease*. European journal of clinical investigation, 2020. **50**(5): p. e13230.

51. *Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants.* Lancet, 2017. **389**(10064): p. 37-55.
52. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH).* European Heart Journal, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
53. Bounhoure, J.-P., *Arterial hypertension and coronary artery disease.* Journal of Hypertension Research, 2017. **3**(4): p. 115-121.
54. Antony, I., et al., *Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy.* Journal of the American College of Cardiology, 1993. **22**(2): p. 514-520.
55. Ito, N., et al., *Coronary dilator reserve and morphological changes after relief of pressure-overload in rats.* Journal of molecular and cellular cardiology, 1993. **25**(1): p. 3-14.
56. Smith, S.M., et al., *Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension.* J Hypertens, 2014. **32**(3): p. 635-43.
57. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.* Arterial Hypertension, 2013. **17**(2): p. 69-168.
58. Sun, H., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045.* Diabetes research and clinical practice, 2022. **183**: p. 109119.
59. Organization, W.H., *Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation.* 2011, World Health Organization.
60. Association, A.D., *2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021.* Diabetes care, 2021. **44**(Supplement\_1): p. S15-S33.
61. Hink, U., et al., *Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus.* Circulation research, 2001. **88**(2): p. e14-e22.

62. Tabit, C.E., et al., *Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2010. **11**(1): p. 61-74.
63. Marx, N., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2023.
64. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2017. **135**(10): p. e146-e603.
65. Ding, N., et al., *Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases*. Journal of the American College of Cardiology, 2019. **74**(4): p. 498-507.
66. Pittilo, M., *Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease*. International journal of experimental pathology, 2000. **81**(4): p. 219-230.
67. Dai, X., et al., *Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction*. World journal of cardiology, 2016. **8**(1): p. 1.
68. Butnariu, L.I., et al., *Etiologic Puzzle of Coronary Artery Disease: How Important Is Genetic Component?* Life, 2022. **12**(6): p. 865.
69. Waterbury, T.M., et al., *Non-atherosclerotic causes of acute coronary syndromes*. Nat Rev Cardiol, 2020. **17**(4): p. 229-241.
70. Sagris, M., et al., *Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction*. Cardiovasc Res, 2022. **118**(10): p. 2281-2292.
71. Nikus, K.C. and M.J. Eskola, *Electrocardiogram patterns in acute left main coronary artery occlusion*. Journal of electrocardiology, 2008. **41**(6): p. 626-629.
72. Aslanger, E., et al., *A new electrocardiographic pattern indicating inferior myocardial infarction*. Journal of Electrocardiology, 2020. **61**: p. 41-46.
73. de Winter, R.J., et al., *A new ECG sign of proximal LAD occlusion*. N Engl J Med, 2008. **359**(19): p. 2071-3.
74. Rhinehardt, J., et al., *Electrocardiographic manifestations of Wellens' syndrome*. Am J Emerg Med, 2002. **20**(7): p. 638-43.

75. Jacob, R. and M. Khan, *Cardiac Biomarkers: What Is and What Can Be*. Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women WINCARS. **03**.
76. Bajaj, A., et al., *Acute complications of myocardial infarction in the current era: diagnosis and management*. Journal of investigative medicine, 2015. **63**(7): p. 844-855.
77. Damluji, A.A., et al., *Mechanical complications of acute myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2021. **144**(2): p. e16-e35.
78. Knuuti, J., 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, 2019. **41**(3): p. 407-477.
79. Daly, C.A., et al., *Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study*. Bmj, 2006. **332**(7536): p. 262-267.
80. Critchley, J.A. and S. Capewell, *Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review*. Jama, 2003. **290**(1): p. 86-97.
81. Khan, S.S., et al., *Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity*. JAMA cardiology, 2018. **3**(4): p. 280-287.
82. Bruning, R.S. and M. Sturek, *Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients*. Progress in cardiovascular diseases, 2015. **57**(5): p. 443-453.
83. Ormel, J., et al., *Mental disorders among persons with heart disease—results from World Mental Health surveys*. General hospital psychiatry, 2007. **29**(4): p. 325-334.
84. Richards, S.H., et al., *Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis*. European journal of preventive cardiology, 2018. **25**(3): p. 247-259.

85. Brook, R.D., D.E. Newby, and S. Rajagopalan, *Air pollution and cardiometabolic disease: an update and call for clinical trials*. American journal of hypertension, 2018. **31**(1): p. 1-10.
86. Münzel, T., et al., *Environmental Noise and the Cardiovascular System*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(6): p. 688-697.
87. Bispo, G.S., J. de Lima Lopes, and A.L. de Barros, *Cardiovascular changes resulting from sexual activity and sexual dysfunction after myocardial infarction: integrative review*. Journal of Clinical Nursing, 2013. **22**(23-24): p. 3522-3531.
88. Awtry, E.H. and J. Loscalzo, *Aspirin*. Circulation, 2000. **101**(10): p. 1206-1218.
89. Valgimigli, M., et al., *2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. European heart journal, 2018. **39**(3): p. 213-260.
90. Yusuf, S., et al., *Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial*. JAMA: Journal of the American Medical Association, 2006. **295**(13).
91. Dewilde, W.J., et al., *Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial*. The Lancet, 2013. **381**(9872): p. 1107-1115.
92. Van de Werf, F., *Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial*. The Lancet, 1999. **354**(9180): p. 716-722.
93. Chen, Z., et al., *COMMIT collaboration group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2005. **366**(9497): p. 1607-1621.

94. of the Safety, T.A., *Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction*. The Lancet, 2001. **358**(9282): p. 605-613.
95. Wallentin, L., et al., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(11): p. 1045-1057.
96. Savonitto, S., et al., *Comparison of reduced-dose prasugrel and standard-dose clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous revascularization*. Circulation, 2018. **137**(23): p. 2435-2445.
97. Urban, P., et al., *Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk*. European Heart Journal, 2019. **40**(31): p. 2632-2653.
98. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European heart journal, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
99. Held, P.H., S. Yusuf, and C.D. Furberg, *Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview*. British Medical Journal, 1989. **299**(6709): p. 1187-1192.
100. Group, I.-C., *ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction*. Lancet, 1995. **345**: p. 669.
101. Knuuti, J., 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): p. 407-477.

102. McMurray, J.J., et al., *Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction*. New England Journal of Medicine, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.
103. von Lewinski, D., et al., *Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial*. European heart journal, 2022. **43**(41): p. 4421-4432.
104. Kristensen, S.L., et al., *Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials*. The lancet Diabetes & endocrinology, 2019. **7**(10): p. 776-785.
105. Navarese, E.P., et al., *Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis*. Jama, 2018. **319**(15): p. 1566-1579.
106. Mach, F., et al., *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)*. European Heart Journal, 2019. **41**(1): p. 111-188.
107. Taylor, F., et al., *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
108. Ramkumar, S., A. Raghunath, and S. Raghunath, *Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects*. Acta Cardiol Sin, 2016. **32**(6): p. 631-639.
109. Lim, S.Y., *Role of statins in coronary artery disease*. Chonnam medical journal, 2013. **49**(1): p. 1-6.
110. Law, M. and A.R. Rudnicka, *Statin Safety: A Systematic Review*. The American Journal of Cardiology, 2006. **97**(8, Supplement 1): p. S52-S60.
111. Wang, C.-Y., P.-Y. Liu, and J.K. Liao, *Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results*. Trends in Molecular Medicine, 2008. **14**(1): p. 37-44.
112. Lai, K.C., et al., *Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(26): p. 2033-2038.

113. Bhatt, D.L., et al., *Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(20): p. 1909-1917.
114. Opstal, T.S., et al., *Colchicine in patients with chronic coronary disease in relation to prior acute coronary syndrome*. Journal of the American College of Cardiology, 2021. **78**(9): p. 859-866.
115. Manson, J.E., et al., *Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(6): p. 523-534.
116. Huynh, T., et al., *Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies*. Circulation, 2009. **119**(24): p. 3101-3109.
117. Cantor, W.J., et al., *Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(26): p. 2705-2718.
118. Neumann, F.-J., et al., *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. European Heart Journal, 2018. **40**(2): p. 87-165.
119. Masana, L., J. Pedro-Botet, and F. Civeira, *IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"?* Atherosclerosis, 2015. **240**(1): p. 161-162.
120. Rosenson, R.S., et al., *The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability*. Cardiovasc Drugs Ther, 2017. **31**(2): p. 179-186.
121. Anitschkow, N., *Über die veränderungen der kaninchenaorta bei experimenteller cholesterinsteatase*. Beitr. Pathol. Anat., 1913. **56**: p. 379-404.
122. Osterberg, L. and T. Blaschke, *Adherence to Medication*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(5): p. 487-497.
123. Baigent, C., et al., *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials*. The Lancet, 2010. **376**(9753): p. 1670-1681.
124. Catapano, A.L., et al., *2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias*. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal), 2016. **74**(11): p. 1234-1318.

125. Li, Y.-H., et al., *2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients*. Journal of the Formosan Medical Association, 2017. **116**(4): p. 217-248.
126. Schooling, C.M., et al., *The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. BMC medicine, 2013. **11**(1): p. 1-9.
127. Burnier, M., et al., *Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2015. **30**(1): p. 39-44.
128. Bailie, G.R., et al., *Patterns of medication use in the RRI-CKD study: focus on medications with cardiovascular effects*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2005. **20**(6): p. 1110-1115.
129. Chiu, Y.-W., et al., *Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients*. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN, 2009. **4**(6): p. 1089.
130. Thilly, N., et al., *Chronic kidney disease: appropriateness of therapeutic management and associated factors in the AVENIR study*. Journal of evaluation in clinical practice, 2009. **15**(1): p. 121-128.
131. Ofori-Asenso, R., et al., *Adherence and persistence among statin users aged 65 years and over: a systematic review and meta-analysis*. The Journals of Gerontology: Series A, 2018. **73**(6): p. 813-819.
132. Pedersen, T.R., *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Atherosclerosis Supplements, 2004. **5**(3): p. 81-87.
133. Warren, J.R., et al., *Factors influencing adherence in long-term use of statins*. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2013. **22**(12): p. 1298-1307.
134. Mann, D.M., et al., *Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis*. Annals of Pharmacotherapy, 2010. **44**(9): p. 1410-1421.
135. Ye, X., et al., *Association between copayment and adherence to statin treatment initiated after coronary heart disease hospitalization: a longitudinal, retrospective, cohort study*. Clinical therapeutics, 2007. **29**(12): p. 2748-2757.
136. Goldstein, K.M., et al., *Statin adherence: does gender matter?* Current atherosclerosis reports, 2016. **18**: p. 1-9.

137. Lewey, J., et al., *Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis*. American heart journal, 2013. **165**(5): p. 665-678. e1.
138. Karalis, D.G., et al., *Gender differences in side effects and attitudes regarding statin use in the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) study*. Journal of clinical lipidology, 2016. **10**(4): p. 833-841.
139. Rasmussen, J.N., et al., *Use of statins and beta-blockers after acute myocardial infarction according to income and education*. Journal of Epidemiology & Community Health, 2007. **61**(12): p. 1091-1097.
140. Pittman, D.G., et al., *Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations*. The American journal of cardiology, 2011. **107**(11): p. 1662-1666.
141. Hope, H.F., et al., *Systematic review of the predictors of statin adherence for the primary prevention of cardiovascular disease*. PLoS One, 2019. **14**(1): p. e0201196.
142. Aygun, S., et al., *Assessment of statin adherence in patients who underwent percutaneous coronary intervention*. Atherosclerosis, 2022. **355**: p. 97-98.
143. Adhyaru, B.B. and T.A. Jacobson, *Safety and efficacy of statin therapy*. Nature Reviews Cardiology, 2018. **15**(12): p. 757-769.
144. Byrne, R.A., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2023. **44**(38): p. 3720-3826.
145. Cannon, C.P., et al., *Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(25): p. 2387-2397.
146. Al-Foraih, M. and S. Somerset, *Factors affecting adherence to statins in hypercholesterolemic Kuwaiti patients: a cross-sectional study*. Medical Principles and Practice, 2017. **26**(1): p. 35-40.
147. Halava, H., et al., *Lifestyle factors as predictors of nonadherence to statin therapy among patients with and without cardiovascular comorbidities*. Cmaj, 2014. **186**(12): p. E449-E456.

148. Caslake, et al., *The effect of smoking on post-heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein and lecithin: cholesterol acyl transferase activities in human plasma*. European journal of clinical investigation, 1998. **28**(7): p. 584-591.
149. Harats, D., et al., *Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages*. Atherosclerosis, 1989. **79**(2-3): p. 245-252.
150. Hill, J.A., et al., *Medical misinformation: vet the message!* 2019, Am Heart Assoc. p. 571-572.
151. Mann, D.M., et al., *Predictors of adherence to statins for primary prevention*. Cardiovascular Drugs and Therapy, 2007. **21**: p. 311-316.
152. Kocas, C., et al., *Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy—the other side of the coin: medication adherence*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2013. **38**(6): p. 476-479.
153. Kulik, A., et al., *Adherence to statin therapy in elderly patients after hospitalization for coronary revascularization*. Am J Cardiol, 2011. **107**(10): p. 1409-14.
154. Cooney, M.-T., et al., *Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies*. European Journal of Preventive Cardiology, 2009. **16**(5): p. 541-549.
155. Blackburn, D.F., et al., *Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy*. Pharmacotherapy: the journal of human pharmacology and drug therapy, 2005. **25**(8): p. 1035-1043.
156. Chen, S.-t., et al., *Long-term statin adherence in patients after hospital discharge for new onset of atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study of real world prescriptions in Taiwan*. BMC Cardiovascular Disorders, 2019. **19**(1): p. 1-13.
157. Cohen, S.M. and M. Kataoka-Yahiro, *Provider adherence to clinical guidelines related to lipid-lowering medications*. Mil Med, 2010. **175**(2): p. 122-6.

158. Weart, C.W. and R.J. Hogan, *Event reduction: revisiting why we treat with statins and harnessing current evidence towards optimal therapy*. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2011. **12**(1): p. 99-117.
159. Gibson, T.B., et al., *Impact of statin copayments on adherence and medical care utilization and expenditures*. Am J Manag Care, 2006. **12**(11-19): p. 1088-0224.
160. Ellis, J.J., et al., *Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations: should we target patients with the most to gain?* Journal of general internal medicine, 2004. **19**: p. 638-645.



## 8. EKLER

### EK-1: Etik Kurul Onay Formu



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Şehir Hastanesi  
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**Sayı : E.Kurul -E1-23-3316**

3316-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılması planlanan "Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne Başvuran Koroner Arter Hastalığı Tanısı Almış Hastalarda Statin Uyumu ve İntoleransının Değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

08/03/2023

**Prof. Dr. Hürrem Bodur  
Etik Kurul Başkanı**

---

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat: Etik Kurul EKadhoğlu  
Tel: 0 (312) 552 66 00

**EK-2: Hasta Görüşmesi ve Hastane Sistemi/Medulla Eczane Taraması**

Ad –Soyad:

Arşiv:

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitim durumu:

Sigara (yok/devam/ex smoker) (paket/yıl):

HT:

DM:

KBH:

KAH Tanı zamanı:

KAH Tanı şekli:

PKG/KABG sayısı:

Statin kullanım durumu:

Kullanıyorsa statin türü ve dozu:

Son kontrol tarihi:

Son LDL Düzeyi:

Tedaviyi kestiye sebebi:

Kas ağrısı varsa SAMS-CI skoru:

Reçete sisteminden kontrol sonucu düzenli kullanım kanaati:

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Halide Betül DOĞAN

Doğum tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim bilgileri:

Yabancı Dili: İngilizce

### II- Eğitimi

2020-: Ankara Şehir Hastanesi Aile Hekimliği A.D.

2012-2019: Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

2008-2012: Behice Yazgan Kız Lisesi

### III- Unvanları

2020-2023: Asistan Hekim

2019: Pratisyen Hekim

### IV- Mesleki Deneyimi

2019: Şarkışla Devlet Hastanesi -Pratisyen Hekim

2020-2023: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Aile Hekimliği  
Kliniği-Asistan Hekim