



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SİYAMİ ERSEK GöğüS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİğİ

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİğİ OLAN ST
SEGMENT YKSELTMESİZ MİYOKARD
İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA PERKÜTAN VE
CERRAHİ REVASKÜLARİZASYONUN
KARşILAşTIRILMASI

Dr. Ali Palice

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SİYAMİ ERSEK GöğüS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİğİ

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİğİ OLAN ST
SEGMENT YKSELTMESİZ MİYOKARD
İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA PERKÜTAN VE
CERRAHİ REVASKÜLARİZASYONUN
KARşILAşTIRILMASI

Dr. Ali Palice

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Emre

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu Gazi Mustafa Kemal Atatürk 'ü ve Türkiye'de göğüs kalp damar cerrahisinin kurulmasında ve gelişmesinde büyük emeği olan hastanemizin kurucusu merhum *Prof. Dr. Siyami Ersek'i* saygıyla anıyorum.

Bu çalışmanın planlanmasında ve gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan, büyük bir ilgi ve özveriyle uzmanlık tezimi yürütmeme yardımcı olan, asistanlık hayatım boyunca, bilgi ve deneyimlerini aktaran, bilimsel ve insani yönden her zaman örnek alacağım, nezaketi ile size her zaman değerli olduğunuzu hissettiren tez danışmanım, saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Ayşe Emre' ye*,

Kendisiyle çalışmaktan her zaman kıvanç duyduğum, tezin hazırlık aşamasından son aşamasına kadar her vakit koşulsuz destek veren, asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, sabrını ve iyi niyetini örnek aldığım *Doç. Dr. Baran Karataş' a*,

Kendisinden çok değerli bilgi, beceri ve tecrübeler edindiğim kardiyoloji eğitim sorumlumuz *Prof. Dr. Sait Terzi'ye*,

Hastane yöneticimiz *Prof. Dr.Cevdet Uğur Koçoğulları'na*, kardiyoloji idari sorumlumuz *Doç. Dr. Ahmet İlker Tekkeşin'e ve Doç .Dr, Emrah Bozbeyoğlu' na*

Asistanlık eğitimim boyunca saygı ve sevgi çerçevesi içinde kendilerinden çok şey öğrendiğim, *Prof. Dr. Kemal Yeşilçimen, Prof. Dr. Kadir Gürkan, Prof. Dr. Şennur Ünal Dayı, Prof. Dr. Osman Bolca, Doç. Dr. Neşe Çam, Doç. Dr. Hülya Kaşıkçıoğlu, Doç. Dr. Mehmet Eren, merhum Uz. Dr. Hasan Refi Sunay, Doç. Dr. Nazmiye Özbilgin, Doç. Dr. Tolga Sinan Güvenç, Doç. Dr. Şükrü Akyüz, Doç. Dr. Selçuk Yazıcı, Doç. Dr. Özlem Yıldırımtürk, Doç. Dr. Barış Güngör, Doç. Dr. Can Yücel Karabay, Doç. Dr. Serhan Özcan, Doç. Dr. Göktürk İpek, Doç. Dr. Tolga Onuk, Doç. Dr. Yalçın Velibey, Uzm. Dr. Ali Nazmi Çalık, Uzm, Uzm. Dr. İlhan İlker Avcı, Uzm. Dr. Yiğit Çanga, Uzm. Dr. Mustafa Azmi Sungur, Uzm. Dr. Barış Yaylak, Uz. Dr. Mehmet Erdinç Arıkan, Uz. Dr. Ceyhan Türkkkan, Uz. Dr. Altuğ Ösken, başta olmak üzere tüm kardiyoloji eğitim görevlisi ve uzmanlarına,*

Tezin hazırlanmasında özverili ve disiplinli çalışmaları ile büyük emek ve katkıları olan asistan arkadaşlarım *Dr. Burcu Aggöl, Dr. Elif Gökçen Vatanoglu, Dr.Semih Eren ve Dr. Ahmet Çağdaş Yumurtaş' a,*

Beraber çalıştığım, güzel anılar biriktirdiğim, iyi ve kötü günde yanımda olan başta eşkıdemlerim olan *Dr. Gökem Ayhan, Dr.Yusuf Oflu, Dr. Aylin Arslanhan* olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hasta verilerinin hastane otomasyon sisteminden sistematik olarak bana aktarılmasında büyük gayret gösteren *Ferit Kotan'a,*

Beni yetiştiren, her zaman sevgi ve özveri ile arkamda duran sevgili annem *Saliha Palice'ye,* okul hayatım boyunca desteğini esirgemeyen değerli abim *Yakup Palice'ye,* kendisi aramızda olmasa da sevgisini ve güvenini her zaman hissettiğim merhum babam *Mehmet Palice'ye,*

Asistanlık hayatım ve evlilik hayatım boyunca her zaman yanımda olan, tüm zorlu süreçlerde en büyük destekçim olarak her türlü fedakarlık ve özveriyi sahiplenen, bana karşı anlayış ve sabrını koruyan can yoldaşım, sevgili eşim *Selma Palice'ye,*

Eşimi yetiştiren saygıdeğer annesi *Zeynep Boydaş,* ablası *Pınar Bozkuş* ve kardeşi *Merve Boydaş* olmak üzere eşimin tüm aile fertlerine,

Tez hazırlık ve yazım aşamasında ihmal ettiğim, insan hayatındaki eşsiz sevgiyi bana tattıran sevgili kızım *Deniz Duru Palice* ve oğlum *Mehmet Mirkan Palice'ye*

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. ALİ PALİCE
İSTANBUL, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar	vii
ŞEKİLLER.....	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 KORONER ARTER HASTALIĞI	2
2.2 KORONER ARTER HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ	2
2.3 KORONER ARTER HASTALIĞININ KLİNİK ÇEŞİTLERİ	4
2.3.1 Anjina Pektoris	4
2.3.1.1 Stabil anjina pektoris:.....	4
2.3.1.1.1 Stabil anjina pektoris derecelendirmesi:	5
2.3.1.2 Prinzmetal anjina:.....	5
2.3.2 Akut Koroner Sendrom.....	5
2.3.2.1 Miyokard infarktüsü tanımı ve tanısı:	6
2.3.2.2 Miyokard infarktüsü sınıflaması:	6
2.4 AKUT KORONER SENDROMLARIN KLİNİK ÇEŞİTLERİ	9
2.4.1 ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI)	9
2.4.2 ST Segment Yükselmez Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)	11
2.4.3 Unstabil Anjina Pektoris (USAP).....	11
2.5 ST SEGMENT YÜKSELMEZ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ (NSTEMI)	12
2.5.1 ST Segment Yükselmez Miyokard İnfarktüsü Patofizyolojisi ve Ateroskleroz.....	12
2.5.1.1 Ateroskleroz ve aterosklerotik lezyon:.....	13
2.5.1.2 Patofizyoloji:	15
2.5.2 ST Yükselmez Miyokard İnfarktüsünde Risk Faktörleri	17

2.5.2.1 Yaş ve cinsiyet:	18
2.5.2.2 Aile hikayesi:	18
2.5.2.3 Sigara:	18
2.5.2.4 Hipertansiyon:	19
2.5.2.5 Diabetes mellitus:	19
2.5.2.6 Dislipidemi:	19
2.5.2.7 Metabolik sendrom:	20
2.5.2.8 Kronik böbrek yetersizliği:	20
2.5.2.9 Diğer risk faktörleri:	20
2.5.3 ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsünde Semptom ve Fizik Muayene.....	21
2.5.3.1 Semptom:	21
2.5.3.2 Fizik muayene:	21
2.5.3.3 Elektrokardiyografi (EKG):	21
2.5.3.4 Biyokimyasal belirteçler:	22
2.5.3.4.1 CK-MB:	22
2.5.3.4.2 Troponin:	22
2.5.3.4.3 Copeptin:	24
2.5.4 Tanı Koyma ve Dışlama Algoritmaları	24
2.5.5 Girişimsel Olmayan Görüntüleme Yöntemleri.....	25
2.5.5.1 Fonksiyonel değerlendirme:	25
2.5.5.2 Anatmik değerlendirme.....	26
2.5.6 Ayrıcı Tanı.....	27
2.5.7 Risk Değerlendirmesi	28
2.5.7.1 Klinik bulgular, EKG ve biyolojik belirteçlerle risk değerlendirme:	28
2.5.7.2 Risk değerlendirmesinde kullanılan skorlar:	29
2.5.7.2.1 Killip sınıflaması:	29
2.5.7.2.2 Miyokard infarktüsünde tromboliz skoru (TIMI):	30
2.5.7.2.3 GRACE risk skorlaması:	30
2.5.7.2.4 Kanama riski değerlendirme:	31
2.5.8 Kardiyak Monitorizasyon	32

2.5.9 ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsünde Medikal Tedavi.....	33
2.5.9.2 Antiagregan tedavi	35
2.5.9.2.1 Aspirin (ASA):.....	35
2.5.9.2.2 P2Y12 inhibitörleri:	36
2.5.9.2.3. Glikoprotein 2b/3a inhibitörleri:	37
2.5.9.2.4 Antiagregan tedavinin süresi ve kesilmesi:	38
2.5.9.3 Antikoagulan tedavi:	40
2.5.9.4 Antiagregan ve antikoagulan tedavi protokolleri:.....	41
2.5.9.5 Diğer ilaçlar:.....	42
2.5.10 Koroner Anjiyografi ve İnvaziv Revaskülarizasyon Tedavi.....	43
2.5.10.1 Koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon.	43
2.5.10.2 Koroner anjiyografi komplikasyonları:	44
2.5.10.3 Girişimsel tedavinin zamanlaması:	46
2.5.10.4 Perkütan koroner girişim:.....	46
2.5.10.5 Koroner arter by-pass greft cerrahisi (ACBG):.....	47
2.5.11 İnfark Sonrası Risk Değerlendirmesi ve Prognoz.....	47
2.6 KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ İLE KARDİOVASKÜLER SİSTEM İLİŞKİSİ.....	48
2.6.1 Kronik Böbrek Yetersizliği Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	50
2.6.2 Kontrastla İndüklenen Nefropati (KİN) ve Mehran Risk Skorlaması ...	52
2.7 KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ VE İSKEMİK KALP HASTALIĞI..	54
2.7.1 İskemik Kalp Hastalığı ve Böbrek Yetersizliği	54
2.7.2 Konjestif Kalp Yetersizliği ve Böbrek Yetersizliği	56
2.7.3 Valvüler Kapak Hastalıkları ve Böbrek Yetersizliği	56
2.7.4 Renal Disfonksiyonu Olan İskemik Kalp Hastalığında Kötü Sonlanımın Sebepleri	57
2.7.5 Kronik Böbrek Yetersizliği Hastalarında Koroner Arter Bypass Graft Cerrahisi İle Perkutan Koroner Girişim Karşılaştırılması	58
3. MATERYAL VE METOD	60
4. BULGULAR	62
5. TARTIŞMA	68

6. SONUÇ	71
7. KAYNAKÇA.....	72



TABLÖLAR

Tablo 1:	Sgarbossa Kriterleri.....	10
Tablo 2:	Miyokard İnfarktüsünün Ateroskleroz Dışı Nedenleri.....	16
Tablo 3:	Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	18
Tablo 4:	Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	20
Tablo 5:	AKS Dışında Troponin Yüksekliğinin Olası Nedenleri.....	24
Tablo 6:	ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsünü Taklit Eden Hastalıklar	28
Tablo 7:	Killip Sınıflaması ve Mortalite Oranları	29
Tablo 8:	TIMI Risk Skoruna Göre Sonlanım Oranları	30
Tablo 9:	GRACE Risk Skoruna Göre Mortalite Oranı.....	31
Tablo 10:	NSTEMI Erken Dönemde Anti-İskemik Tedavi İçin Avrupa Kardiyoloji Derneği Önerileri	35
Tablo 12:	Gp 2b/3a Doz Düzenlemesi.....	38
Tablo 13:	NSTEMI’de Antitrombosit Tedavi Önerileri.....	39
Tablo 14:	TIMI Perfüzyon Sınıflaması.....	44
Tablo 15:	Koroner Anjiyografi Komplikasyonları	45
Tablo 16:	Koroner Anjiyografinin Rölatif Kontraendikasyonları	45
Tablo 17:	NSTEMI’de Girişimsel Tedavi İçin Zamanlama Stratejisi.....	46
Tablo 18:	Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Ölüm Oranları	49
Tablo 19:	Mehran Risk Skoru Sistemi.....	53
Tablo 20:	Çalışma Hastalarının Temel Özellikleri, Tedavisi Stratejileri ve Sonuçları.....	63

ŞEKİLLER

Şekil 1:	Tip 2 Miyokard İnfarktüsü	7
Şekil 2:	Akut Koroner Sendrom Tanı Algoritması.....	11
Şekil 3:	Aterosklerotik Plak Oluşum Süreci.....	13
Şekil 4:	Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz	15
Şekil 5:	Miyokard Nekrozunu Gösteren Belirteçler	23
Şekil 6:	Akut Koroner Sendromda 0-3. Saat Algoritması	25
Şekil 7:	Koroner Arter Anatomisi	27
Şekil 8:	CRUSADE Kanama Skoruna Göre Kanama Riski Olasığ	32
Şekil 9:	Antitrombotik İlaçlarla Tedavinin Hedefleri.....	37
Şekil 10:	Kalp ve Böbrek Arasında Nörohüморal Bağlantı Sistemleri.....	50
Şekil 11:	Kontras Madde Nefropatisi Patofizyolojisi.....	52
Şekil 12:	Kronik Böbrek Hastalığının Patobiyolojisi ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	54
Şekil 13:	Taburculuk Sonrası Takipte Toplam Hasta Grubunda MACE' siz Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi	65
Şekil 14:	Taburculuk Sonrası Takipte Hafif KBY (eGFR = 45-60 ml/dk/1.73 m ²) Olan Hasta Grubunda MACE' siz Sağkalımı Gösteren Kaplan- Meier Sağkalım Eğrisi.....	66
Şekil 15:	Taburculuk Sonrası Takipte Orta-İleri KBY (eGFR < 45 ml/dk/1.73 m ²) Olan Hasta Grubunda MACE' siz Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi	66
Şekil 16:	Revaskülarizasyon Tipinin (PKG:0, ACBG:1 ile kodlandı) Taburculuk Sonrası Takipte Cox Regresyon Analizi Modellerinde Mace Üzerine Etkisi (yaş, cinsiyet, KAH, DM, KBY ve killip >2 için düzeltilme yapıldıktan sonra)	67

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACBG	: Koroner arter bypass greftleme
ACEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ACT	: Aktive pıhtılaşma zamanı
ADP	: Adenozin difosfat
AF	: Atrial fibrilasyon
AHA	: Amerikan Kardiyoloji Cemiyet
AKS	: Akut koroner sendrom
AMİ	: Akut miyokard infarktüsü
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokörü
ASA	: Asetil salisilik asit
AST	: Aspartat aminotransferaz
AVP	: Antidiüretik hormon
BB	: Beta blokör
BMS	: Metal kaplı stent
BNP	: Beyin natriüretik peptid
BTA	: Bilgisayarlı tomografik anjiyografi
CK	: Kreatin kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz Miyokardiyal Band
CMRI	: Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme
COX-1	: Siklooksijenaz – 1
CRP	: C-reaktif protein
CTn	: Kardiyak troponin
Cx	: Sirkumfleks koroner arter
DES	: İlaç kaplı stent
DM	: Diabetes mellitus
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu

eGFR	: Tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
FFR	: Fraksiyonel akım rezervi
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GİS	: Gastrointestinal sistem
Gp	: Glikoprotein
GRACE	: Global akut koroner sendrom kaydı
HDL	: Yüksek yoğunluklu protein
HİT	: Heparin ilişkili trombositopeni
HL	: Hiperlipidemi
hsCRP	: Duyarlılığı yüksek C-reaktif protein
Hs-cTn	: Duyarlılığı yüksek kardiyak troponin
HT	: Hipertansiyon
İABP	: İntraaortik balon pompası
İV	: İntravenöz
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetersizliği
KİN	: Kontrastla indüklenen nefropati
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
KKY	: Konjesitfkalp yetersizliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LAD	: Sol ön inen arter
LBBB	: Sol dal bloğu
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LV	: Sol ventrikül
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
MACE	: Major advers kardiyak olay
MET	: Metabolik eşdeğer

MI	: Miyokard infarktüsü
NOAK	: Yeni nesil oral antikoagölan
NSTEMI	: ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü
NT-proBNP	: N-terminal ön-beyin natriüretik peptid
PKG	: Perkütan koroner girişim
RCA	: Sağ koroner arter
RV	: Sağ ventrikül
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliği
STEMI	: ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü
TG	: Trigliserid
TIMI	: Miyokard infarktüsünde tromboliz
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
UFH	: Standart heparin
USAP	: Kararsız Anjina

ÖZET

Giriş: ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsünde (NSTEMI), kronik böbrek yetersizliğinin (KBY) advers kardiyak olay gelişimi riski ile ilişkisi ortaya konmuş olmakla birlikte; bu hasta grubunun kardiyovasküler risk faktörleri ve komorbid yük bakımından yüksek risk taşıması, klinik uygulamada daha az sıklıkta revaskülarizasyon tedavisi almasına yol açmaktadır. Çalışmamızda NSTEMI’ünde, KBY saptanan hastalarda perkütan ve cerrahi revaskülarizasyonun uzun dönem takip sonuçları üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya NSTEMI ve KBY tanısı almış ve çok damar hastalığı için girişimsel tedavi (perkütan koroner girişim veya koroner bypass cerrahi) uygulanan ardışık 150 hasta (ort yaş 67.2 ± 8.4 yıl, % 65.3 erkek) dahil edildi. Hastalar perkütan koroner girişim ve koroner bypass cerrahi uygulananlar olarak iki gruba ayrıldı. Hafif ve orta-ileri KBY için de alt grup analizi yapıldı. Takip süresi median 517 gün olurken, majör advers kardiyak olay (MACE); mortalite, MI ve iskemiye bağlı revaskülarizasyon olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada 68 hastaya PKG (%45.3), 82 hastaya ACBG (%54.7) uygulandığı saptandı. Hastane içi yatış süresinin ACBG uygulanan hastalarda anlamlı olarak uzamış olduğu görüldü ($p<0.01$). Hastane içi takipte; akut böbrek yetersizliği gelişme riski PKG grubunda artmış bulundu ($p=0.04$). Mortalite ($p=0.03$) ve majör kanama ($p<0.01$) ise ACBG grubunda daha fazla oranda saptandı. Uzun dönem MACE-olmaksızın sürvi oranı, perkütan ve cerrahi revaskülarizasyon gruplarında benzer bulundu (log rank $p=0.958$). Hastalar, hafif (log rank $p=0.303$) ve orta-ileri KBY (log rank $p=0.413$) olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde de MACE-olmaksızın sağkalım bakımından farklılık izlenmedi. Hastane dışı uzun dönem takip sonuçlarında, MACE, mortalite ve MI gelişimi, her iki grupta da benzer bulunurken, perkütan koroner girişim uygulanan KBY hastalarında iskemiye bağlı revaskülarizasyon ($p=0.02$) daha sık görüldü. Cox regresyon analizi modellerinde; yaş, cinsiyet, KAH öyküsü, diyabet ve Killip >2 için düzeltilme yapıldıktan sonra; perkütan ve cerrahi revaskülarizasyon ile MACE (Hazards Oranı (HR), $HR=0.98$,

%95 CI 0.48-2.00, p=0.96) gelişimi benzer saptandı. Hastalar, hafif KBY (HR=1.51 %95 CI 0.57-3.99, p=0.40) ve orta-ciddi KBY (HR=0.51, %95 CI 0.13-2.06, p=0.35) olarak ayrı ayrı incelendiğinde de PKG ve ACBG'nin, MACE bakımından birbirine üstünlük sağlamadığı görüldü.

Sonuç: NSTEMI + KBY + çok damar hastalarında uzun dönem majör advers kardiyak olaysız sağkalım bakımından, perkütan ve cerrahi revaskülarizasyon sonuçları benzer bulunmuş; hastalar hafif ve orta-ileri KBY olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde de farklılık izlenmediği görülmüştür. Kümülatif MACE için; yaş, cinsiyet, KAH öyküsü, diyabet ve Killip >2 için düzeltilme yapıldıktan sonra, gerek toplam hasta grubunda, gerekse hastalar hafif ve orta-ileri KBY olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde; perkütan koroner girişim ve koroner bypass cerrahi klinik takip sonuçları benzer saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü, kronik böbrek yetersizliği, perkütan koroner girişim, koroner bypass cerrahi

ABSTRACT

Background: Previous studies have shown the relation between chronic kidney disease (CKD) and increased risk of adverse cardiac events (MACE) in non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI); however, revascularization therapy is less frequently used in daily clinical practice due to a higher extent of cardiovascular risk factors and comorbidities in this high risk patient group. We investigated the impact of percutaneous and surgical revascularization on long-term clinical outcomes in patients with NSTEMI and CKD.

Methods: A total of 150 consecutive patients (mean age 67.2 ± 8.4 y1, % 65.3 male) with a diagnosis of NSTEMI, CKD and multivessel disease who underwent revascularization therapy (percutaneous or surgical) were enrolled in the study. Patients were divided into two groups according to the mode of revascularization. Subgroup analysis was also performed for mild and moderate-severe CKD. Follow-up data at a median of 517 days post discharge were available. Major adverse cardiac events (MACE) were defined as death, myocardial infarction and ischemia driven revascularization.

Results: In our study, 68 patients (45.3%) had percutaneous and 82 patients (54.7%) had surgical revascularization. Length of hospital stay was longer in the surgical group ($p < 0.01$). During the hospitalization period, acute kidney failure was more frequent in the percutaneous group ($p = 0.04$). Mortality ($p = 0.03$) and major bleeding ($p < 0.01$) were more in the surgical group. Follow-up data at a median of 517 days post discharge showed that MACE-free survival was similar between the two groups (log rank $p = 0.958$). Subgroup analysis for mild and moderate-severe CKD showed similar findings (log rank $p = 0.303$, log rank $p = 0.413$, respectively). Long-term outcomes revealed that MACE, mortality and MI occurred similarly in two groups, while ischemia-driven revascularization was more frequent in percutaneous revascularization group ($p = 0.02$). After adjustment for age, sex, prior CAD, diabetes and Killip > 2 in Cox regression models, the association of revascularization mode with the cumulative incidence of MACE was similar (Hazards Ratio (HR),

HR=0.98, 95% CI 0.48-2.00, p=0.96). Subgroup analysis for mild CKD (HR=1.51 95% CI 0.57-3.99, p=0.40) and moderate-severe CKD (HR=0.51, 95 (%)CI 0.13-2.06, p=0.35) also showed no significance with regard to the mode of revascularization.

Conclusion: In patients with NSTEMI + CKD + multivessel coronary disease; long-term MACE-free survival was similar between the percutaneous and surgical revascularization groups. Subgroup analysis for mild and moderate-severe CKD patients also showed similar findings for both revascularization modes. After adjustment for age, sex, prior CAD, diabetes and Killip>2, the association of revascularization mode with the cumulative incidence of MACE was similar in total study patients and mild and moderate-severe patient groups.

Keywords: non-ST elevation myocardial elevation, chronic kidney disease, percutaneous coronary intervention, coronary bypass surgery

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut koroner sendrom hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğu yaklaşık %40 oranında görülmekte olup; kronik böbrek yetersizliği (KBY) ise mortaliteyi iki kat arttırmaktadır (1,2). AKS tanısı konmuş KBY hastalarında, kılavuzlarda yer alan gerek medikal gerekse revaskülarizasyon önerilerinin, günlük klinik uygulamalarda daha az sıklıkta kullanılması nedeniyle, bu hasta grubunda morbidite ve mortalite oranlarının arttığı gösterilmiştir (3,4). Murray ve ark, 2001-2012 yılları arasında 3,654,586 NSTEMI tanısıyla yatış verilmiş hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında, KBY'li hastalara daha az olasılıkla girişimsel yaklaşım (koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişim) uygulandığını göstermişlerdir (5). Aynı çalışmada, KBY hastane-içi mortalite ve akut böbrek hasarı ile ilişkili bulunmuş ve perkütan koroner girişimin KBY'li hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Her ne kadar ISCHEMIA-CKD çalışması ile (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches-Chronic Kidney Disease), stabil iskemik kalp hastalığı olan, noninvaziv görüntülemeye orta-ciddi iskemi saptanan ve ileri KBY tanısı bulunan hastalarda, rutin girişimsel yaklaşımın mortalite ve miyokard infarktüsünü azaltmadığı gösterilmiş olsa da, bu bulguların akut koroner sendromlu hastalar için ne ölçüde geçerli olduğu çalışmaya katılan araştırmacılar tarafından sorgulanmaktadır (6). Çalışmamızda NSTEMI'ünde, KBY saptanan hastalarda perkütan ve cerrahi revaskülarizasyonun uzun dönem takip sonuçları üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KORONER ARTER HASTALIĞI

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre kardiyovasküler hastalıklar (KVH) kalp ve kan damarlarının bir bozukluğu olup; koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, romatizmal kalp hastalığı, doğuştan kalp hastalığı, derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi kapsamaktadır (7). Kalp krizi ve felçler genellikle akut olaylar olup kalbe ve beyne kan akımını sağlayan damarlardaki ani tıkanıklıktan kaynaklanmaktadır (7).

Koroner arter hastalığı (KAH) kalbi besleyen koroner arterleri etkileyen tüm patolojileri kapsamaktadır. Akut Koroner Sendrom (AKS) ise herhangi bir koroner arterdeki kan akımının ani bozulmasıyla o damarın beslediği miyokard bölgesinde gelişen iskeminin neden olduğu klinik bir tablodur (8).

2.2 KORONER ARTER HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ

Kardiyovasküler hastalıklar tüm gelişen modern tedavilere rağmen dünyada en sık ölüm sebebi olmaya devam etmektedir. DSÖ'nün verilerine göre 2015 yılında yaklaşık 17.7 milyon kişi KVH nedeniyle ölmüş olup tüm ölümlerin %31.1' ini oluşturmaktadır. Bu ölümlerin 7.4 milyonu koroner kalp hastalığı, 6.7 milyonu da inmeden kaynaklanmaktadır (9).

Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi gelişmekte olan ülkelerde de başlıca ölüm sebebi KVH'dir. Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki insanlar KVH risk faktörleri ile daha çok karşı karşıya gelmekte ve bu insanların gelişmiş ülkelerdeki insanlara kıyasla önleyici ve tedavi edici çabalara erişim olanakları daha azdır. KAH ve inme dünyanın her yerinde başlıca ölüm nedenleri olmalarına rağmen tütün kullanımı, sağlıksız diyet ve fiziksel aktivite azlığı başlıca risk faktörleri kontrol edilerek erken yaştaki ölümlerin %80 den fazlası önlenebilir (9). KAH dünyada ve ülkemizde en sık ölüm sebebi olan bir sağlık sorunu olmasının yanısıra getirdiği ciddi ekonomik yük ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemesiyle önemli bir sosyal sorundur (10).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 650.000 kişni yeni akut koroner arter hastası, yaklaşık 300.000 kişinin ise tekrarlayan akut koroner arter hastası olacağı tahmin edilmektedir(11). Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA)'nin 2017 Kalp Hastalığı ve İnme İstatikleri Raporuna göre ABD 'de 20 yaş ve üstü erişkinlerde % 55'nin erkeklerin oluşturduğu 16,5 milyon KAH hastası olduğu belirtiliyor. KAH prevalansının hem erkek hem kadınlarda yaşla birlikte arttığı bildirilmektedir(9). DSÖ verilerine göre KAH'ye bağlı ölümlerin önümüzdeki 20 yılda kadınlarda % 120, erkeklerde % 137 artacağı tahmin edilmektedir (12).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'nun ölüm verileri toplam ölümlerin içinde kalp hastalıkları payının gittikçe artma eğiliminde olduğunu göstermektedir (13). Kalp hastalıkları 1989'da yüzde 40, 1993'te yüzde 45, 2009'da yüzde 40 ve 2013'te yüzde 39,6, 2014 yılında yüzde 40,4, ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır (14). Dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin yüzde 39,6'sı iskemik kalp hastalığı, yüzde 24,7'si serebrovasküler hastalık, yüzde 18,8'i diğer kalp hastalığı ve yüzde 11,6'sı hipertansif hastalıklardan kaynaklanmıştır. Ölüm nedenleri yaş grupları itibariyle incelendiğinde dolaşım sistemi hastalıklarının en fazla 75-84 yaş grubunda görülmüştür (15).

Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının verilerine göre ülkemizde yılda yaklaşık 420.000 koroner olay meydana gelmektedir (14) Bunların 120.000'i KAH'ı bulunan hastalarda akut olayların tekrarı, 180.000'yeni AKS, 120 bini sessiz olay ve yeni kronik KAH şeklindedir (14). AKS ye bağlı gelişen yaklaşık 95.000 ölüm yıllık % 32 mortaliteye karşılık gelmektedir (14).

Gelişmiş farmakolojik tedavi ve kateter bazlı girişimsel tedavilerle birlikte son 30 yılda KAH' a bağlı mortalitede düşüş göstermiştir. Ancak tüm modern tedavilere rağmen yaşam süresinin uzaması, diabetes mellitus ve obezite insidansının giderek artış göstermesi aterosklerotik KAH insidansının gelecekte daha artacağını düşündürmektedir (11).

2011 yılında yapılan Türkiye'de Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışmasında Türkiye' de erkeklerin % 6,4'ü, kadınların ise % 9,8'inde öykü veya

Rose anketine göre tanımlanan anjina pektoris saptanmıştır (14). Akut miyokard infarktüsü (AMİ) öyküsü erkeklerde % 2,3; kadınlarda % 1,1'dir. Beyana dayalı doktor tarafından tanı konulmuş KAH sıklığı erkeklerde % 3,8; kadınlarda % 2,3'tür. Erkeklerde Batı Anadolu bölgesi (Ankara, Konya) % 7,5 ile KAH sıklığının en yüksek olduğu bölgedir. Kadınlarda ise Batı Karadeniz (Zonguldak, Kastamonu, Samsun) ve Orta Anadolu (Kırıkkale, Kayseri) KAH sıklığının en yüksek olduğu bölgedir (16).

2.3 KORONER ARTER HASTALIĞININ KLİNİK ÇEŞİTLERİ

KAH; klinik olarak stabil koroner arter hastalığı, kararlı anjina veya kalp yetersizliği şeklinde görülebileceği gibi akut alevlenme ve ilerleme gösterip bazı hastalarda ilk klinik bulgu olarak AKS şeklinde karşımıza çıkabilir. AKS; KAH' nın yaygın bir sonucu olup mortalitenin de temel sebebini oluşturur (17).

2.3.1 Anjina Pectoris

Anjina pektoris KAH varlığında göğüs ağrısı veya göğüsteki rahatsızlık hissini tarif eder. Anjina pektoris karakter olarak retrosternal veya substernal bölgede görülen, boyuna, omuza, alt çene dişlere, kol ve dirseğe, sırt ve interskapuler bölgeye yayılım gösterebilen; nitratlarla kısmen veya tamamen geçebilen baskı, sıkışma veya yanma şeklindedir. Anjina pektoris tipik bulgular dışında sırt ağrısı, epigastrik bölgede yanma veya epigastrik yanma şeklinde de olabilir.

Anjina pektoris stabil (kararlı), unstabil (kararsız) ve Prinzmetal anjina pektoris olmak üzere 3 gruba ayrılır. Unstabil anjina pektoris (USAP) aynı zamanda bir AKS klinik tablosudur.

2.3.1.1 Stabil anjina pektoris: Anjinanın sıklığı, şiddeti ve süresinde önemli değişiklik olmaksızın haftalarca aynı karakterde ortaya çıkması durumunda stabil (kararlı) anjina olarak adlandırılır. Özellikle fiziksel aktivite gibi miyokardın oksijen gereksinimini arttıran durumlarda ortaya çıkar. 5-15 dakika sürebilir. Egzersizle oluşan ağrı istirahatle 1-3 dakikada genellikle sonlanır. Ağır egzersiz veya stres kaynaklı oluşmuş ise istirahatte sonlanması daha uzun sürebilir. İstirahat halinde

EKG değişikliği beklenmez; ancak ağrısının başlangıç evresinde non spesifik EKG değişikliği gözlenebilir (18)

2.3.1.1.1 Stabil anjina pektoris derecelendirmesi: Stabil anjina pektoris şiddetine göre derecelendirilebilir. Bu derecelendirme anjinaya sebep olan hastalığın şiddeti, yaygınlığı, prognozu ve tedaviye yanıtı değerlendirmek açısından faydalıdır. Günümüz pratiğinde en sık kullanılan sınıflama Kanada Kardiyovasküler Derneği'nin yaptığı sınıflamadır (18). Bu sınıflamaya göre kararlı anjina derecesine göre 4'e ayrılır:

Sınıf 1: Olağan aktivite anjinaya neden olmaz. Sadece ağır fiziksel aktivite ya da hızlı veya uzun süreli zorlamayla anjina oluşur.

Sınıf 2: Olağan aktivitede hafif kısıtlanma şeklinde tanımlanır. Hızlı yürüme, merdiven çıkma, yokuş yukarı veya yemeklerden sonraki yürümelerde; soğuk havada ve stres altında anjina gelişir.

Sınıf 3: Olağan aktivitede belirgin kısıtlanma şeklinde tanımlanır. Normal koşullarda bir kat merdiven çıkma veya düz yolda normal hızda yürürken anjina olur.

Sınıf 4: İstirahatte oluşan anjina şeklinde tanımlanır (18).

2.3.1.2 Prinzmental anjina: Vazospastik anjina da denilen prinzmental anjina koroner arterlerdeki düz kas hücrelerinin fokal veya diffüz spazmindan kaynaklanmaktadır. Anjinanın nedeni spazma bağlı miyokarda gelişen geçişi iskemidir. Bazı hastalarda miyokard iskemisi uzun sürmesi halinde miyokard infarktüsü gelişebilir. Genellikle istirahatte gelişen stabil aterosklerotik plağı olan veya normal koroner arterde gelişen vazopazma bağlı olarak geçici ST seğmen yükselmesi ile karakterize olabilir. Geçici patolojik Q dalgaları, atriyoventriküler bloklar, aritmiler görülebilir. Kardiyak enzimlerde yükselme beklenmez (19).

2.3.2 Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendrom; miyokardın kan akımının bozulmasıyla oluşan göğüs ağrısı veya iskemiyi işaret eden diğer semptomların görüldüğü ve EKG değişikliklerinin genellikle eşlik ettiği klinik tablodur (20).

İskemi kökenli KAH'nın klinik tablosu sessiz iskemiden stabil anjina pektoris, unstabil anjina pektoris, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölüme kadar değişiklik gösterebilir. Bir koroner arterdeki kan akımında aniden bozulmayla oluşan göğüs ağrısı ve iskemiye sebep olan durumlar “akut koroner sendrom” adı altında ifade edilir (21). AKS hastalarının tipik başvuru şikayeti; retrosternal bölgede hissedilen sol kol, boyun, çene ve sırta yayılım gösterebilen, aralıklı/devamlı olabilen, baskı ile karakterize göğüs ağrısıdır. Bu şikayete ek olarak bulantı, terleme, senkop ve nefes darlığı eşlik edebilir. AKS hastalarında epigastrik ağrı, yan ağrısı ve dispepsi gibi atipik şikayetler de görülebilir. Yaşlılarda, kadınlarda, diabetik hastalarda, kronik böbrek yetersizliği ve demansı olan hastalarda atipik şikayetler daha sık gözlenir (22).

2.3.2.1 Miyokard infarktüsü tanımı ve tanısı: Miyokard infarktüsü koroner arterdeki kan akımının kısmen veya tamamen azalması sonucu uzamış iskemiye bağlı miyokard hücrelerinin ölümü olarak tanımlanır.

Kardiyak troponin (cTn) değerinin en az üst referans sınırının 99. persantilin üzerinde artma ve/veya azalma göstermesi ile birlikte aşağıdaki durumlardan en az birinin varlığında MI tanısı konulur (23).

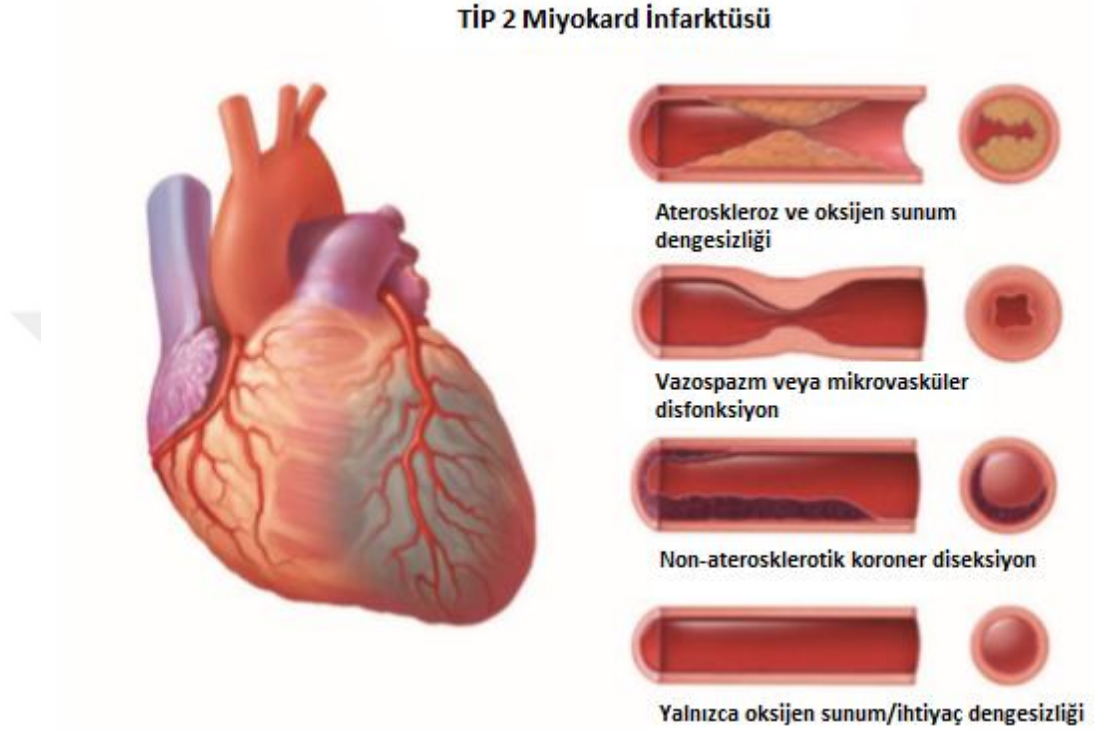
- AMİ ile uyumlu semptomlar
- Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri
- EKG de patolojik Q dalgalarının gelişmesi
- Görüntüleme yöntemleri ile miyokardın canlılığını yitirdiğinin gösterilmesi veya segmenter duvar hareket bozukluğunun gösterilmesi
- Anjiyografi veya otopsi ile intrakoroner trombüs varlığının gösterilmesi

2.3.2.2 Miyokard infarktüsü sınıflaması:

Tip 1 Miyokard İnfarktüsü: Aterosklerotik plağın rüptürü, erozyonu ya da diseksiyona bağlı miyokardiyal iskemidir.

Tip 2 Miyokard İnfarktüsü: Bu grupta miyokard iskemisinin nedeni artmış miyokard oksijen ihtiyacının yeterince karşılanamamasıdır. Kadınlarda daha sık izlenmiştir. Koroner emboli, ciddi anemi, ciddi hipoksi, taşikardi, bradikardi,

hipertansiyon, hipotansiyon ve şok durumunda görülmekle beraber endotel disfonksiyonu ve vazospazma bağlı da tip 2 infarkt görülebilir. Eşlik eden komorbid durumların daha fazla olması nedeniyle kısa ve uzun dönem mortalite oranı daha yüksektir (23).



Tip 3 Miyokard İnfarktüsü: Klinik ve EKG bulguları miyokard infarktüsü ile uyumlu olan ancak kardiyak ve biyokimyasal belirteçler için kan örneği alınamadan veya henüz miyokardiyal nekroz belirteçleri serumda yükselmeden kardiyak arrest ve kardiyak ölüm gelişmesini tanımlar (23,24)

Tip 4 Miyokard İnfarktüsü: Perkütan koroner girişim (PKG) ile ilişkili MI olarak tanımlanır. Kendi içinde 3 gruba ayrılır (23).

TİP 4a : PKG ilişkili infarktüs olup, infarktüs tanısı için işlem sonrası 48 saat içinde cTn değerinin işlem öncesinde eğer üst referans sınırının altındaysa bu sınırın 99. persantilin 5 katından daha yüksek bir değere yükselmesi gerekir. Eğer cTn değeri işlem öncesinde üst referans sınırının üzerinde ancak sabit veya düşme

eğiliminde ise işlem sonrası bazal değerin en az % 20 ‘si kadar artış izlenmelidir (23). Nekroz belirteçlerine ek olarak ;

- Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri
- EKG de patolojik Q dalgalarının gelişmesi
- Görüntüleme yöntemleri ile miyokardın canlılığını yitirdiğinin gösterilmesi veya segmenter duvar hareket bozukluğunun gösterilmesi
- Anjiyografide koroner diseksiyon, majör epikardiyal arter veya dallarından birisinin oklüzyonu, distal embolizasyon veya kollateral akımın bozulması gibi koroner girişim ilişkili akımı bozan komplikasyonların varlığı gösterilmelidir. Ancak EKG de patolojik Q dalgası varlığında cTn değeri 5 katın altında bir değere yükselse de Tip 4 MI kriterini karşılar (23).

TİP 4b: Stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsü tablosudur. Tip 1 infarktüs kriterlerini karşılayan hastalarda anjiyografide veya otopside stent trombozu gösterilmelidir. İlk 24 saat içinde geliştirse akut, 24 saat ile 30 gün arası ise subakut, 30.günden 1 yıla kadar geç ve 1 yıldan sonra gelişirse çok geç olarak gruplanır (23).

TİP 4c: Tip 1 infarktüs kriterlerini karşılayan hastalarda anjiyografide stent içi restenoz saptanan infarktüs tipidir (23).

Tip 5 Miyokard İnfarktüsü: Koroner arter by-pass greft cerrahi (ACBG) ile ilişkili miyokard infarktüsünü tanımlar. Operasyon sırasında kardiyak dokunun korunması veya direkt travmatik hasarla ilişkili olarak miyokardiyal hasar tüm ACBG işlemleri sonrası beklenir. İnfarktüs demek için işlem sonrası 48 saat içinde cTn değerinin işlem öncesinde eğer üst referans sınırının altındaysa bu sınırın 99.persentilinin 10 katından daha yüksek bir değere yükselmesi gerekir.

Ek olarak;

- EKG de patolojik Q dalgalarının gelişmesi
- Görüntüleme yöntemleri ile miyokardın canlılığını yitirdiğinin gösterilmesi veya segmenter duvar hareket bozukluğunun gösterilmesi

- Anjiyografide akut greft oklüzyonunun ya da yeni gelişen nativ koroner arter oklüzyonunun gösterilmesi kriterlerinden biri bulunmalıdır (23).

2.4 AKUT KORONER SENDROMLARIN KLİNİK ÇEŞİTLERİ

Koroner arter hastalığına neden olan ateroskleroz kronik bir süreçtir. Sessiz süren uzun bir dönemin ardından kararlı veya kararsız klinik tabloyla ortaya çıkabilir. Aterosklerotik sürecin alevlenme dönemlerini AKS tanımlar. AKS tanımı ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI), ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve kararsız anjina (USAP) tablolarını kapsayan geniş bir yelpaze oluşturur (25).

Akut koroner sendromun klinik ayrımı EKG ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin serum düzeyine göre yapılır. Göğüs ağrısı ile başvuran veya kliniği miyokard infarktüsünü düşündüren tüm hastalara başvuru anından itibaren 10 dakika içinde EKG çekilmeli ve kan örneği alınmalıdır (11,26).

EKG de ST segment elevasyonu olup olmamasına göre STEMI veya NSTEMI olarak ikiye ayrılır. NSTEMI'nde miyokardiyal nekroz belirteçlerinin serumda yükselip yükselmemesine göre NSTEMI ya da USAP olarak ayrılır (27).

2.4.1 ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

Akut başlangıçlı göğüs ağrısı ve EKG de devamlı (>20 dakika) ST segment yükselmesinin olduğu tablodur. Koroner arterin akut veya subakut total oklüde olduğunu gösterir (28). Tam tıkaçıcı trombüs nedeniyle miyokardiyal nekroz gelişir. Miyokardiyal nekroz 15-30 dakika süren şiddetli iskemi sonrası gelişmeye başlar ve endokarddan epikarda doğru nekroz gelişimi olur (*Dalga-Cephe Fenomeni*) (29).

STEMI tablosu PKG veya fibrinolitik tedavi ile acil reperfüzyon gerektirir. Trombüsün oluşumunu, trombosit adezyonu ve agregasyonu başlatır. Oluşan trombüsün stabilizasyonunda ise fibrin önemli rol oynar. Sempatik uyarı ve vazokonstriksiyonda artışa yol açan duygusal ve fiziksel stres, plağın yırtılmasını ve koroner trombozu tetikleyebilir (30). Plağın yırtılması sonucu gerçekleşen tromboz ve pıhtı erimesi eş zamanlı gerçekleşir, kan akımında tıkanmalara, emboliye yol

açabilir (31). PKG yapılan hastaların %25-30'unda ilk anjiyografide enfarkt ile ilişkili arterin açık olduğu saptanmış ve bu durumun kendiliğinden gerçekleşen endojen lizis ile gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (32).

ST yükselmesi kriterleri J noktasından ölçülmek üzere ardışık en az iki derivasyonda;

- V2 ve V3 derivasyonlarında
- < 40 yaş erkeklerde $\geq 2,5$ mm
- >40 yaş erkeklerde ≥ 2 mm
- Tüm yaştaki kadınlarda $\geq 1,5$ mm
- Diğer derivasyonlarda ≥ 1 mm ST segment yükselmesi (EKG de sol dal bloğu veya sol ventrikül hipertrofisi yok ise)

V1-V3 derivasyonlarında ST segment çökmesi olması durumunda kalbin arka duvarını gösteren V7-V9 derivasyonlarına bakılmalıdır; V7-V9 derivasyonlarında $\geq 0,5$ mm ST segment yükselmesi mevcut ise posterior duvar miyokard infarktüsü tanısı konur (26,33).

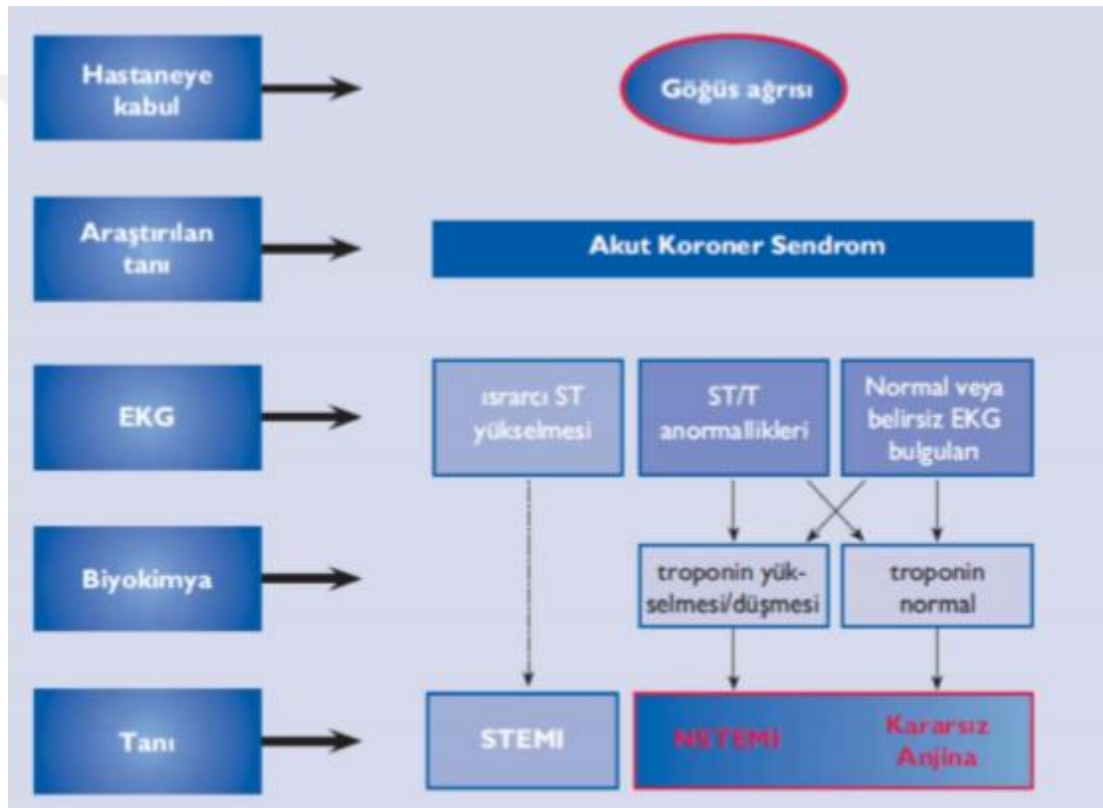
Akut koroner sendrom düşünülen bir hastada EKG de yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB) var ise STEMI olarak değerlendirilmeli (34). Önceden LBBB varlığında ise Sgarbossa Kriterleri ile tanı konulabilir. Toplam skor ≥ 3 ise olması durumunda spesifite % 90' ın üzerindedir (35).

Tablo 1: Sgarbossa Kriterleri (36)

Kriter	Skor
QRS kompleksi ile konkordan ≥ 1 mm ST segment yükselmesi	5
V ₁ -V ₂ -V ₃ derivasyonlarında ≥ 1 mm ST segment çökmesi	3
QRS kompleksi ile diskordan ≥ 5 mm ST segment yükselmesi	2

2.4.2 ST Segment Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)

EKG de ST segment yükselmesinin görülmediği, klinik olarak AKS ile uyumlu şikayetleri olan ve miyokardiyal nekrozu gösteren belirteçlerin serum düzeyinin yüksek olması ile tanı konur. Transmural nekroz görülmez, subendokardiyal iskemi gelişir. NSTEMI insidansı zamanlar artmıştır (37). Erken dönem mortalitesi STEMI den daha az olmasına karşın genellikle ileri yaşta ve komorbid durumları daha fazla olan hastalarda görülmesinden dolayı uzun dönem sonuçları STEMI ile benzerdir (38).



Şekil 2: Akut Koroner Sendrom Tanı Algoritması (39)

2.4.3 Unstabil Anjina Pektoris (USAP)

EKG de ST segment yükselmesinin olmadığı ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin serum düzeylerinin yüksek olmadığı klinik tablodur (11). Miyokardda nekroz gelişmediği için prognozu en iyi olan AKS çeşididir. Duyarlılığı yüksek troponin kullanımı ile birlikte insidansı giderek azalmaktadır (38). Kararsız anjina

istirahatte veya eforla aniden başlayan yaklaşık 10 dakika sürebilen, süresinin, sıklığının ve şiddetinin arttığı klinik tablo ile tanı alır.

2.5 ST SEGMENT YÜKSELMESİZ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ (NSTEMI)

ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü USAP ve NSTEMI'yi kapsar. NSTEMI hastalarında persistan ST yükselmesi olmazken; persistan veya geçici ST depresyonu veya T dalga değişiklikleri gibi non-spesifik EKG değişiklikleri görülebilir. Bu kategoriye semptomsuz ancak iskemik EKG değişiklikleri olan hastalar da (sessiz iskemi) dahil edilebilir (40).

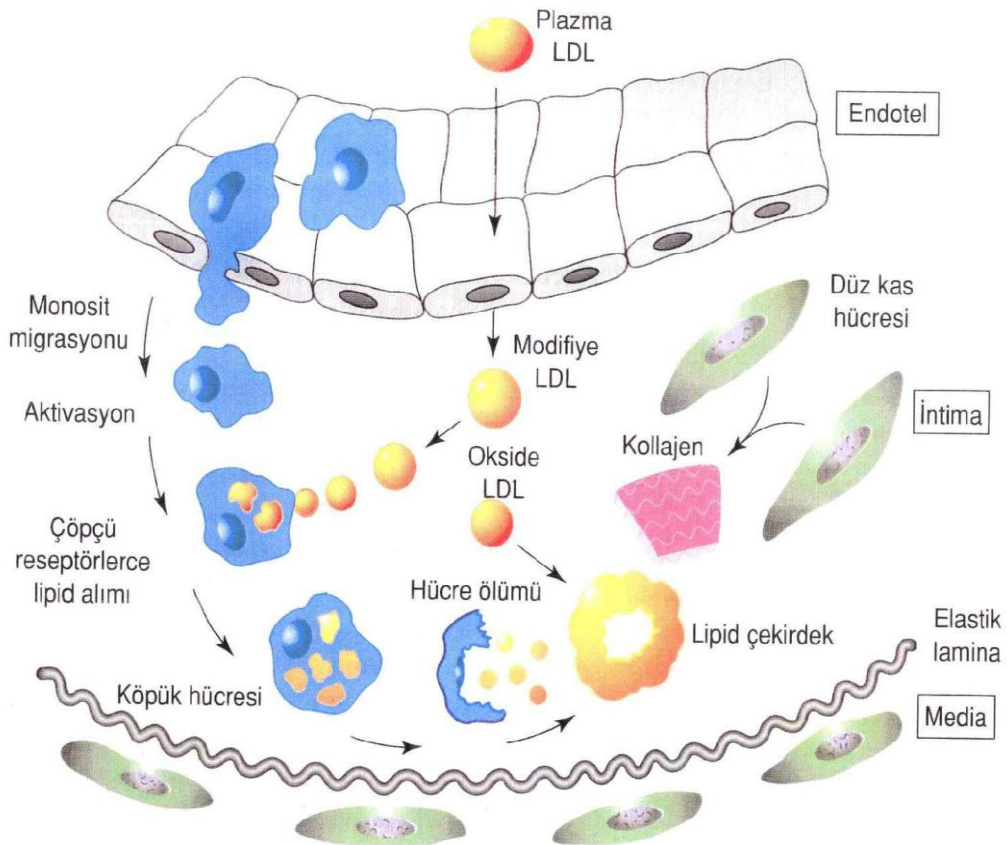
USAP ve NSTEMI patofizyolojisinin yanı sıra klinik görünümleri, EKG bulguları ve klinik seyirleri açısından da benzerlik gösterirler. İki klinik tabloyu ayırt eden tek durum miyokardiyal iskeminin miyokard hasarına yol açıp açmadığını gösteren biyokimyasal belirteçlerdir. Miyokard nekrozunu gösteren belirteçlerin (cTn) serum düzeyinin yükselmesi var ise klinik tablo NSTEMI; yükselme yok ise USAP olarak tanımlanır (41).

2.5.1 ST Segment Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü Patofizyolojisi ve Ateroskleroz

Akut koroner sendrom patogenezindeki en önemli faktör aterosklerozdur. Trombotik komplikasyonlar çoğunlukla aterosklerotik plak üzerinden gelişir (42).

Ateroskleroz; aorta, karotid arterler, koroner arterler ve periferik arterleri kapsayan orta ve geniş çaplı arterlerin intima tabakasının hücre ve lipid birikimiyle kalınlaşmasını ifade eden sistemik bir süreçtir (43). Hastalığın ilerleme hızı kişiden kişiye değişmekle beraber genellikle dekatlar sürer. Oluşan aterosklerotik plak aynı risk faktörlerinden etkilense de çoğu plak fonksiyonel darlığa sebep olmadan sessiz kalırken bazı plaklar damar lümeninde darlamaya neden olup iskemik kalp hastalığı yaratabilir. Bazı plaklar daha hassas ve incinebilir yapıya sahip olup ölümcül kalp krizi ve inmeye sebep olur (44). Hassas plaklar akut plak değişikliklerine sebep olduklarından kardiovasküler ölümcül komplikasyonlara daha çok sebep olurlar.

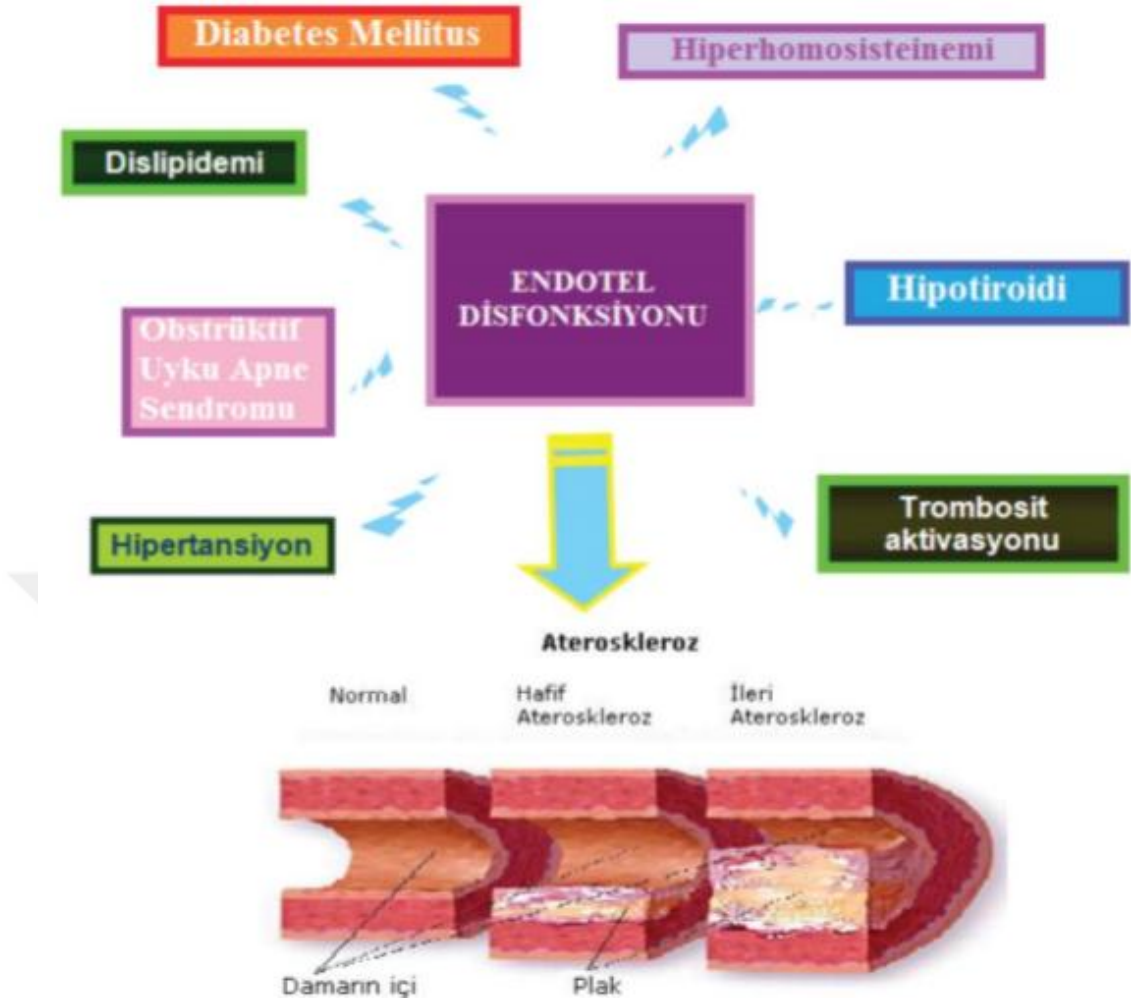
2.5.1.1 Ateroskleroz ve aterosklerotik lezyon: Aterosklerozda plak oluşumu, hipertansiyon (HT), DM, dislipidemi gibi risk faktörleriyle ilişkilidir (27). Aterom plağının ilk aşaması yağlı çizgilenmedir. Risk faktörlerine bağlı olarak oluşan endotel disfonksiyonu ile salınan adhezyon molekülleri ve dolaşımdan alınan okside LDL yüklü monositlerin intimal tabakaya taşınması ve depolanmasıyla aterom plak oluşur (45). Bu birikim arttıkça LDL kolesterolün kendisi de inflamatuvar yanıtı artırır. Monistler makrofaja dönüşür. Makrofajlar lipid birikimiyle birlikte inflamatuvar mediyatörler salgılar. İnflamatuvar mediyatörler ve bölgeye çekilen T lenfositlerle birlikte immun yanıt daha da artar. Artan immun yanıtın etkisiyle intimaya göçeden vasküler düz kas hücreleri proliferer olur ve ekstraselüler matriks üreterek plağın büyümesine neden olur. Bu aşamadan sonra yağlı çizgilenme aterom plağına dönüşür. Aterosklerotik plak; lipiddense çirdek, çevresinde intimal düz kas hücreleri ve inflamatuvar hücrelerden, en dışta fibröz başlık bulunur (27,45).



Şekil 3: Aterosklerotik Plak Oluşum Süreci (46)

Hassas plak terimi lipid içeriği zengin ve fibröz başlığı ince olan plaklardır. Bu plaklar düz kas hücrelerinden fakir, inflamatuvar hücrelerden zengindir ve komplike olma ihtimalleri yüksektir. Kararlı plaklar ise lipid içeriği az ve fibröz başlığı kalın olan plaklardır. Kararlı plakların komplike olma ihtimalleri düşüktür. Lümeninde anlamlı darlık yapacak şekilde büyümeleri ile semptom oluşturabilirler (47,48).

Ateroskleroz komplikasyonları; arteriyel stenoz, akut plak değışiklikleri (erozyon, rüptür, plak içi kanama) ve anevrizmadır. Arteriyel stenoz aterom plağının ilerlemesiyle oluşur. Plağın erken aşamasında öncelikle lümen dışına büyüme oluşur ve başlangıçta stenoz oluşturmaz. Bu duruma pozitif remodeling denir. Ancak dışa doğru büyüme bir noktadan sonra tolere edilemez ve plak lümen içine taşmaya başlar ve kan akımını engeller (49). Yapılan çalışmalarda pozitif remodeling daha yüksek lipid içeriği, makrofaj infiltrasyonunun yanı sıra, ince fibröz plak, plak içine kanama ve akut rüptür ile ilişkilendirilmiştir. Böylece pozitif remodeling ile hassas plak ilişkili bulunmuştur (42,50). Bunun aksine kronik total tıkanma lezyonları negatif remodeling göstermektedir (50). Aterom plağının damar lümenini %60 veya daha fazla daralması iskemik semptomları başlatır. Akut plak değışikliği ise hassas plakların erozyonu, rüptürü ya da hemoraji ile oluşur. Bu akut plak değışiklikleri tromboz ile sonuçlanarak AKS 'leri meydana getirir. Ateroskleroz kaynaklı anevrizma oluşumu genellikle infrarenal aortada oluşur (27,45).



Şekil 4: Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz (51)

2.5.1.2 Patofizyoloji: Akut koroner sendromların neredeyse çoğu ateroskleroz zemininde gelişen trombüs kaynaklıdır. AKS 'ların ateroskleroz dışı nadir görülen nedenleri tabloda gösterilmiştir (27).

Tablo 2: Miyokard İnfarktüsünün Ateroskleroz Dışı Nedenleri (27)

Konjenital koroner arter anomalileri	• Sol ana koronerin pulmoner arterden çıkması • Koroner arter anevrizmaları • Sol ana koronerin anterior sinüs valsavdan çıkması
Koroner artere emboli	• İnfektif/nonbakteriyel endokardit • Sol kalp boşluklarında mural trombüs • İatrojenik • Prostetik kapak embolisi • Sol atriyal miksuma
Hiperkoagülabilité	• Trombositoz • Dissemine intravasküler koagülasyon • Polistemia vera
Koroner arterlerde kalınlaşma/infiltrasyon	• Mukopolisakkaridoz • Fabry hastalığı • Amiloidoz • Radyasyon tedavisi
Vaskülit	• Takayasu hastalığı • Kawasaki sendromu • Sistemik lupus eritamatozus
Diğer sebepler	• Aort diseksiyonu • Koroner arter diseksiyonu • Kokain kullanımı • Koroner arter spazmı • Koroner arter travması

Akut koroner sendromların aterom plağının zamanla progrese olup stenoz oluşturmaları yerine, hassas plaklardaki akut komplikasyonlarla oluştuğu bilinmektedir. Trombüs oluşumunu en sık nedeni plak rüptürüdür (52). Hassas plak rüptürü ile oluşan trombüs lümen içinde total veya subtotal darlık yaparak miyokardiyal iskemi ve iskeminin devamı halinde miyokardiyal nekroz ile sonuçlanır (27).

Hassas plakların rüptüre olmasının ve erozyonunun sebeplerinden biri düz kastan fakir, inflamatuvar hücre ve lipid bakımından zengin olan fibröz başlık yapısıdır (48). Plak dayanıklılığının sağlayan kollajen düz kas hücrelerinden salgılanır. Düz kas hücrelerinin az olması plak dayanıklılığını azaltır. İnflamatuvar hücreler ise salgıladıkları metalloproteinazlarla matriksi ve kollajeni parçalar. Böylece plak dayanıklılığı azalır. Plak yapısı dışında plak rüptürü ve erozyonuna neden olan sistemik ve lokal faktörler mevcuttur. Lümen içi basıncı arttıran HT,

taşikardi, koroner vazomotor tonus, kortizol ve katekolamin seviyeleri, kan vizkozitesi, doku plazminojen aktivatör (t-PA) seviyeleri de plak rüptür ve erozyonunu tetikleyen faktörler arasındadır (21).

Koroner arterdeki aterom plağının akut değişikliğe uğraması koagülasyon ve agregasyon kaskadını başlatır ve trombüs ile sonuçlanır. Plak rüptürüyle ortaya çıkan trombojenitesi yüksek plak içeriği trombositleri aktifleştirir. Trombositler bölgeye gelerek tıkaç oluşturur. Bu ilk tıkaç beyaz trombüs denilir. Trombüs nedeniyle lümen daralır, kan akımı engellenir ve akut iskemik semptomlar ortaya çıkar. Eğer plak rüptürü büyük ve derin değilse trombosit agregasyonu ile kontrol altına alınabilir. Ancak plak rüptürü büyük ve derin ise koagülasyon kaskadı da aktifleştirdiğinden üzerinde fibrin ve eritrositler birikerek kırmızı trombüs oluşur, oluşan kırmızı trombüs büyük tıkaç oluşturarak damar lümenini daraltır. Trombüsün damar lümeninde kısmi daralma oluşturup iskemik semptom ve EKG değişikliklerine yol açtığı ancak miyokardiyal hasar yaratmadığı durum USAP'tır. Trombüsün distal koroner yatağına mikroembolizasyon yapması ile iskemik semptom ve EKG değişiklikleriyle beraber miyokardda hasar yarattığı durum NSTEMI 'dir. Büyük bir tıkaçla damar lümenini tamamen tıkamasıyla iskemik semptomların yanında EKG de ST segment yükselmesi yaptığı durum ise STEMI'dir (21).

2.5.2 ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsünde Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığı patogeneğinde yaş (kadınlarda >55, erkeklerde > 45), erkek cinsiyet, aile hikayesi ve erken menapoz değiştirilemeyen risk faktörlerindendir. İlaçlarla modifiye edilebilen hiperlipidemi, HT, DM ve yaşam tarzı değişiklikleriyle modifiye edilebilen fiziksel inaktivite ile sigara kullanımı ise değiştirilebilir risk faktörlerindendir (52,54). Bu risk faktörlerine ilaveten günümüzde KAH 'a yol açtığı bilinen bazı faktörler de mevcuttur. Bu faktörler obezite, renal yetersizlik, oksidatif stres, artmış fibrinojen, artmış inflamasyon, homosistein ve lipoprotein a seviyeleri olarak tanımlanabilir (55).

Tablo 3: Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Klasik Risk Faktörleri	Yeni risk Faktörleri
• Değiştirilemeyen risk faktörleri ➤ Yaş (Kadın >55; erkek >45) ➤ Erkek cinsiyet ➤ Aile hikayesi ➤ Erken menapoz • Değiştirilebilir risk faktörleri • Hiperlipidemi • Hipertansiyon • DM • Sigara	• Trigliserid yüksekliği • Metabolik sendrom • Obezite • Yaşam tarzı • Renal yetersizlik • İnflamasyon belirteçleri • Hiperhomosisteinemi • Oksidatif stres • Lipoprotein (a) • Enfeksiyöz ajanlar • Artmış fibrinojen seviyesi

2.5.2.1 Yaş ve cinsiyet: Yaşla birlikte KAH riski de artar. Erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda 55 yaş ve üstü olmak önemli risk faktörleridir. İskemik kalp hastalığı her yaşta görülebilmekle beraber bu yaşlardan itibaren sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Erkek cinsiyet pek çok çalışmada başlı başına bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Menapoz öncesi dönemde kadınlarda erkeklere göre daha az KAH' a rastlanmaktadır. Menapoz sonrası dönemde erkek ve kadınlarda KAH görülme sıklığı eşitlenir (52).

2.5.2.2 Aile hikayesi: Ailede veya birinci derece akrabalarından erkeklerde < 55 yaş, kadınlarda < 65 yaş KAH ve KAH ile ilişkili mortalite bulunması majör risk faktörüdür (56). Aile öyküsü pozitif olanlarda KAH riski 1,3-1,6 kat artmıştır (57).

2.5.2.3 Sigara: Genç ve yaşlılarda, tüm ırklarda, her iki cinsiyette içilen sigara miktarı ile KAH arasında güçlü bir ilişki vardır (58). Sigara içen genç sağlıklı erişkinlerde, endotel bağımlı vazodilatasyonda, içilen sigara miktarına bağlı ve geriye dönebilen bir bozulma saptanmıştır. Sigara AKS üzerindeki etkisini;

- a) Kan basıncı değişiklikleri
- b) Sempatik tonus artışı
- c) Miyokard oksijen sunumunda azalma
- d) Aterosklerozun hızlanması
- e) LDL oksidasyonunda artış

f) Endotel disfonksiyonu vb. mekanizmalar üzerinden gösterir.

Sigara sadece KAH için değil, periferik arter hastalığı, inme ve aort anevrizması için de ciddi bir risk faktörüdür (59).

2.5.2.4 Hipertansiyon: Hipertansiyon KAH için bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir. Ateroskleroz, KAH ve inme gelişimi için risk faktörüdür. Kan basıncı yüksekliği ne kadar erken yaşta başlamış ve şiddetli ise koroner damarlardaki ateroskleroz yaygınlığı o kadar fazladır (60). Kan basıncı yüksekliği yanında nabız basıncı da önemli bir etkidir. Nabız basıncı sistolik ile diyastolik basınç farkıdır. Özellikle yaşlılarda görülen izole sistolik HT ve sıklıkla eşlik eden nabız basıncındaki artış vasküler olay gelişiminde ciddi bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (61). Kan basıncındaki azalmanın kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açtığı gözlenmiş olup kan basıncı kontrolü majör kardiyovasküler olaylar için hem birincil hem de ikincil korunmada çok önemli bir yere sahiptir (62).

2.5.2.5 Diabetes mellitus: Diabetes Mellitus varlığı, KAH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Diyabet, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (63). Diyabet; vasküler hücrelerde yapısal değişiklikler, endotel intimasında değişiklikler, kapiller permeabilitede değişiklikler, pıhtılaşma faktörlerinde değişiklikler, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ateroskleroz sürecinin ilerlemesinde önemli bir etkiye sahiptir. Diyabetli hastalar diyabeti olmayan hastalarla kıyaslandığında daha kötü bir prognoza sahip olup KVH 'a bağlı ölüm riski 2-6 kat artmıştır (64).

2.5.2.6 Dislipidemi: Yüksek LDL-kolesterol düzey KAH için primer risk faktörü olarak görülmektedir. LDL-K yüksekliği endotel hasarı ve inflamatuvar yanıtla ilişkili olup okside LDL aterom plağının temel maddesini oluşturur (65). LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesinin KAH riskini ve KAH'a bağlı mortalite ve morbiditeyi de azalttığı gösterilmiştir (66).

Trigliseridden (TG) zengin lipoproteinler de intima tabakasına geçebildiğinden hipertrigliseridemi de KVH için bağımsız risk faktörüdür. Plazma TG düzeyi > 150 mg/dl olması artmış risk göstergesidir (62). Fazla kolesterolün geri alınıp katabolize edilmesini sağlayan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)

ateroskleroza karşı koruyucudur. HDL nin erkeklerde < 40 mg/dl , kadınlarda ise < 45 mg/dl olması KVH riskini artırır (62).

2.5.2.7 Metabolik sendrom: Metabolik Sendrom insülin direnciyle başlayan abdominal obezite,glukoz intoleransı veya dislipidemi,DM ve KAH gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (67).

Tablo 4: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (67)

Aşağıdakilerden en az biri:
• Diabetes mellitus veya • Bozulmuş glukoz toleransı veya • İnsülin direnci
Aşağıdakilerden en az ikisi:
• Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya anti-hipertansif kullanıyor olmak) • Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) • Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)*

Metabolik sendrom tanısı yukardaki kriterlere göre konur. Metabolik sendromlun MI riskini en az 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (68).

2.5.2.8 Kronik böbrek yetersizliği: Kronik böbrek yetersizliği (KBY) çeşitli hastalıklara bağlı olarak renal fonksiyonların ilerleyici ve geri dönüşümsüz bozulması olarak tanımlanır (69). KBY hastalarında, HT, DM ve dislipidemi gibi ek hastalıklar sık gözlenir. KVH son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda birincil ölüm nedenidir (70). KBY hastaları KVH gelişime riski açısından yüksek riskli grupta yer alırken KBY hastalarındaki inflamasyon ve kalsifikasyon süreci vasküler hasara yol açıp KAH riskini artırır. Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) 75 ml/min/1.73 m² altına düşünce kardiyovasküler mortalite kademeli olarak artar ve bu risk 15 ml/min/1.73 m² düzeyinde 3 katına çıkar (71).

2.5.2.9 Diğer risk faktörleri: Obezite, obstruktif uyku apne sendromu, hipotiroidi, fiziksel inaktivite, homosistein, C-reaktif protein, fibrinogen, lipoprotein (a) ve psikososyal etmenler KVH için bilinen diğer risk faktörleridir.

2.5.3 ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsünde Semptom ve Fizik Muayene

2.5.3.1 Semptom: En belirgin semptomu substernal bölgede istirahat veya eforla oluşan baskı tarzında göğüs ağrısıdır. Ağrının şiddeti ve süresi USAP'tan daha uzun ve daha şiddetli olup STEMI ağrısından daha hafif ve daha kısa sürelidir (11,27). Göğüs ağrısı sol kola, boyun, çene, sırt ve her iki kol veya omuza yayılabilir. Göğüs ağrısı ile birlikte çarpıntı, senkop, dispne, terleme ve bulantı-kusma eşlik edebilir (38).

2.5.3.2 Fizik muayene: Fizik muayene sıklıkla normaldir. Fizik muayenede pulmoner emboli, aort diseksiyonu, perikardit ve kapak hastalıkları gibi göğüs ağrısının iskemik olmayan nedenleri ile; pnomotoraks, pnomoni ve plevral effüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan akut göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak temel hedeftir (27).

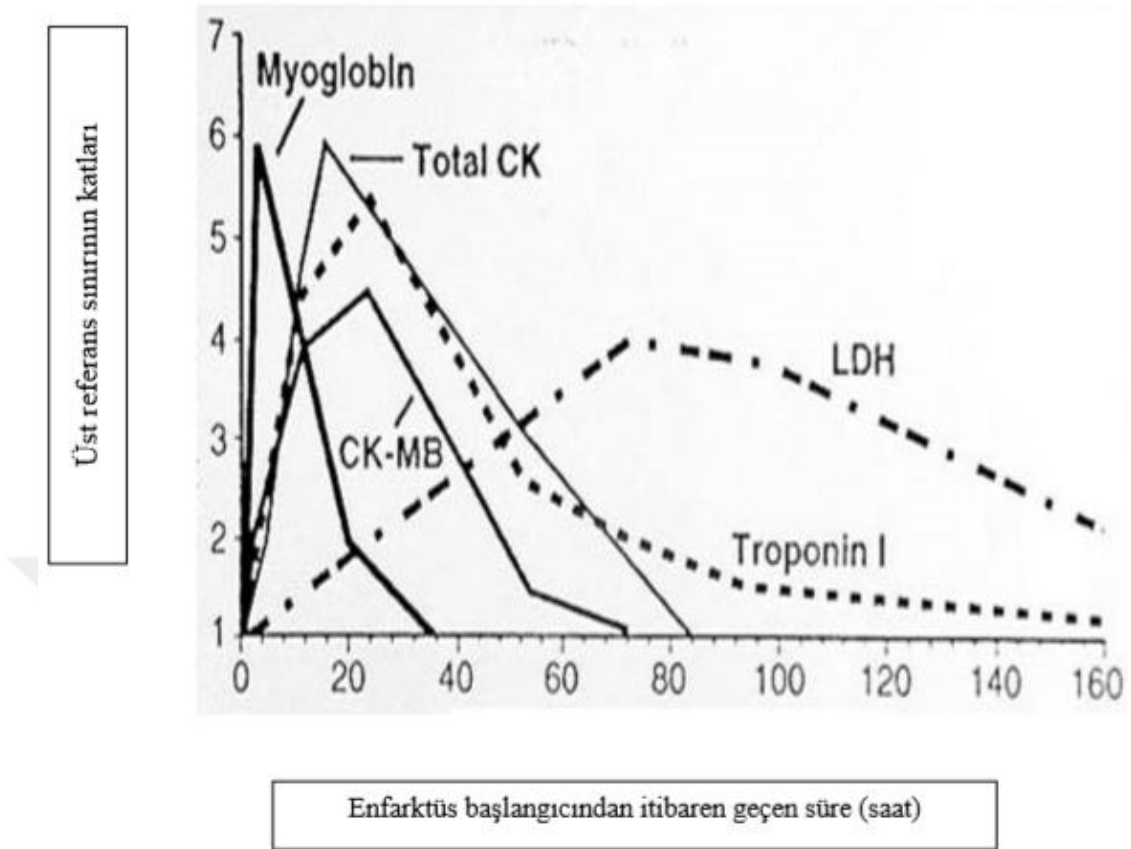
2.5.3.3 Elektrokardiyografi (EKG): İlk tıbbi temastan sonraki ilk tanısal test 10 dakika içinde görülmesi gereken 12 derivasyonlu EKG 'dir. NSTEMI 'de karakteristik EKG değişiklikleri; ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalga değişiklikleridir (21,27).

EKG atipik şikayetleri olan hastalarda tarama için faydalı olmakla beraber perikardit, pulmoner emboli ve kardiyomiyopati gibi alternatif tanılara ait bilgiler de içerebilir (72). ST depresyonu olan segment sayısı ve ST depresyonunun derinliği iskeminin yaygınlığı ve prognozuyla ilişkilidir. NSTEMI'de 0,5 mm (0,05mV) ST depresyonu olması anlamlı olup 2 veya daha fazla derivasyonda ST depresyonu olması ve derinliğin artması prognozu kötüleştirir (27,73). İzole T dalgası negatifliği kötü prognozla ilişkili değil ancak hızlı tanı ve tedaviyi tetikleyici olması bakımından önemlidir. Bazal EKG de LBBB veya LVH var ise ilk EKG normal olduğunda iskemik semptomların devamı halinde EKG çekimi tekrar edilip değerlendirilmelidir (27,38). Tamamen normal EKG NSTEMI 'nü ekarte ettirmez. Yapılan çalışmalarda normal EKG ile acil servisi ünitelerinden taburcu edilen olguların % 5 'inde daha sonradan Akut MI veya USAP tanısı konduğu gözlenmiştir (74).

2.5.3.4 Biyokimyasal belirteçler: Geçmişten günümüze kadar MI tanısında kullanılan Aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH) ve myoglobin gibi biyokimyasal belirteçlerin diğer organ patolojilerinde de yükselmeleri ve yalancı pozitiflik gibi dezavantajları nedeniyle artık kullanılmamaktadır, yerlerini troponine bırakmışlardır (75). CK ve LDH ‘nin miyokard dokusun spesifik izoenzimleri kreatin kinaz miyokardiyal band (CK-MB) ve LDH1 ile LDH2 saptanmış ancak yanlış pozitiflik nedeniyle tanısallık amaçlı kullanılamamaktadır (75). Brain natriüretik peptid ve onun N-terminal prohormon fragmanı (NT-proBNP) gibi peptidler sol ventrikül (LV) fonksiyon bozukluğunu göstermede yüksek sensitiviteye sahiptir. Yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP) istenmeyen klinik olaylarla yakından ilişkili bulunmuş inflamatuvar bir belirteçtir (76). AKS hastalarında neden yükseldiği tam olarak bilinmemekle beraber miyokardiyal hasar ile indüklenen kronik inflamatuvar süreçte yükseldiği düşünülmektedir. Uzun dönem mortalite ile hsCRP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmış olmasına rağmen hsCRP nin AKS tanısında yeri yoktur (76).

2.5.3.4.1 CK-MB: İnfarktüstün 4-6 saat sonra kanda yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar. Tanıda yerini cTn ‘e bırakmış olmasına rağmen infarkt alanının büyüklüğü ve zamanını hesaplamada halen yardımcıdır (77). Akut infarktüs sonrası tekrar yükselmesi reinfarktı saptamak açısından faydalıdır.

2.5.3.4.2 Troponin: Kardiyak troponin (cTn) miyokard kontraksiyonunda görev alır. cTn-T, cTn-I ve cTn-C olmak üzere 3 alt forma sahiptir. İnfarkt sonrası 4-6 saatte kanda tespit edilebilir, 24.saatte pik yapar ve yaklaşık 2 hafta boyunca kanda yüksek kalabilir (78). Günümüzde yüksek duyarlılıklı troponin (hs-cTn) kitleri ile çok daha erken dönemde ve daha düşük konsantrasyonlardaki değerler saptanabilmektedir (79).



Şekil 5: Miyokard Nekrozunu Gösteren Belirteçler (11)

Yüksek duyarlıklı troponin ölçümü (hs-cTn) standart troponine göre;

- Akut infarkt açısından daha yüksek negatif öngörüye sahiptir;
- Troponin saptanabilme süresini kısaltıp daha erken tanı imkanı sağlar;
- Tip 1 MI tanısında % 4 kesin, % 20 rölatif artışa buna karşılık USAP tanısında azalmaya neden olmuştur;
- Tip 2 MI tanısında 2 kat artışa neden olmuştur (38).

Kronik böbrek yetersizliği hastalarında troponin değerleri iskemi semptomları olmadan da yüksek olabilir. Bu yükselme uzun dönemde mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir. KBY hastalarında troponin yüksekliği tek başına değerlendirilmekten ziyade seri ölçümler ile artış veya azalış eğilimine bakılmalıdır (80).

Tablo 5: AKS Dışında Troponin Yüksekliğinin Olası Nedenleri

1.	Akut veya kronik böbrek işlev bozukluğu
2.	Ağır konjestif kalp yetersizliği (akut veya kronik)
3.	Hipertansif krizler
4.	Taşı veya bradiaritmiler
5.	Pulmoner emboli veya ağır pulmoner hipertansiyon
6.	İnflamatuvar hastalıklar
7.	İnme veya subaraknoid kanama olmak üzere akut merkezi sinir sistemi hastalıkları
8.	Aort diseksiyonu, aort kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomiyopati
9.	Kalp kontüzyonu, ablasyon, pacing, kardiyoversiyon, endomiyokardiyal biyopsi
10.	Hipotiroidi
11.	Rabdomiyoliz
12.	Apikal balonlaşma sendromu
13.	İnfiltratif hastalıklar (Amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis)
14.	İlaç toksisitesi
15.	Vücut yüzeyinin %30'dan fazlasını etkileyen yanıklar
16.	Kritik hastalar, özellikle solunum yetmezliği veya sepsisi olan hastalar

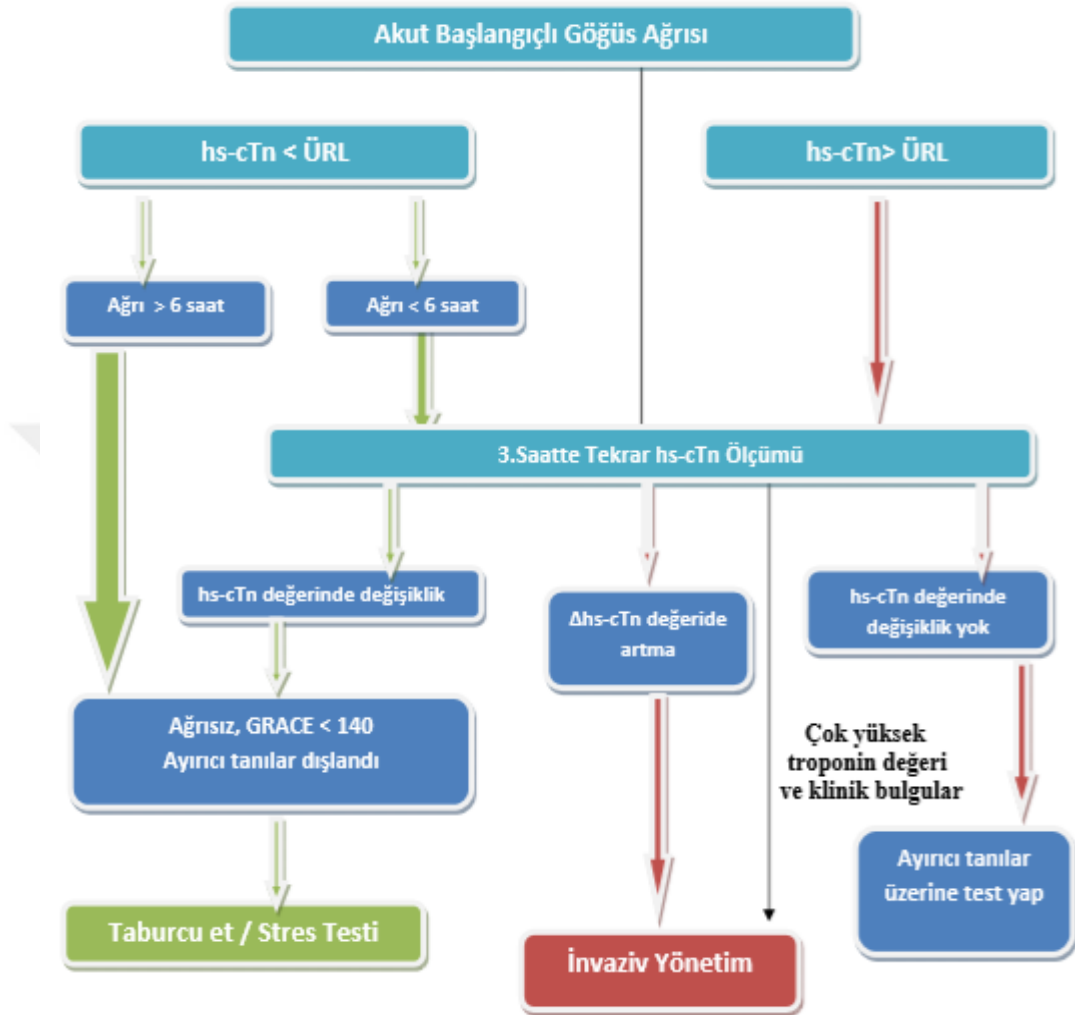
2.5.3.4.3 Copeptin: Copeptin antidiüretik hormonun (AVP) sentezi sırasında prohormonundan sentezlenen bir polipeptiddir. AMI dahil birçok hücrel stres durumunda AVP düzeyi artar ancak yarı ömrünün kısa olması ölçümünü önlemektedir. Bu nedenle AVP sentezi sırasında oluşan copeptin düzeyi ölçülmüştür. Güncel kılavuzlar hs-cTn yokluğundan standart troponin ile birlikte erken dönemde yükselen copeptin kullanımını önermektedir (38).

2.5.4 Tanı Koyma ve Dışlama Algoritmaları

Standart troponinler tanı koyma ve dışlamak için 6 ve 12 saat gibi uzun bekleme sürelerinden dolayı acil servis ünitelerinde birikmeye neden olabilmektedir. hs-cTn 'nin kullanıma girmesiyle birlikte ikinciölçüm için gereken süre kısalmış olup 0-3. saat veya 0-1. Saat algoritmaları geliştirilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) 0-3. Saat algoritmasını önermekle birlikte mutlaka detaylı klinik değerlendirme ile 12 derivasyonlu EKG ile birleştirilmesi önerilmektedir (38).

Net olarak AKS tanısının konulmadığı ancak dışlanmadığı heterojen hasta grubunda eğer hs-cTn yüksekliği eşlik eden başka bir patolojiye bağlanamıyorsa seri hs-cTn ölçümü ve ileri tetkik önerilir. AKS açısından yüksek şüphe uyandıran

hastalarda koroner anjiyografi (KAG) düşünülmeli iken, orta ve düşük şüphe varlığında bilgisayarlı tomografi ile koroner anjiyografi düşünülmelidir (38).



Şekil 6: Akut Koroner Sendromda 0-3. Saat Algoritması (38)

2.5.5 Girişimsel Olmayan Görüntüleme Yöntemleri

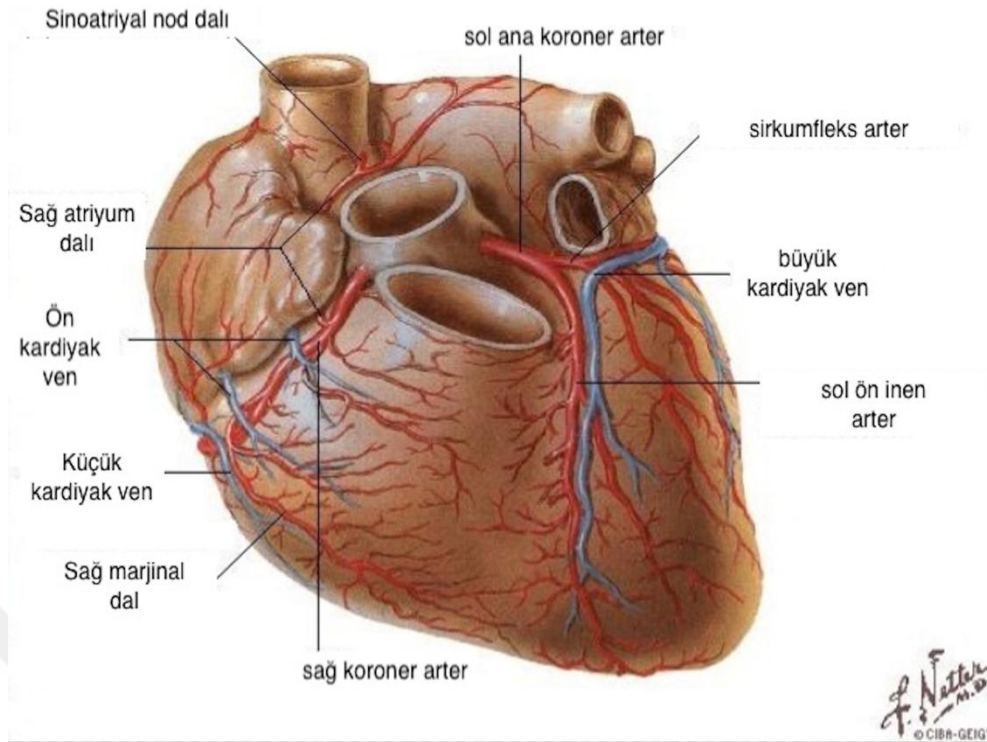
2.5.5.1 Fonksiyonel değerlendirme: Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) NSTEMI tanısı ile yatan tüm hastalarda yatış esnasında yapılmalıdır. TTE ile AKS hastalarında önemli prognostik değere sahip olan LV sistolik fonksiyonları ölçülmelidir. İskemi esnasında LV duvarlarında hipokinezi veya akinezi; iskemi düzeldiğinde ise normal duvar hareketleri saptanabilir. Ayrıca aort darlığı, aort diseksiyonu, pulmoner emboli ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi düşünülen ayırıcı tanılar için TTE kullanılabilir. Kontrast ekokardiyografi ve stres

ekokardiyografi stabil hastalarda iskemiye göstermede kullanılabilen yüksek negatif prediktif değere sahip tanı yöntemleridir (81).

EKG’de iskemik değişiklik olmayan, hemodinamisi stabil, troponin değeri negatif olan hastalarda semptom geriledikten 24 saat sonra stres testi yapılabilir. Nükleer izotoplar ile yapılan perfüzyon görüntüleme ve dobutamin stres ekokardiyografi; görüntüleme olmaksızın yapılan egzersiz EKG testine göre daha duyarlıdır. İstirahat EKG’sinde ST depresyonu, dal bloğu gibi anormallikler yoksa egzersiz EKG testi önerilmektedir. Eğer bazal EKG de anormallikler var ise egzersiz öncesi ve sonrası olmak üzere stres perfüzyon ya da stres ekokardiyografi görüntüleme tercih edilir. Egzersiz kapasitesi düşük olan hastalarda dobutamin, dipiridamol gibi farmakolojik stres testi tercih edilmelidir. Bu testler esnasında evre 3 ten önce $> 0,2$ mV ST segment depresyonu gelişmesi, hipotansiyon, ventriküler aritmi ve LV fonksiyonlarında kötüleşme görülmesi yüksek risk göstergesi olup vakit kaybetmeden KAG yapılması önerilmektedir (27,38).

Kardiyak manyetik rezonan görüntüleme (CMRI) ventrikül fonksiyonu ve hacmini ölçüp ventrikül duvar ödemi, miyokarda infarkı ve hibernasyonu gösterir. Aynı zamanda miyokard perfüzyonu ve duvar hareketlerini değerlendirir. Skar dokusunu iskemiden ayırt edip miyokardit tanısı koymayı sağlar. Ek olarak kardiyomiyopatilerin ayırıcı tanısında önemli yere sahiptir (27,38).

2.5.2.2 Anatmik değerlendirme: Koroner anatomiye non-invaziv değerlendirmek bilgisayarlı tomografi eşliğinde koroner anjiyografi (BTA) ile mümkündür. Koroner BTA nın sonucunun normal olması KAH’ı dışlar. Akut göğüs ağrısı ile başvurularda BTA kullanılması KAG sıklığını % 20, revaskularizasyon oranını % 2 oranında arttırmıştır (82).



Şekil 7: Koroner Arter Anatomisi

Koroner BTA ile görüntüleme; kalsifikasyon serpilme etkisi (blooming effect) ve kısmi hacim artefaktına yol açarak kalsifikasyonu yanlışlıkla büyük göstermesi dezavantajdır (83). Dolayısıyla koroner BTA; ciddi kalsifikasyon, hızlı ve düzensiz ritm, zaman kaybı, radyasyon maruziyeti ve opak madde alımı gibi faktörler kullanımı kısıtlayan faktörlerdir. Bu sebeple düşük ve orta risk grubu hastalarda KAH tanısını dışlamak için önerilir (84).

2.5.6 Ayırıcı Tanı

Birçok kalp veya kalp dışı neden NSTEMI'yi taklit edebilmektedir. NSTEMI'yi taklit edebilen klinik durumlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 6: ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsünü Taklit Eden Hastalıklar

Kardiyak
☐ Miyokardit
☐ Kardiyomiyopatiler
☐ Taşıaritmiler
☐ Akut kalp yetmezliği
☐ Hipertansif aciller
☐ Aort kapak darlığı
☐ Tako-Tsubo kardiyomiyopatisi
☐ Koroner spazm
☐ Kardiyak travma
Pulmoner
☐ Pulmoner emboli
☐ Pnömotoraks
☐ Bronşit, Pnömoni
Vasküler
☐ Aort diseksiyonu
☐ Semptomatik aort anevrizması
☐ İnme
Gastrointestinal
☐ Özofajit, reflü veya spasm
☐ Peptik ülser, gastrit
☐ Pankreatit
☐ Kolesistit
Ortopedik
☐ Kas-iskelet bozuklukları
☐ Göğüs travması
☐ Kostokondrit
☐ Servikal diskopati
Diğer
☐ Anksiyete
☐ Herper zoster
☐ Anemi

2.5.7 Risk Değerlendirmesi

2.5.7.1 Klinik bulgular, EKG ve biyolojik belirteçlerle risk değerlendirme: İleri yaş, böbrek yetersizliği, DM gibi ek hastalıklar ile başlangıçtaki klinik belirti ve bulgular erken prognozun öngördürücüsü olan unsurlardır. İstirahatte semptomların varlığı eforla meydana gelen semptomlara göre daha kötü prognoz habercisidir. Hastaneye başvuruda taşikardi, hipotansiyon veya kalp yetersizliği varlığı kötü prognozu gösterir (85).

İlk çekilen EKG bulguları erken dönem risk göstergesidir. ST segment çökmesi olan hastalarda ST çökmesinin olduğu segment sayısı ve ST çökmesinin boyutu iskemik yaygınlık ve iskeminin şiddetinin göstergesi olduğu gibi prognozla da ilişkilidir (86).

Kardiyak troponin tanısal faydasının yanında hs-cTn değeri başvuruda ne kadar yüksekse mortalite riski o kadar yüksektir (38). Yüksek duyarlılıklı troponinler (hs-cTn-I ve hs-cTn-T) arasında tanısal açıdan fark olmamakla beraber, hs-cTn-T prognostik açıdan daha değerlidir (87,88).

Serum kreatinin düzeyi ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) prognozu belirlemede etkili olduğundan aynı zamanda GRACE skorunun parametreleri arasında yer aldıklarından NSTEMI tanısı alan hastalarda ölçülmesi gerekmektedir (27,38).

Miyokard iskemisi, sisitolik ve diyastolik fonksiyonları bozup natriüretik peptid salınımını artırır ve bu peptidler ventrikül basınç ve hacim artışı ile ilişkilidir. AKS hastalarında BNP ve NT-proBNP prognostik katkı sağlar. BNP nin > 80 ng/dl ; NT-proBNP nin erkeklerde > 1170 ng/dl, kadınlarda ise >2150 ng/dl olması yüksek risk göstergesidir (89).

2.5.7.2 Risk değerlendirmesinde kullanılan skorlar:

2.5.7.2.1 Killip sınıflaması: Killip sınıflaması fizik muayenede AKS' ye eşlik eden kalp yetmezliği bulgularının varlığına ve derecesine göre sınıflandırmasıdır. AKS' de hastane içi (30 gün) erken dönemde mortalite için bağımsız gösterge olup aynı zamanda GRACE risk skorlamasının da bir parametresidir (90).

Tablo 7: Killip Sınıflaması ve Mortalite Oranları

Killip Sınıfı	Klinik Özellikleri	30 Günlük Mortalite Oranı (%)
I	Kalp yetersizliği bulgusu yok	5.1
II	S ₃ , Jügüler venöz dolgunluk, pulmoner raller	13.6
III	Belirgin pulmoner ödem	32.2
IV	Kardiyojenik şok	57.8

2.5.7.2.2 Miyokard infarktüsünde tromboliz skoru (TIMI): Yedi parametreden oluşan bu skorda hastalara düşük (0-2 puan), orta (3-4 puan) ve yüksek (5-7 puan) risk grubuna ayrılarak 14 gün içinde gelişebilecek ölüm, yeni infarkt ve acil revaskülarizasyon riski değerlendirilir (91).

Tablo 8: TIMI Risk Skoruna Göre Sonlanım Oranları

TİMİ risk skoru	Risk Grubu	14 gün içindeki ölüm, miyokard enfarktüsü veya acil revaskülarizasyon ihtiyacı oranları (%)
0-1	Düşük risk	4,7
2	Düşük risk	8,3
3	Orta risk	13,2
4	Orta risk	19,9
5	Yüksek risk	26,2
6-7	Yüksek risk	40,9

TIMI risk skorunda her değişken 1 puan alır. TIMI risk skoru parametreleri;

- 65 yaş veya üstünde olmak
- KAH için en az 3 risk faktörüne sahip olmak (HT, DM, dislipidemi, sigara, aile öyküsü)
- Önceden bilinen >% 50 koroner arter darlığı olması (KAG ile tanınmış olması, koroner anjioplasti veya stent öyküsü, ACBG öyküsü, belgelenmiş MI öyküsü)
- Son 24 saatte 2 veya daha üstü anjina atağı
- Artmış kardiyak enzim düzeyi
- EKG de ST segment değişikliği olması (91).

2.5.7.2.3 GRACE risk skorlaması: GRACE risk skoru hastaneye kabul ve taburcu olma aşamasında kullanılır (91). Tüm AKS hastalarını içeren, geniş ölçekli, uluslararası bir kayıt sistemindeki seçilmiş olmayan hasta grubu ile yapılmıştır. GRACE skoru hastane içi ve taburculuk sonrası 6 aylık sürede ölüm veya istenmeyen herhangi bir olay riskini öngörmede kullanılır (91). Aynı zamanda 1. ve 3. yıla kadar istenmeyen olayları öngörebileceği de gösterilmiştir (92). Killip sınıflaması, yaş (n önemli parametre), sistolik kan basıncı, kalp atım hızı, serum kreatinin düzeyi, ani kalp durması, kardiyak biyomarkerlarda yükselme ve ST segment çökmesi GRACE skoru için kullanılan parametrelerdir. Killip sınıflaması ve

kreatinin düzeyi elde edilemediğinde bunların yerine sırasıyla diüretik kullanımı ve böbrek yetersizliği eklenerek modifiye skor hesaplanabilir (38).

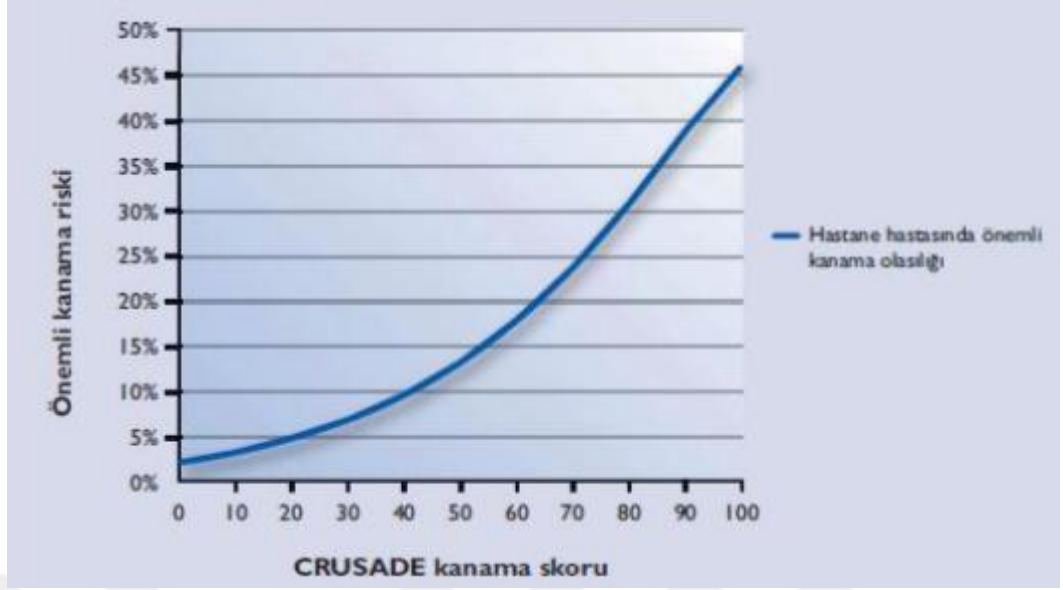
GARCE skoruna göre hastalar düşük (0-108), orta (109-140) ve yüksek (141-372) olarak 3 gruba ayrılır.

Tablo 9: GRACE Risk Skoruna Göre Mortalite Oranı (91)

Risk grubu	GRACE risk skoru	Hastane içi ölüm olasılığı (%)
Düşük	1-108	< 1
Orta	109-140	1-3
Yüksek	141-372	>3

2.5.7.2.4 Kanama riski değerlendirmesi: Major kanama AKS hastalarında hastane içi mortalite ile ilişkili önemli bir durumdur. Bu kanama riskini değerlendirmek için ACUITY ve CRUSADE gibi skorlar geliştirilmiştir (38). Kanama risk skorları AKS ve PCI düzenindeki kayıt veya çalışma gruplarından oluşturulan kohort çalışmasında 71277 NSTEMI hastası üzerinden geliştirilmiş ve buna ek olarak aynı kayıttan 17857 hasta üzerinden doğrulanmıştır (93).

İskemik olay öngördürücülerinin çoğu kanama komplikasyonlarıyla da ilişkilendirilse de iskemik riskler ve kanama risklerinin bireysel hasta üzerinden değerlendirilmesi gerekmektedir. Genel olarak CRUSADE ve ACUITY skorlarının KAG geçiren hastalarda majör kanama açısından makul belirleyicilik değerlere sahip olduğu düşünülmektedir (94). Ancak tıbbi tedavi gören veya oral antikoagülan alan hastalarda bu skorların belirleyicilik değeri tespit edilememiştir. Bu kısıtlamalar göz önüne alınarak kanama riskini belirlemek için mevcut çalışmalar ışığında KAG geçiren hastalarda CRUSADE skoru kullanılabilir.



Şekil 8: CRUSADE Kanama Skoruna Göre Kanama Riski Olasılığı

2.5.8 Kardiyak Monitorizasyon

Aritmik olayların çoğu semptom başlangıcından sonraki ilk 12 saatte meydana gelmektedir (38). Erken revaskülarizasyon ve antitrombotik ajanlar ile beta-blokör kullanımı gibi faktörler hayatı tehdit edici aritmi insidansını önemli derecede (% 3 e kadar) düşürmüştür (95). Hayatı tehdit edici aritmi gelişen hastalarda; kalp yetersizliği, düşük LV ejeksiyon fraksiyonu (< %30) ve üç damar KAH görülme sıklığı daha yüksektir (38).

Semptom başlangıcından sonra erken dönemde başvuran, kardiyak biyobelirteç yüksekliği olmayan ya da hafif-orta yüksek bulunan, LV fonksiyonları normal olan ve tek damar KAH'ı olan, PKG ile başarılı tedavi edilen NSTEMI hastaları ertesi gün taburcu edilebilir (96).

Tekrarlayıcı veya sürekli semptomlara sahip olmayan ve normal EKG' ye sahip cTn negatif olan hastalarda mutlaka ritm takibi veya hastane yatışı gerekmeyebilir. Kardiyak aritmi açısından düşük riskli olanlar ara yoğun bakım veya koroner yoğun bakımda revaskülarizasyon yapılana kadar ritm takibi yapılabilir. Orta ve yüksek riskte kardiyak aritmi gelişebilecek hastalara revaskülarizasyon derecesine ve revaskülarizasyon sonrası sürece bağlı olarak 24 saat koroner yoğun bakım ünitesinde ritm takibi gereklidir (38).

2.5.9 ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsünde Medikal Tedavi

2.5.9.1 Genel yaklaşım ve anti-iskemik: Anti-iskemik ilaçlarla tedavinin genel amacı; miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmak (kalp hızını, kan basıncını, ön yükü düşürerek veya miyokardın kontraktilitesini azaltarak) ve miyokarda giden oksijen sunumunu arttırmaktır. Tedavi sonrası hastanın iskemik semptomlarında gerilemez olmazsa EKG ve biyobelirteçlerin düzeyine bakılmaksızın KAG planlanmalıdır. Ayrıca bu hastalarda opiyat türevi ilaçlarda kullanılabilir; ancak morfinin oral antiagregan ilaçların emilimini azalttığı gözönünde bulundurulmalıdır. Rutin oksijen desteğine gerek yok, oksijen saturasyonu < % 90 ise ve solunum sıkıntısı var ise oksijen desteği verilmelidir (38)

Beta-bloker: Beta-blokerler (BB) kalp atım hızını, kan basıncını ve miyokardın kontraktilitesini azaltarak miyokardın oksijen tüketimini ve kalbin iş yükünü azaltır. Bu etkilerini katekolaminlerin miyokardiyal etkilerini yarışmalı inhibisyon yoluyla gösterirler. BB'ler sağ kalımı iyileştirir, infarkt alanının büyüklüğünü, ventriküler aritmileri, istenmeyen olaylar ile tekrarlayan iskemiye azaltırlar (97). İV nitrata rağmen semptomatik hastalara hipotansiyona dikkat edilerekiv BB tedavisi 5 mg dozunda 1-2 dakika içinde 5 dakikalık aralıklarla toplam 15 mg verilebilir. Akut kalp yetersizliği, kardiyonejik şok, hipotansiyon, atriyoventriküler blok, bradikardi ve akut bronkospazm gibi kontraendikasyonlar yok ise oral BB tedavisi 24 saat içerisinde başlanmalıdır. Metoprolol suksinat, karvedilol, bisoprolol gibi kardiyoselektif olanlar tercih edilmelidir (11,27,98).

70 yaş üzeri, kalp hızı > 110 atım/dk, sistolik kan basıncı < 120 mmHg olan hastalarda şok gelişimi açısından riskli olduğundan LV sistolik fonksiyonları değerlendirilmeden BB başlanmamalıdır (99). Kokain benzeri ajanlarla vazospazm durumunda BB tedavi karşılanamayan α reseptör ilişkili vazokonstriksiyon yaparak tabloyu kötüleştirir. Kronik BB tedavisi altında iken AKS geçiren hastalar Killip 3 tablosunda değilse BB tedaviye devam edilmelidir (38).

Nitratlar: Nitratlar koroner arterlerde vazodilatasyon yaparak koroner perfüzyonu artırır ve ard yükü azaltır. Aynı zamana venodilatasyon ile de ön yükü azaltarak ventrikül duvar gerilimini azaltır. Refleks taşikardi ile miyokard

kontraktilitesini arttırabilir; ancak eş zamanlı BB tedavi ile bu etki kontrol altına alınabilir. Nitratların istenmeyen kardiyak olayları azalttığına dair bir çalışma olmasa da iskemik semptomları azaltıcı etkisi patofizyolojik mekanizma ve klinik gözleme dayalıdır (27). Hastalara mümkünse hastane öncesi dönemde hipotansif değilse 0,3-0,6 mg sublingual nitrat 5 dakika arayla uygulanabilir. İV uygulama ise 5µg/dk dozu ile başlayıp gerekirse 200µg/dk'ya kadar kademeli olarak arttırılabilir. Baş ağrısı veya hipotansiyon gelişmesi durumunda nitrat tedavisi sonlandırılmalı. Devamlı infüzyona bağlı nitrat direncini engellemek için semptomları gerileyen hastada 12-24 saat nitrat tedavisine ara verilip sonrasında oral nitrata geçilmelidir. İV nitrat tedavisi aniden kesilirse refleks taşikardi ile taşikardi ve iskemi tekrarı riskinden dolayı doz azaltılarak sonlandırılmalıdır. Son 24 saatte sildenafil, son 48 saatte tadalafil alanlarda nitrat tedavisi kontraendikedir. Ayrıca sistolik kan basıncı < 90 mmHg, LV çıkış yolu obstrüksiyonu ve sağ ventrikül (RV) infarktı olanlarda kullanılmamalıdır (11,27).

Morfin: Anti-iskemik nitrat ve BB tedavisine rağmen ağrısı devam eden hastalarda analjezik ve anksiyolitik amaçlı kullanılabilir. 1-5 mg dozunda 5 ile 30 dakika içinde tekrarlanabilir. Venodilatasyon nedeniyle ön yükü azaltır, vagal tonus artışı ile kalp hızı ve kan basıncında düşme yapar; bu nedenle hipotansif hastalarda önerilmez. Morfin kullanımı sonrası solunum sıkıntısı gelişen hastalarda antidot olarak Naloksan kullanılmalıdır. Morfin antiplatelet emilimini azalttığı ve iv morfinin hastane içi mortaliteye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (38,90). Güncel kılavuzlar morfin kullanımını; nitrat ve BB tedavisine rağmen ağrısı devam eden hastalarda acil KAG öncesi ağrı kontrolü için önermektedir (40).

Kalsiyum Kanal Blokörler (KKB): KKB' ler koroner ve periferik arteriyel dilatasyona neden olup kan basıncını düşürürler. Verapamil ve diltiazem kalp hızını yavaşlatıp miyokard kontraktilitesini ve oksijen tüketimini azaltır. KKB tedavisi tolere edilen maksimum dozda BB ve nitrata rağmen iskemik semptomları devam eden, BB kullanılmayan ve hipertansiyonu olan hastalarda kullanılabilir. Vazospastik durumlarda BB kullanılmamalı, KKB tercih edilmelidir (28). Nifedipin kısa etkili bir KKB olup iskemi ve tekrarlayan infarktlara yol açtığından AKS' de

kullanılmamalıdır. LV disfonksiyonu olan, aktif kalp yetmezliği bulguları ve hipotansiyonu olan hastalarda KKB kontraendikedir (11).

Tablo 10: NSTEMI Erken Dönemde Anti-İskemik Tedavi İçin Avrupa Kardioloji Derneği Önerileri (38)

Öneri	Sınıf	Kanıt düzeyi
İskemisi devam eden hastalarda kontrendikasyon yoksa erken dönemde β - bloker başlanmalıdır.	I	B
Hasta Killip $\geq$ sınıf 3 tabosunda değilse kronik β -bloker tedavisine devam edilmelidir.	I	B
Sublingual veya IV nitrat tedavisi, tekrarlayan anjinası olan, kontrolsüz yüksek tansiyonu olan veya kalp yetersizliği tablosunda olan hastalarda önerilmektedir.	I	C
Vazospastik anjina tanısı veya şüphesi mevcutsa kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar düşünülmeli, β -blokerlerden kaçınılmalıdır.	IIa	B

2.5.9.2 Antiagregan tedavi

2.5.9.2.1 Aspirin (ASA): Tedavi planından bağımsız tüm AKS tanısı alan hastalarda tanı anından 162-325 mg aspirin dozu çiğnetilmeli veya yutulmalıdır. ASA Siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimi geri dönüşümsüz inhibe eder ve Tromboksan-A2 üretimini engeller. AKS' de ASA kullanımı majör vasküler olaylarda % 50' ye yakın azalma sağlamıştır (100). ASA etkisi hızlı olup 15 dakika içinde başlar ve yaklaşık 1 saatte anlamlı antiagregan etkiye ulaşır. Geri dönüşümsüz COX-1 inhibisyonu nedeniyle etkisi 7-10 gün kadar sürer. Aktif kanama, alerjik reaksiyon gibi kontranedikasyonlar yoksa NSTEMI tanısı alan tüm hastalarda yükleme dozunu takiben oral 75-100 mg ASA günde tek doz olarak önerilmektedir (11,38).

2.5.9.2.2 P2Y12 inhibitörleri:

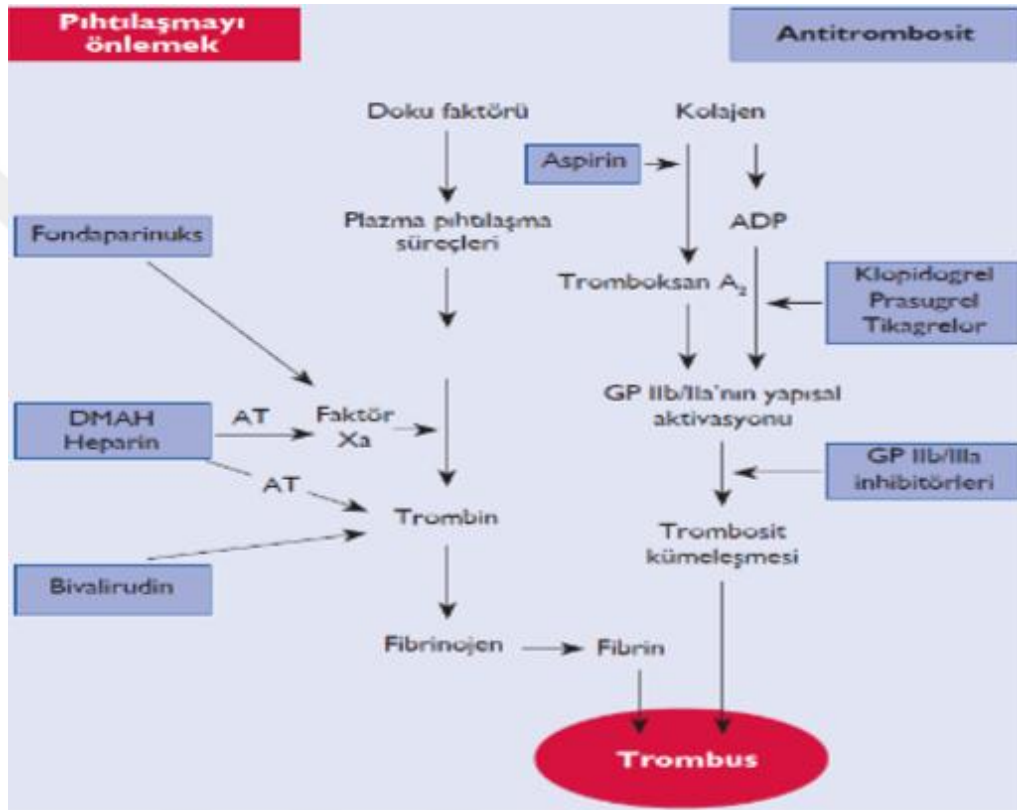
Klopidogrel: Klopidogrel ön-ilaç olup karaciğerde aktif metabolitine dönüşür. P2Y12 reseptörünü geri dönüşümsüz inhibe eder. Hem PKG, hem ACBG hem de medikal tedavi ile izlenen hastalarda mortalite ve vasküler olayları azalttığı gösterilmiştir (101). PKG öncesi klopidogrel başlanması 1. ayda ölüm, ölümcül olmayan MI gibi sonlanım noktalarını kanama riskini arttırmaksızın azaltır (102). Uzun süreli kullanımda ise kanama riskini arttırmadan istenmeyen kardiyovasküler olay sıklığı ve ölümü azalttığı gösterilmiştir. 300 mg yükleme dozunda etkisi 2 saatte başlarken 600 mg yükleme dozunda etki daha hızlı başlar. İlaç kesildikten sonra 5 gün etkisi devam eder. İdame dozu günde tek doz 75 mg' dır (11,103).

Prasugrel: Klopidogrel gibi ön-ilaçtır geri dönüşümsüz inhibisyon yapar; ancak klopidogrele göre antiagregan etkisi daha hızlı başlar ve daha güçlüdür. İlaç kesildikten sonra etkisi 7 gün sürer. Yükleme dozu 60 mg, idame dozu günde tek doz 10 mg 'dır. PKG sırasında ve sonrasında klopidogrel ile kıyaslandığında istenmeyen olay sıklığı ve ölüm daha az iken majör ölümcül kanama sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Özellikle erken dönemde ACBG planlanan hastalarda kanama 4 kat artmıştır (11,99). Bu nedenle NSTEMI' de klopidogrel ile stent trombozu görülen hastalar dışında prasugrel önerilmemektedir. Prasugrel kanama riskini arttırdığından iskemik inme veya geçici iskemik atak geçirenlerde kesin, < 60 kg ve > 75 yaş durumlarında ise rölatif kontraendikedir (38).

Tikagrelor: Ön-ilaç değildir, P2Y12 reseptörünü geri dönüşümlü inhibe eder. Yarı ömrü 12 saat olup antiagregan etkisi klopidogrele göre daha güçlü ve daha hızlıdır. Klopidogrele göre tüm nedenli kardiyak ölüm ile stent trombozu daha az görülmüştür (104). Özellikle daha önce klopidogrel kullanan ve invaziv girişim yapılmayan hastalarda daha faydalı bulunmuştur (104). Daha önce iskemik inme, geçici iskemik atak geçirenlerde, >75 yaş üstü ve düşük vücut ağırlığı olan alt grup hastalarda tikagrelor faydalı bulunmuştur (27,105); bu nedenle tüm NSTEMI hastalarında tedavi planından bağımsız olarak tikagrelor verilebilir (27,104). Yükleme dozu 180 mg, idame dozu günde 2 kez 90 mg' dır. İlaç kesildikten sonra 5 gün etkisi sürer. Eş zamanlı adenosin geri alımını inhibe ettiğinden hastaların yaklaşık % 20 sinde dispne yapabilir; ancak ilaç kesilmesini gerektirmez ve zamanla

geriler. Ek olarak ilk 3 haftada 3 saniye kadar sürebilen sinüzal pause duraklamaları yapılabilir (11,27).

Kangrelor: Geri dönüşümlü P2Y12 reseptör inhibisyonu yapar. İV kullanılan bir ilaçtır. Yükleme dozu 30 µg/kg olup idame dozu 4 µg/kg/dk'dır. Etki hemen başlar; ilaç kesildikten 1-2 saat sonra sonlanır. Yarı ömrü < 10 dakikadır. Kangrelor; GİS perfüzyonu kötü olan, kusması olan hastalar ve ACBG planlanan hastalarda cerrahiye kadar geçen sürede kullanılabilir.



Şekil 9: Antitrombotik İlaçlarla Tedavinin Hedefleri (11)

2.5.9.2.3. Glikoprotein 2b/3a inhibitörleri: Absiksimab, eptifibatid ve tirofiban bu grupta yer alır. İV yolla uygulanırlar. P2Y12 reseptörü üzerinden değil, agregasyonun son basamağında fibrinojen aracılı çapraz bağ oluşumunu engeller. Gp 2b/3a inhibitörlerinin KAG öncesi kullanılmasının belirgin bir faydası gösterilemediğinden genellikle KAG sonrası gereklilik halinde kullanımı önerilir. Tikagrelor ve prasugrel alan hastalarda kanama riskinden dolayı ve yeterli veri olmadığından sadece trombotik komplikasyonlarda kurtarıcı tedavi olarak kullanılmalıdır (38).

Tablo 11: Gp 2b/3a Doz Düzenlemesi (38)

İlaçlar	Doz Önerileri			
	Böbrek işlevleri normal ya da evre 1-2 KBH eGFR $\geq$ 60ml/dk/1.73m ²	Evre 3KBH (eGFR30-59ml/dk/1.73m ²)	Evre 4KBH (eGFR15-29ml/dk/1.73m ²)	Evre 5 (eGFR) $\leq$ 15ml/dk/1.73m ²)
Eptifibatide	Bolus 180µ/kg IV İnfüzyon 2µ/kg/dk	Bolus dozu azaltılmaz, eğer eGFR<50ml/dk/1.73m ² ise infüzyon hızı 1µ/kg/dk'ya düşürülür.	Önerilmez.	Önerilmez.
Tirofiban	Bolus 25µ/kg veya 10µ/kg IV infüzyon 0.15µg/kg/dk	Doz ayarlaması yapılmaz.	Bolus dozu ayarlanmaz, infüzyon hızı 0.05µ/kg/dk'ya düşürülür.	Önerilmez.
Absiksimab	Bolus 0.25µ/kg IV infüzyon 0.125 µ/kg/dk	Doz ayarlamasına ait özel bir öneri bulunmamaktadır. Kanama riskinin dikkatli bir biçimde değerlendirilmesi gerekir.		

2.5.9.2.4 Antiagregan tedavinin süresi ve kesilmesi: Tüm NSTEMI hastalarında 1 yıl süre ile ikili antiagregan (ASA+P2Y12 inhibitörü) önerilmektedir (38). Hastanın iskemik ve kanama riski bireysel bazda değerlendirilip gereklilik halinde bu süre uzatılabilir veya kısaltılabilir (38). İkili antiagregan tedavinin erken kesilmesi tekrarlayan iskemik olay ve stent trombozuna yol açabilir (106). Ertelenemeyen kardiyak dışı cerrahi durumlarında metal kaplı stent (BMS) için en az 1 ay, ilaç kaplı stent (DES) için en az 3 ay süreyle ikili antiagregan tedavi önerilmektedir. Ciddi kanamalarda veya sinir sistemi cerrahisi gibi yüksek riskli durumlarda stent trombozu riskinden dolayı mümkün olduğu sürece ASA tedavisine devam edilmeli ve bu ameliyatlar işlevsel kateter laboratuvarı olan merkezlerde yapılmalıdır (38).

Stent trombozu riski yüksek değilse elektif kardiyak dışı cerrahide klopidoğrel ve tikagrelor 5 gün önce, prasugrel 7 gün önce kesilmelidir. Ancak yüksek kanama riski olan cerrahi işlemlerde tikagrelor 7 gün önce, klopidoğrel ve prasugrel 10 gün önce kesilebilir. Bu durumlarda hastanın iskemi ve kanama riski, PKG yapıldıktan sonra geçen süre ve takılan stentin türü göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Stent takıldıktan kısa süre sonra kardiyak dışı cerrahi gereken hastalarda ikili antiagregan tedavi kesildikten sonra düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya Gp 2b/3a inhibitörleri ile köprü tedavisi faydalı olabilir. İnvaziv tedavi yapılmayan NSTEMI hastalarında cerrahi öncesi P2Y₁₂ inhibitörleri kesilebilir.

Tablo 12: NSTEMI’de Antitrombosit Tedavi Önerileri (38)

Öneri	Sınıf	Kanıt düzeyi
Oral antitrombosit tedavisi		
Tedavi stratejisinden bağımsız olarak, kontrendikasyonu olmayan tüm hastalarda erken dönemde 150-300 mg Aspirin yüklemesi yapılmalı ve günlük 75-100 mg dozunda idame tedavisi uzun dönem verilmelidir	I	A
Kontrendikasyon olmadıkça 12 ay süreyle aspirine ek olarak, bir P2Y ₁₂ inhibitörü verilmelidir	I	A
Tikagrelor (180 mg yükleme 90 mg günde iki kez idame) kontrendikasyonu olmayan tüm orta ve yüksek iskemi riskli hastalara erken dönem tedavi stratejisinden bağımsız olarak daha önceden klopidoğrel almış hastalar da dahil olmak üzere başlanmalıdır	I	B
Prasugrel (60 mg yükleme 10 mg idame) kontrendikasyonu olmayan hastalarda PKG öncesinde verilmelidir.	I	B
Klopidoğrel (300-600 mg yükleme 75 mg idame) tikagrelor veya prasugrel alamayan ya da oral antikoagülan kullanacak hastalara verilmelidir.	I	B
DES takılması sonrası yüksek kanama riski olan hastalarda P2Y ₁₂ inhibitörü tedavisi 3-6 ay süresince verilebilir.	IIb	A
Koroner anatomisi bilinmeyen hastalara prasugrel verilmemelidir.	III	B
İntravenöz antitrombosit tedavi		
GIIB/IIIa inhibitörleri PKG sırasında trombotik komplikasyonlarda kurtarma amaçlı verilmelidir.	IIa	C
PKG yapılacak P2Y ₁₂ inhibitörü verilmemiş hastalara kangrelor verilebilir.	IIb	A
Koroner anatomisi bilinmeyen hastalara GIIB/IIIa inhibitörü verilmemelidir.	III	A

2.5.9.3 Antikoagölan tedavi:

Standart Heparin (UFH): Trombin ve faktör Xa inhibisyonu ile trombüs oluşumunu engeller. Yarı ömrü kısa olduğundan iv infüzyonla verilmelidir. Kiloya göre 60 Ü/kg bolus dozu takiben 12 Ü/kg dozunda infüzyona geçilmeli. Etkinliği aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile izlenebilir; 6 saatte bir aPTT ölçölüp 5-75 saniye aralığında tutulmalıdır. PKG sırasında 70-100 Ü/kg (eğer Gp 2b/3a inhibitörü verildiyse 50-70 (Ü/kg) dozunda veya aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) 200-250 saniye arasında olacak şekilde uygulanmalıdır. İnfüzyon süresince heparin ilişkili trombositopeni (HİT) açısından dikkatli olunmalıdır (11,38).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH): Standart heparine göre daha güçlü faktör Xa inhibisyonu yapar. Daha etkili trombin inhibisyonu, sabit doz uygulaması ve HİT yapmaması açısından avantajlıdır. En yaygın kullanılamı enoksaparin olup 1 mg/kg dozda subkutan yolla 12 saat arayla uygulanmalıdır. eGFR < 30 ml/kg/1.73 m² olanlarda günde tek doz, eGFR < 15 ml/kg/1.73 m² olanlarda ise kullanımı önerilmez. NSTEMI hastalarında PKG öncesi son 8 saat içerisinde enoksaparin yapılmışsa ek doza gerek yoktur; ancak son dozun üzerinden 8 saat geçmişse işlem esnasında 0,3 mg/kg iv bolus ek doz uygulanmalıdır. İşlem sırasında antikoagölan ilaç değışikliğı önerilmiyor. Enoksaparin ve UFH karşılaştırıldında 30. Günde ölüm ve MI açısından ve kanama riski açısından anlamlı fark bulunmamıştır (38).

Fondaparinux: Parenteral kullanılan direkt faktör Xa inhibitörüdür. Antirombine yüksek afinite ile bağlanıp trombin oluşumunu engeller. Subkutan yolla uygulandığında biyoyararlanım % 100' dür, yarım ömrü 17 saattir; bu nedenle günde tek doz yeterlidir. Anti faktör Xa aktivitesine bakmaya gerek olmadığı gibi HİT' e neden olmaz. NSTEMI hastalarında önerilen doz günde tek sefer 2,5 mg' dır.

eGFR < 20 ml/kg/1.73 m² ise kullanımı kontraendikedir. Fondaparinux acil KAG yapılan hastalar dışında güvenle kullanılabilir (38).

Bivaluridin: Direkt trombin inhibitörüdür. Böbrekten atılır ve infüzyon sonlandıktan sonra etkisi 25 dakikadır. 0,75 mg/kg iv bolus, devamında

1,75mg/kg/sa dozunda işlemten sonra 4 saat kadar kadar kullanılabilir. PCI süresince UFH+Gp 2b/3a kullanımına tercih edilebilir (107).

2.5.9.4 Antiagregan ve antikoagulan tedavi protokolleri: Aspirin ve klopidoğrel alan hastalarda yeni nesil oral antikogulan (NOAK) kullanımını incelenmiş ancak apiksaban ile yapılan çalışmalarda yüksek kanama riskinden dolayı çalışma sonlandırılmıştır. Rivaroksaban ile yapılan çalışmada ise 2,5 mg rivaroksabanın verilebileceği gösterilmiştir. Prasugrel ve tikagrelor alan hastalarda NOAK önerilmez.

Atrial fibrilasyon veya mekanik kapak gibi uzun dönem antikoagulan gerektiren durumlarda hastanın iskemi ve kanama riski değerlendirilmelidir (38). PKG yapılan hastalarda kanama riski yüksek ise ilk 1 ay ikili antiagregan (ASA+ klopidoğrel) + oral antikoagulan kullanılıp 1. ayın sonunda oral antikoagulan ile birlikte ASA ya da klopidoğrelden biri kullanılmalı, 1 yıl sonra ise sadece antikoagulan ilaç ile devam edilmelidir (38). Kanama riski yüksek değilse 3'lü tedaviye 6 ay devam edilmeli, 6 ay sonunda antiagreganlardan biri kesilmelidir. Hastaya PKG yapılmamış ve medikal izlem ile takip ediliyor veya ACBG yapıldıysa ilk 1 yıl oral antikoagulan ile birlikte ASA ya da klopidoğrel kullanılmalı, 1 yıl sonunda antiagregan ilaç kesilip oral antikogulan ile devam edilmelidir (38). Oral antikoagulan alan hastalarda tikagrelor veya prasugrel verilmemelidir (38).

İnvaziv tedavi yapılmayan hastalarda antiagregan tedaviye ek olarak antikoagülasyon için enoksaparin ve fondaparinuxs tercih edilecek ajanlar olup UFH alternatiftir. Ancak fondaparinuxs kullanılacaksa invaziv tedavi esnasında kateter trombozunu önlemek için ek bir antikoagülana geçilmelidir (11).

Başvuru anında acil invaziv tedavi durumlarında NSTEMI hastalarında antikoagulan olarak UFH, enoksaparin ya da bivaluridin kullanılabilir. Gp 2b/3a inhibitörü rutin önerilmez, gerekli görülen hastalarda önerilir. ACBG kararı verilen hastalarda ise ASA' ya devam edilmeli, klopidoğrel ve tikagrelor 5 gün önceden prasugrel 7 gün önceden kesilmelidir (11) Eğer Gp 2b/3a inhibitörü başlandıysa cerrahiden 4 saat önce, bivaluridin ve enoksaparin 12 saat önce kesilmelidir (27).

Anjiyografi sonrası medikal tedavi kararı verilen hastalarda ASA'ya ek olarak klopidoğrel veya tikagrelor verilmelidir. UFH akut olaylardan 48 saat sonraya kadar, enoksaparin ve fondaparinuxs yatış süresi boyunca verilmeli; bivaluridin ise anjiyografi sonrası sonlandırılmalıdır (11).

2.5.9.5 Diğer ilaçlar:

Anjiotensinojen Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEi): Hipotansiyon ve akut böbrek yetersizliği olmayan hastalara ilk 24 saate başlanması önerilir (11). Kontraendikasyon yoksa LVEF % 40 ve altında olanlar, kalp yetmezliği, DM, HT ve KBY hastalarına başlanmalıdır. Remodelingi azaltmada, sağkalımı iyileştirmede yararlıdır. Tolere edilemiyorsa anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) kullanılabilir.

Statinler: Hem STEMI hem de NSTEMI hastalarında yararlı oldukları gösterilmiştir. AKS sonrası uzun dönemde ikincil korumada LDL düzeyi yüksek olmayan hastalarda bile MI, ölüm ve inme riskini azalttığı gösterilmiştir (108). Mevalonik asit düzeylerini düşürdüklerinden damar duvarı üzerinde pleiotropik etki gösterirler. Hastaneye kabulden sonra erken dönemde hedef LDL düzeyine ulaşmak için statin başlanmalıdır (109).

Akut koroner sendrom ile başvuran hastalar tekrarlayan kardiyovasküler olay yaşama riskine sahiptirler. Bu hastalarda lipid tedavisi yönetimi hayat tarzı değişiklikleri, risk faktörü yönetimi ve kardiyoprotektif ilaç tedavisini içeren kapsamlı bir risk azaltma stratejisi ile yapılmalıdır (110). AKS hastalarında başvuru esnasında hızlıca lipid profili değerlendirilmeli ve en kısa sürede statin başlanması önerilir. Taburculuktan 4-6 hafta sonra lipid seviyeleri tekrar değerlendirilmelidir (111). Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin 2019 yılı Ağustos ayında güncellenen Dislipidemi Kılavuzunda AKS hastaları için hedef LDL düzeyi Sınıf 2a ve kanıt düzeyi C ile şöyle belirlenmiştir;

Başlangıç düzeyine göre $\geq$ % 50 azalması ve LDL düzeyi < 55 mg/dL ($< 1,4$ mmol/L) (110).

Statin tedavisinin böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağladığı ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir (112). Bunun nedeninin anti-inflamatuvar etkiyle endotel

fonksiyonunda düzelme ve glomerüllerdeki anormal geçirgenliğin azalması olabileceği öne sürülmüştür (113). Fakat statinlerin KBY olgularında progresyonu azaltıp azaltmadığı tartışmalıdır (114). Hemodiyaliz hastalarında yapılan 2 büyük randomize çalışmada statin tedavisinin aterosklerotik KVH nedenli olay ve ölümler açısından faydası gösterilememiştir (114,115). Bu çalışmalar hemodiyalize giren hastalarda statin tedavisinin önerilmeyişinin temel gerekçesini oluşturmaktadır. Daha sonra yayınlanan bir başka çalışmada ise KBY olgularında simvastatin + ezetimib tedavisinin plaseboya göre major aterosklerotik olaylar ve hemorajik olmayan inmeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (109). Bu çalışmada GFR kategorileri açısından ve hemodiyalize giren ve girmeyen hastalar açısından fark bulunmamıştır (116). Evre 5 KBY olguları çok yüksek riskli olsalar da statin tedavisinden yarar göreceklere dair güçlü kanıtlar yoktur. Bu nedenle, günümüzde hemodiyalize giren ve aterosklerotik KVH tanısı olmayan hastalarda statin başlanması halen önerilmemektedir (117). Statinler KBY' li hastalarda rabdomiyoliz insidansını arttırabilir ve bu etki GFR düştükçe daha belirgindir (118). Yan etkilerin çoğu yüksek doz statin alan hastalarda gözükmemektedir. Primer olarak karaciğerden atılan Fluvastatin, Atorvastatin ve Pitavastatin bu grupta tercih edilebilir.

Hemodiyalize girmeyen Evre 3-5 KBY olguları çok yüksek riskli olarak değerlendirilir. Bu hastalarda Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Sınıf 1 kanıt düzeyi A ile mutlaka statin ya da statin+ezetimib önerilmektedir (116,119–121). Daha önceden statin tedavisi alan aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı ve hemodiyalize girmeyen hastalara hemodiyaliz başladıktan sonra statin tedavisinin devamı önerilmelidir (Sınıf 2a, kanıt düzeyi C) (110). Hemodiyaliz hastalarında ise statin tedavisi için yeterli kanıt yoktur. Hemodiyaliz bağımlı ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalara Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti tarafından statin tedavisi önerilmemektedir (Sınıf 3, kanıt düzeyi A) (110,114,115).

2.5.10 Koroner Anjiyografi ve İnvaziv Revaskülarizasyon Tedavi

2.5.10.1 Koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon. Revaskülarizasyon semptomları giderir; hastane yatışını kısaltır ; prognozu iyileştirir ve endikasyonları, zamanlaması ve yaklaşım seçimi (PKG veya ACBG) hastanın durumuna, risk

faktörlerine, eşlik eden hastalıklara ve KAG ile saptanan lezyonların yaygınlığı ile şiddetine göre karar verilir (122).

Tanı konan NSTEMI hastalarının yaklaşık % 85 inde KAG esnasında en az bir epikardiyal koroner arterde >% 50 darlık bulunur. Hem STEMI hem de NSTEMI hastalarında en sık sorumlu arter sol ön inen arter (LAD) dir. Hastaların % 10'u sol ana koroner arter darlığına, % 35'i 3 damar hastalığına, % 20'si iki damar ve % 20'si tek damar hastalığına sahipken; % 15' lik kısımda tıkayıcı olmayan KAH saptanır ve bu tıkayıcı olmayan KAH grubu sıklıkla kadın hastalardır (27).

Darlık derecesi < % 50 olan lezyonlara hafif, % 50-70 arasındaki lezyonlara orta, >% 70 olanlara ciddi ya da kritik darlık denir. KAG yapılırken külprit yani infarktın sorumlu lezyon için akut plak rüptürü bulguları olan trombüs ile uyumlu lümen dolum defekti, plak ülserasyonu, plak düzensizliği, diseksiyon veya bozulmuş akımdan en az 2 tanesi olmalıdır. Lezyonun anatomik özelliklerinin yanında lezyonun devamında koroner kan akımının kontrast maddenin damar distaline ulaşmasına göre derecelendirildiği TIMI perfüzyon sınıflaması da hem distal mikrovasküler dolaşım hem de prognoz açısından önemlidir.

Tablo 13: TIMI Perfüzyon Sınıflaması (27)

TIMI Perfüzyon Sınıflaması	
TIMI 0	Darlığın ötesine hiç kontrast geçişi yoktur (total oklüzyon)
TIMI 1	Darlığın ötesine kontrast geçişi olur ancak damar distalinde dolum yoktur (subtotal oklüzyon)
TIMI 2	Kontrast madde damarın distaline kadar ulaşır ancak hem dolum hem de yıkanma hızı tıkalı olmayan diğer damarlara göre azalmıştır
TIMI 3	Kontrast madde damar distaline tıkalı olmayan diğer damarlar ile aynı sürede ulaşır.

2.5.10.2 Koroner anjiyografi komplikasyonları: Koroner anjiyografinin kesin bir kontrendikasyonu yoktur; ancak rölatif kontrendikasyonları vardır. Bu durumların varlığında koroner anjiyografi kararı hastanın durumuna göre göreceği fayda ve zarar iyice değerlendirilerek verilmelidir.

Tablo 14: Koroner Anjiyografi Komplikasyonları (27)

Komplikasyon	Risk (%)
Ölüm	0.11
Miyokard infarktüsü	0.05
Serebrovasküler olay	0.07
Aritmiler	0.38
Vasküler komplikasyonlar	0.43
Kontrast madde alerjisi	0.37
Hemodinamik komplikasyonlar	0.26
Kalp boşluklarının perforasyonu	0.03
Diğer komplikasyonlar	0.28

Tablo 15: Koroner Anjiyografinin Rölatif Kontraendikasyonları (27)

Rölatif kontrendikasyonlar
Koagülopati
Kontrast madde alerjisi
Böbrek yetersizliği
Aktif enfeksiyon
Supin pozisyonu verilemeyecek düzeyde dekompanse kalp yetersizliği olan hastalar
Abdominal aort anevrizması (Femoral giriş yolu tercih edilecekse)
Kontrol edilemeyen ciddi hipertansiyon
Ciddi periferik arter hastalığı
Anemi ve ciddi elektrolit bozuklukları

2.5.10.3 Girişimsel tedavinin zamanlaması:

Tablo 16: NSTEMI’de Girişimsel Tedavi İçin Zamanlama Stratejisi

Risk sınıflaması	Risk kriterleri	Koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon zamanlaması
Çok yüksek	• Hemodinamik instabilite veya kardiyojenik şok • Tekrarlayıcı veya medikal dirençli göğüs ağrısı • Hayatı tehdit eden aritmiler veya kardiyak arrest • Mekanik komplikasyon varlığı • Akut kalp yetmezliği • Tekrarlayan dinamik ST-T dalga değişiklikleri, özellikle intermittan ST elevasyonu	Acil invazif strateji (< 2 saat)
Yüksek	• Troponin değerlerinde MI’la uyumlu yükselme ve düşme • Dinamik ST-T dalga değişiklikleri (semptomatik veya sessiz) • GRACE skoru >140	Erken invazif strateji (< 24 saat)
Orta	• DM • Renal yetmezlik • LV<%40 veya konjesitif kalp yetmezliği • Erken post-infarkt angina • Geçirilmiş PKG • Geçirilmiş KABG • GRACE skoru >109 ve <140	İnvazif strateji (< 72 saat)
Düşük	• Yukarıdaki bulgularının hiçbirinin olmaması	

2.5.10.4 Perkütan koroner girişim: Balon anjioplasti sonrası ani damar tıkanıklığı ve tekrarlayan stenozun geliştiğinin ortaya konmasından sonra, önerilen standart tedavi stent implantasyonu olmuştur (38). İlaç salınımlı stentler (DES) tercih edilmeli, 12 ay süreyle ikili antiagregan tedavi verilmesi önerilmektedir (38). Trombektominin NSTEMI’ de faydasını gösteren çalışma yoktur. FFR stabil KAH’ da lezyonun fonksiyonel değerlendirmesi için altın standard olmakla birlikte; NSTEMI’ de rolü hala bilinmemektedir (38). PKG için güncel kılavuzların önerdiği gibi femoral vasküler girişim yerine yeterli tecrübeye sahip olunması durumunda

radiyal yaklaşımdır (123). Ancak intra-aortik balon pompası takılması, transkateter kapak girişimleri ya da periferik arter girişimlerinde femoral yol önerilmektedir (38).

Anjiyografide çok damar hastalığına sahip NSTEMI hastalarında mevcut çalışmalarda külprit lezyondan bağımsız olarak tam revaskülarizasyon önerilmektedir. Koroner anatomisi karmaşık olan çok damar hastalığı varlığında PKG riskli olacağından ACBG gerekmektedir. Bu nedenle klinik zorunluluk yok ise, tam revaskülarizasyon kararı hastanın yaşına, genel durumuna ve komorbid yüküne bakılarak verilmelidir. Tam revaskülarizasyonun eş zamanlı ya da kademeli olarak mı yapılacağı; hastanın kliniğine, koroner anatomisine, LV fonksiyonlarına, uygulanacak işleme ve hastanın isteğine göre belirlenmelidir (38).

2.5.10.5 Koroner arter by-pass greft cerrahisi (ACBG): Hastaneye yatan NSTEMI hastalarının yaklaşık %10'unda cerrahi revaskülarizasyon kararı verilir (124). Cerrahi kararı verilen NSTEMI hastaları elektif cerrahi hastalarına göre daha yaşlı olup sol ana koroner darlığı ve LV disfonksiyonu daha sık görülür; tüm bunlar cerrahi riski arttırmaktadır (124).

Akut infarkt esnasında revaskülarizasyon ne kadar erken yapılırsa nekroz alanı ve ödem daha az olur. Acil cerrahi revaskülarizasyonundaki gecikme, kardiyopulmoner by-pass ve kardiyoplejik arrestin istenmeyen etkileri düşünüldüğünde; acil revaskülarizasyon gereken durumlarda öncelikle tercih edilecek yöntem PKG olmalıdır. PKG 'nin başarısız olduğu ya da uygun olmadığı hastalarda; hemodinamik instabilite, ölümcül aritmi, dirençli iskemi gibi klinik durumlarda acil cerrahi revaskülarizasyon uygulanmalıdır (38).

2.5.11 İnfark Sonrası Risk Değerlendirmesi ve Prognoz

En önemli prognostik gösterge yaş olup yaş arttıkça mortalite artar (11). Ancak ileri yaştaki hastalar en yüksek riskli hastalar olmasına rağmen kılavuzların önerdiği tedavi yaklaşımlarından daha az yararlanmaktadırlar. En önemli ikinci gösterge LV sistolik fonksiyonlarıdır (11). LVEF % 40 ve altında olanlarda mortalite yüksektir. Bu nedenle infarktüs geçiren tüm hastalarda TTE ile LV fonksiyonları değerlendirilmelidir. KAG esnasında ventrikülografi ile de LV fonksiyonları

değerlendirilebilir; ancak en kontrast maruziyeti ve hemodinamik instabilite riskinden dolayı rutin önerilmemektedir. Bu yöntemler dışında LV hacim ve fonksiyonları ile skar dokusunun varlığı CMRI ile değerlendirilebilir (11).

İnfarkt sonrası KAH yaygınlığı ile rezidüel iskemi olup olmaması mortalite açısından önemlidir. Revaskülarizasyon edilemeyen ve medikal izlenen hastalar ya da sadece külprit lezyonu revaskülarize edilen çok damar hastalarında akut olaydan 3-7 gün sonra ve en az 24 saatlik asemptomatik periyottan sonra kalp yetersizliği yok ise stres testi yapılabilir. Submaksimal egzersiz stres testi ile hem fonksiyonel kapasite hem de medikal tedavinin etkinliği değerlendirilebilir. Test esnasında en az 3 metabolik eşdeğere (METs) ulaşan hastalarda prognoz iyidir. Bu değere ulaşamayan ya da işlem esnasında hipotansiyon, ST çökmesi, ventriküler aritmi veya iskemi semptomu geliştirse prognoz kötü olup girişimsel tedavi planlanmalıdır (11).

2.6 KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ İLE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM İLİŞKİSİ

Kronik böbrek yetersizliği (KBY); 3 ay veya daha uzun süre ile böbreğin yapısal veya işlevsel fonksiyonlarının çeşitli hastalıklar nedeniyle ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan bozulması olarak tanımlanabilir (125). KBY; ABD'nin Ulusal Böbrek Kurumu tarafından ölçülen eGFR değerinin 60 ml/min/1.73 m²'nin altına düşmesi veya böbrek hasarı olmasıdır. Hesaplanan GFR 60 ml/min/1.73 m²'nin altına düşünce çeşitli patobiyolojik mekanizmalar işleme başlar. Kardiyovasküler sonlanımlı çoğu çalışmanın PKG girişim sonrası restenoz, tekrarlayan MI, diyastolik veya sistolik kalp yetersizliği, aritmi ve kardiyovasküler ölüm için buldukları kırılma noktası eGFR 60 ml/min/1.73 m²'nin altına inmesi şeklindedir (27).

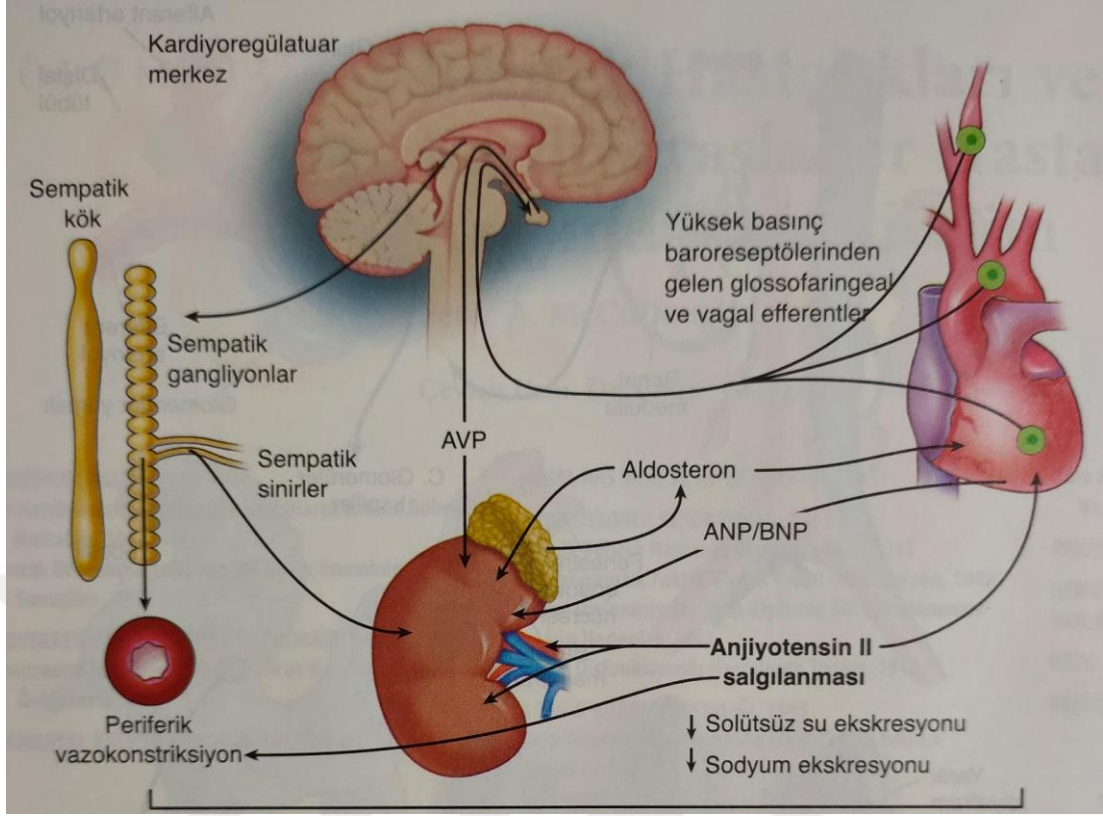
Renal disfonksiyon ve yetersizlik sıklıkla kardiyovasküler bozukluğa neden olurken; kardiyovasküler hastalık, sol ventrikül disfonksiyonu veya kalp yetersizliği de renal fonksiyonları bozabilir (126). Kardiyovasküler hastalıklar son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olan hastalarda en sık ölüm nedenidir (70).

SDBY'nin önde gelen nedenleri arasında diyabetik nefropati, hipertansiyon, kronik glomerulonefrit, polikistik böbrek hastalığı, interstisyel nefritler, obstrüktif üropati gibi çok sayıda renal ve sistemik hastalık bulunmaktadır (127). En sık rastlananlar ise diyabet, HT ve kronik glomerulonefritlerdir (127). KBY gelişen çocuk hastalarda etyolojide sıklıkla vezikoüreteral reflü hastalığı ve primer glomerüler hastalıklar rol oynamaktadır.

Tablo 17: Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Ölüm Oranları (70)

Ölüm nedeni	Yüzde
Miyokard infarktüsü dışı kardiyak nedenler	31.2
Miyokard infarktüsü	15.6
Sepsis	11.3
Diyalizi bırakma	5.2
Serebrovasküler olay	6.4
Malignensi	3.8
Diğer nedenler	26.5

Kronik böbrek yetersizliği hastaları KVH gelişimi açısından yüksek riskli hastalardır (128). KAH ve LVH görülme oranları yüksektir. Ayrıca KBY hastalarında ölümün bağımsız belirleyicilerinden olan kalp yetmezliği gelişme sıklığı da artmıştır (129). Yapılan çalışmalarda SDBY'li olan diyaliz programındaki hastalarda kardiyovasküler ölüm oranı genel popülasyona göre 10-20 kat artmıştır (130). KBY; KAH, LVH, perikardit, aritmi ve infektif endokardit gibi kardiyovasküler hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür (131). KBY hastalarında eşlik eden HT, DM, HL, homosisteinemi gibi durumlar da bu riskin artmasına katkıda bulunur (132).



Şekil 10: Kalp ve Böbrek Arasında Nörohümorale Bağlantı Sistemleri

2.6.1 Kronik Böbrek Yetersizliği Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Sistemik Hipertansiyon: KBY hastalarında HT sıklığı hedef nüfusa, renal hastalığın nedenine ve şiddetine göre değişmekle birlikte % 60-100 arasındadır (133). HT patogeneğinde rol oynayan en önemli etkenler; artmış intravasküler sıvı, sempatik hiperaktivite ve buna bağlı renin-anjiyotensin aktivitesindeki artışın neden olduğu vazokonstriksiyondur (127). Sodyum retansiyonu ve dolayısıyla intravasküler volüm artması kardiyak atım volümünün artmasına neden olur. Kardiyak atım volümünün artmasına neden olan bir diğer faktör de anemidir. Hipertansiyona yol açan diğer mekanizmalar, vazodilatasyon etkisi olan prostaglandinlerde ve nitrik oksitte azalma, vazokonstriktör etkisi olan endotelinde artma ve sonuçta periferik vasküler direncin yükselmesidir. Bir endojen molekül olan asimetrik dimetil arjinin, L-arjininden nitrik oksit oluşumunu sağlayan nitrik oksit sentaz enzimini inhibe eder. Bu molekül SDBY hastalarında birikir ve bu yolla vazodilatör olan nitrik oksit oluşumunu engeller ve hipertansiyon patogeneğinde rol alır (127,134).

Hiperlipidemi: Kronik renal hastalıklarda hiperlipidemi sıklığı genel nüfustan daha yüksektir (127,128). Glomerüler filtrasyon hızı 50 ml/dk/1.73 m²'nin altına indiğinde lipid metabolizmasında anormallikler ortaya çıkmaya başlar. Total veya LDL-kolesterol yüksekliği, kronik renal hastalık, nefrotik sendrom, periton diyalizi hastaları ve renal transplant hastalarında en fazla iken (%70-%100); kronik böbrek yetersizliği ve SDBY hastalarında hipertrigliseridemi ile birlikte düşük HDL düzeyi en sık görülen lipid anormalliğidir (135,136).

Diabetes Mellitus: Diyaliz tedavisine başlanan hastaların yaklaşık %30'u diyabetiktir. Kronik renal hastalıklarda glisemi kontrolünü sağlamak daha da zorlaşmaktadır. Diyaliz hastaları arasında diyabetik olanlarda, olmayanlara oranla; miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetersizliği gibi kardiyak hastalıkların ve buna bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (70,137).

Homosistein: Kronik renal yetersizlikli hastalarda plazma homosistein düzeyleri genellikle yüksektir ve homosistein düzeylerinde artışın kardiyovasküler risk artışına neden olduğu gösterilmiştir. Renal fonksiyon bozukluğunda homosistein artışında rol oynayan faktörün klirensinde azalma olduğu belirtilmişse de henüz kesin kanıt yoktur (138).

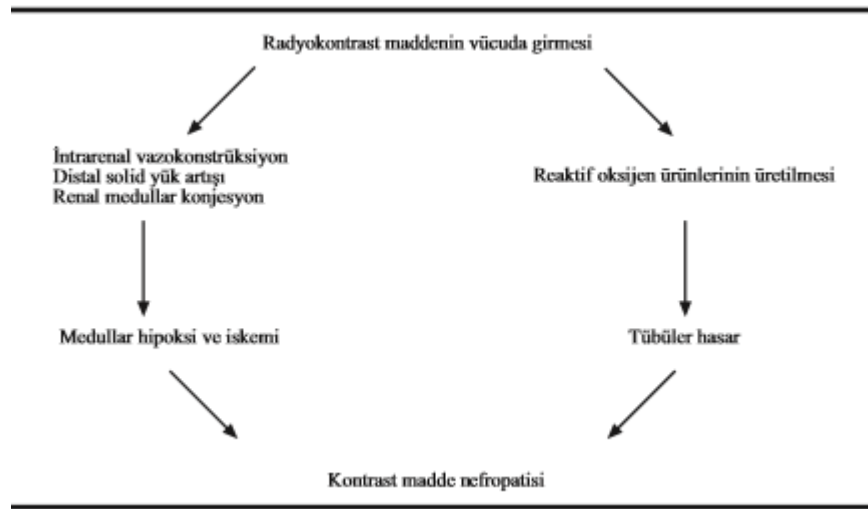
Hiperparatiroidizm: Renal yetersizliğin erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkan kalsiyum-fosfor metabolizması değişiklikleri de kardiyovasküler sistemi olumsuz yönde etkiler (139). Fosfor atılımındaki yetersizliğe bağlı olarak meydana gelen hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidi patogenezinde asıl rolü oynar. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin çarpımının (Ca x P) yüksekliği ile birlikte hiperfosfatemi, diyaliz sırasında veya sonrasında plazma ve doku pH değişiklikleri ve sekonder hiperparatiroidi, kronik böbrek yetersizliğinde doku kalsifikasyonu oluşumunda en önemli risk faktörleridir. Kalsifikasyon koroner arterlerde olduğu gibi periferik arterlerde, miyokard dokusunda ve kalp kapaklarında da olabilir. Mitral annulus, kapak ve aortik kapak distrofik kalsifikasyona eğilimli alanlardır (140,141).

Bu risk faktörlerinin yanında, kronik böbrek yetersizliği hastalarında sigara kullanımı, anemi, proteinüri, üremik toksinler, inflamasyon ve malnütrisyon da kardiyovasküler riski artıran nedenlerdir (142).

2.6.2 Kontrastla İndüklenen Nefropati (KİN) ve Mehran Risk Skorlaması

Kardiyak kateterizasyon sırasında kullanılan kontrast madde nedeniyle komplikasyon olarak nefropati gelişebilir. Kontrast madde ilişkili nefropati, kontrast madde kullanımından sonra diğer nedenlerin yokluğunda yeni gelişen veya artış gösteren böbrek işlev bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (143). Kreatinin, kontrast madde kullanımından 24-48 saat sonra yükselir, genelde 3-5 günde zirve değere ulaşır ve 1-3 hafta sonra başlangıçtaki veya yakın değerlere iner. Kontrast madde ilişkili nefropati nonoligüriktir ve kontrast maddeye maruz kalanların %5-12'sinde görülür (127). Bu şekilde gelişen akut böbrek yetersizliği genelde benign seyreder ve nadiren diyaliz ihtiyacı doğurur (144).

Kontrast madde ilişkili nefropati oluşumunda en önemli risk faktörleri, önceden var olan renal fonksiyon bozukluğudur, diabetes mellitus ve kullanılan kontrast madde miktarıdır (145). Konjestif kalp yetersizliği, dehidratasyon, hipotansiyon, nefrotoksik ilaç kullanımı, multipl miyelom ve ileri yaş diğer risk faktörleridir (71,144). Kontrast madde nefropatisi açısından risk altında olan hastalarda mümkün olan en az miktarda kontrast madde kullanılmalıdır.



Şekil 11: Kontras Madde Nefropatisi Patofizyolojisi

Kontrast madde ilişkili nefropati gelişiminde risk faktörlerinin etkisi iç içedir ve risk faktörlerinin sayısı arttıkça nefropati gelişme riski belirgin olarak artar (145). Bunun için geliştirilmiş çeşitli risk tahmin modelleri vardır; bunlardan biri Mehran

ve ark'nın geliştirdiği Mehran risk sınıflamasıdır (146). Mehran risk skarlama sistemi ve risk skoruna göre nefropati gelişme riski aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 18: Mehran Risk Skarlama Sistemi

Risk faktörleri	Skor			
Hipotansiyon	5			
�ABP	5			
KKY	5			
Yaş > 75	5			
DM	3	Risk skoru	K�N riski	Diyaliz riski
Anemi	3	<5	%7.5	%0.04
Ortalama kontrast miktarı	Her 100cc için 1	6-10	%14	%0.12
Serum Kr > 1,5 mg/dl	4	10-16	%26.1	%1.09
GFH <60 ml/dk/1.73m ²	40-60→2 20-40→4 <20→6	≥ 16	%57.3	%12.6

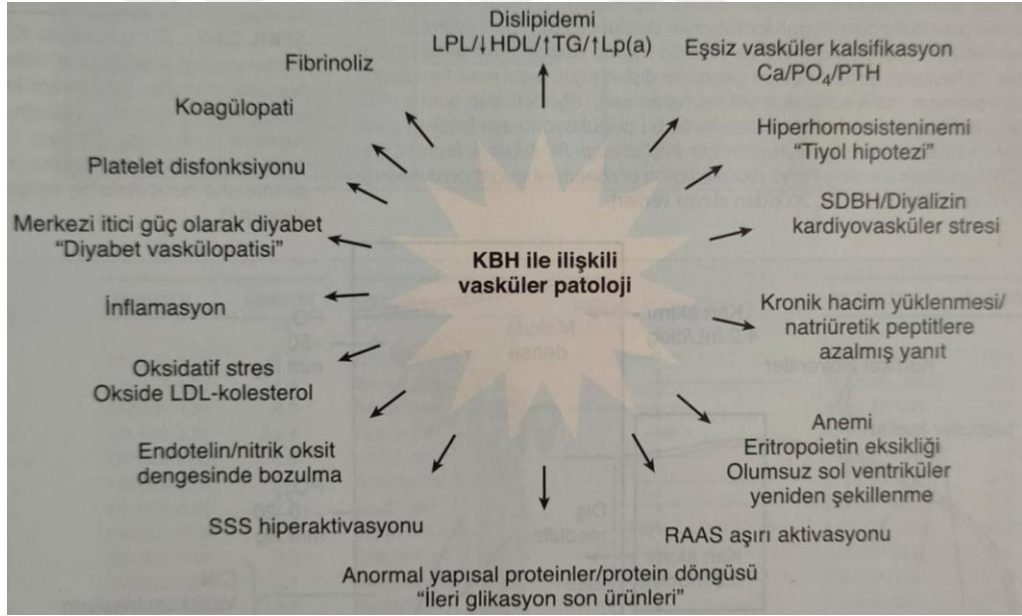
DM, Diyabetes Mellitus; GFH, Glomerular Filtrasyon Hızı;  ABP, İntıraortik Balon Pompası; KKY, Konjestif Kalp Yetersizliği; Kr, Kreatinin.

Yüksek riskli hastalarda K N gelişimini önlemede en önemli basamak işlemden önce riskin tanınması ve işlem öncesi, işlem esnasında ve sonrasında yeterli hidrasyon yapılmasıdır (147). Kontrast maruziyetinden 12 saat önce ve 6 saat sonra hidrasyon tedavisi K N gelişimini önlemenin en etkin yöntemidir (148). Sodyum bikarbonat ve N-asetilsisteinin kıyaslama ve meta-analizleri kuvvetli ve tutarlı kanıt sunamamıştır (148,149). Yüksek riskli hastalarda kontrast maruziyetinden 24-72 saat sonraya kadar serum kreatinin düzeyi takip edilmelidir. SDBY' li hastalarda kontrast alımını takiben hemen hemodiyaliz uygulamasını haklı çıkaracak kontrollü bir çalışma yoktur. Ancak kontrast verilmesinden sonra hiperkalemi veya pulmoner ödem bulguları varlığında acil diyaliz endikedir.

2.7 KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ VE İSKEMİK KALP HASTALIĞI

2.7.1 İskemik Kalp Hastalığı ve Böbrek Yetersizliği

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların %40'ında KAH, %75'inde sol ventrikül hipertrofisi bulunmaktadır (150). Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, bu hastalarda akut miyokard infarktüsü (AMI) geçirme riski yılda %10, ani ölüm ise %9 olarak bulunmuştur (137). Ayrıca, SDBY hastalarında akut MI sonrası yaşam süresinin genel nüfusa oranla belirgin oranda düşük olduğu gösterilmiştir (151). Koroner arter hastalığı için klasik risk faktörleri, yaş, cinsiyet, sigara, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, diabetes mellitus ve hiperlipidemi iken, böbrek yetersizliğinin getirdiği ek risk faktörleri hiperparatiroidi, homosistein yüksekliği, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stresir (152).



Şekil 12: Kronik Böbrek Hastalığının Patobiyojisi ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Patofizyoloji: İskemik kalp hastalığı çoğunlukla koroner arterleri etkileyen aterosklerotik olayın sonucudur. Bu süreci hızlandıran aterojenik faktörler temel olarak karbonhidrat ve lipid anormallikleri, glukoz intoleransı ve insülin direnci, kronik hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon, artmış homosistein, hiperkoagülasyon, artmış fibrin ve trombosit birikimi, azalmış nitrik oksit ve yüksek endotelindir (138).

Kronik böbrek yetersizliği tıkalı KAH olmasa da miyokard iskemisini tetikleyecek pek çok ek sorun getirir (153). Koroner perfüzyon basıncına, diyastolik perfüzyon süresine ve kanın oksijen taşıma kapasitesine ters etki eder. Artmış volüm ve basınç, ventriküler diyastolik basıncı artırarak koroner perfüzyon basıncını azaltır. Diyaliz sırasında gelişen göreceli hipovolemi, sol ventrikül diyastol sonu basıncını düşürerek atım volumünü azaltır ve hipotansiyon gelişir; bu da kalp hızında artışa yol açar. Hemodiyalize alınan hastalarda bulunan arteriyovenöz şant ise kalp atım volumünün artması ve yüksek debili kalp yetersizliği gelişmesi nedeniyle kalp hızını artırır. Sonuçta diyaliz, arteriyovenöz şant veya anemiye bağlı kalp hızındaki artış da diyastolik perfüzyon süresini kısaltarak miyokarda kan akımının azalmasına neden olur. Diyalizin tetiklediği hipoksi, elektrolit bozuklukları, artmış katekolaminler, hipotansiyon, taşikardi bu hastalarda miyokardın oksijen ihtiyacını artırırken, miyokarda oksijen sağlanmasını azaltan diğer faktörlerdir (27).

Klinik: Renal bozukluğu olan hastalarda koroner arter hastalığının klinik yansıması genel nüfustakilerle benzer olmakla birlikte, bu hastalarda sessiz iskemisinin daha sık olduğu bilinmektedir (153). Bunun nedeni KBY'li hastaların önemli bir kısmının diyabetik olmasıdır (153).

Tedavi: KBY'li hastalarda KAH ve AKS tedavisi ilaç dozlarının uygun şekilde ayarlanması dışında renal hastalığı olmayan hastalarınkine benzerdir. Tedavi yaklaşımları, risk faktörlerinin azaltılması, antitrombosit tedavi, agresif lipid düşürücü tedavi, kan basıncı kontrolü, aneminin düzeltilmesi ve gerekli koroner revaskülarizasyondur. Nitratlar, beta-blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri iyi tolere edilebilir; fakat, diyaliz sırasında hipotansiyon riskine dikkat edilmelidir (127). Konjestif kalp yetersizliği varlığında hipertansiyon tedavisinde ilk seçilecek ilaç ACEi olmalıdır. Koroner arter hastalığı olan hemodiyaliz hastalarında aneminin eritropoetin ile düzeltilmesinin egzersiz toleransını artırdığı gösterilmiştir ve hematokrit düzeylerinin %30'un üzerinde tutulması önerilmektedir (153).

Renal yetersizliği olanlarda koroner anjiyografi endikasyonları, renal hastalığı olmayan kişilerdeki gibidir. PKG sonrası yeniden darlık oluşma riski bu hastalarda oldukça yüksek bulunmuştur (27). Bunun nedeninin daha fazla ilerlemiş ateroskleroz

ve artmış protrombotik risk olduğu düşünülmüştür. Akut MI nedeniyle primer anjiyoplasti yapılan hastalarda 60 ml/dk'nın altında kreatinin klirensindeki her 10 ml/dk'lık azalmanın erken (30 gün) ve geç (1 yıl) yaşam süresine olumsuz etki ettiği saptanmıştır (2). Koroner arter bypass greft ameliyatının diyaliz hastalarında yaklaşık %10 mortalitesi vardır ve morbiditesi de oldukça yüksektir (154). Hafif renal yetersizlikli hastalarda dahi ACBG 'nin, yoğun bakım ihtiyacını ve ameliyat sonrası dönemi uzattığı bildirilmiştir (154). Bu bilgiler dahilinde, ameliyat kararı vermeden önce; hastanın yaşam kalitesinde iyileşme sağlanabileceğinden emin olunmalı ve kar-zarar oranı üzerinde durulmalıdır (154,155).

2.7.2 Konjestif Kalp Yetersizliği ve Böbrek Yetersizliği

Son dönem böbrek yetersizliği hastalarının % 36'sında diyalize başlarken konjestif kalp yetersizliği (KKY) olduğu tahmin edilmektedir (156). SDBY olan hastalar normal popülasyona göre 12-36 kat daha fazla KKY riskine sahiptirler (157). Hemodiyaliz hastalarının diğer bir %25'lik kısmında da yıllık %7'lik insidans ile KKY geliştiği düşünülmektedir (158). SDBY hastalarında, KKY gelişmesinin altında yatan sebep; normal popülasyondaki ileri yaş, DM ve iskemik kalp hastalığı gibi benzer sebeplere dayandırılabilir (158). Üremik toksinlerle miyokardiyal kontraktilite ve fonksiyonların etkilenmesi ile anemi KBY hastala popülasyonundaki spesifik KKY nedenleridir (159). Ayrıca KBY hastalarındaki kronik volüm yüklenmesi ve hipertansiyon kontrolünün zayıf olması KKY gelişimi için majör risk faktörleridir. Bundan dolayı hipertansiyonun kontrolü ve volüm dengesinin korunması; KBY hastalarında KKY insidansını azaltmak için çok önemlidir (158).

2.7.3 Valvüler Kapak Hastalıkları ve Böbrek Yetersizliği

Dejenratif kapak hastalıkları prevelansı ve progresyonu SDBY'li hastalarda daha yüksek ve daha hızlıdır (160). Bunun nedeni kalsiyum ve fosfor mekanizması, sekonder hiperparatiroidizm ve D vitamini ile kalsiyum birikmesidir. Metabolik anormallikler sonucu kalsiyum birikmesi mitral anulus ve aortik kapak kalsifikasyonuna neden olmaktadır (161,162). Hemodiyaliz hastalarındaki aort kapak kalsifikasyonu genel şiddetlidir ve hızlı progresyonla aort stenozuna yol açabilir (163). Aort stenozunun progresyonu SDBY hastalarında normal popülasyona göre 2

kat daha hızlıdır (163). Aort kapak kalsifikasyonu diyalizde geçen süre ile ilişkilidir (161). Aort kapak kalsifikasyondaki hızlanmış progresyon SDBY hastalarının % 36 'sında mitral anulus kalsifikasyonu için de geçerlidir. Mitral anulus kalsifikasyonu hastanın yaşı, diyalize başlama yaşı, kalsiyum fosfat dengesi ve diyalizde geçen süre ile ilişkilidir (164). Progresif mitral anulus kalsifikasyonu yaprakçıklarda fonksiyon bozukluğu yaratıp, mitral yetersizlik veya mitral darlık oluşturabilir.

2.7.4 Renal Disfonksiyonu Olan İskemik Kalp Hastalığında Kötü Sonlanımın Sebepleri

Renal disfonksiyonu olan hastalardaki kötü kardiyovasküler sonlanımın başlıca sebepleri;

- KBY ve SDBY 'ne eşlik eden aşırı komorbidite, özellikle de DM ve kalp yetersizliği
- Tedavisel yoksunluk
- Tedavilerin toksisitesi
- Renal disfonksiyonda kötü neticelere sebep olan özel biyolojik ve patofizyolojik mekanizmalar (165).

Beattie ve ark'nın yaptığı çalışmada, STEMI ve KBY' si olan hastaların komorbiditeleri arasında yaş (ortalama 70,2), DM (% 38,1) ve önceden var olan kalp yetersizliği (% 23,2) gösterilmiştir (166). SDBY'si olan hastalarda da benzer komorbidite oranları bulunmuştur: Yaş (ortalama 64,9), DM (%40,4) ve önceden kalp yetmezliği (%31,7). Bu çalışma, KBY ve SDBY gruplarında reperfüzyon tedavisinin (trombolitik veya PKG) ve beta blokerlerin daha az kullanıldığını da göstermiştir; bu da kanıtlanmış tedavilerin az kullanılmasının kötü sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (tedavisel yoksunluk).

Akut koroner sendrom için yapılan tedavilerin renal disfonksiyonla ilişkili toksisitesi üzerine veriler sınırlıdır (27). Bunun sebebi KBY'li hastaların çoğu çalışmadan dışlanmasıdır. Tromboz oluşumunda üremiye bağlı artmış trombin yapımı, daha düşük antitrombin 3 seviyesi, artmış plazminojen aktivasyon inhibitörü ve azalmış trombosit agregasyonu görülür (27). Azalmış trombosit agregasyonunun;

- Adenozin, serotonin ve von-Willebrand faktörü içeren granül içeriklerinde azalma
- Trombine yanıt olarak azalmış tromboksan A2 oluşumu
- Gp 2b/3a fonksiyonunda ve işlevselliğinde azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (27).

Sonuç olarak; KBY ve SDBY'si olan hastalarda optimal tedavi uygulanmadığında aterotromboza yatkınlık söz konusu iken; antiplatelet ya da antitrombotik tedavi aldıktan sonra da hastaların kanama komplikasyonlarına daha yatkın hale geldiği görülmektedir (167).

Kronik böbrek yetersizliği ile SDBY'si olan hastaların iskemik kalp hastalığı sonrası kötü neticeler yaşamalarının en önemli nedeni; KBY durumu ile indüklenen artmış vasküler patobiyolojidir (165). Ateroskleroza alevlendirmeye yönelik mekanizmalar arasında azalmış lipoprotein lipaz fonksiyonu ile karakterize dislipidemi, HDL düzeyinde azalma, yükselmiş trigliseridler ve LDL yüksekliği ile karakterize bir dislipidemi tablosu vardır (127). Homosistein ve diğer tiyollerin yükselmesi, eGFR değeri 60 ml/dk/1.73 m²'nin altına düştüğünde görülür (168). Bu hastalarda, LDL kolesterol oksidasyonunun arttığı ve aterosklerotik lezyonların da ilerlediği görülür (168). Renal disfonksiyon inflamatuvar yükü artırdığından, plak rüptürü ve yeni KVH olaylarının gelişme riskini de yükseltir (168). Son olarak; sempatik sinir sisteminin kronik hiperaktivasyonu ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin ile lokal parakrin vazodilatör olan nitrik oksit arasında dengesizlik gelişimi, kan basıncı regülasyonuna olumsuz etkiyeceğinden ve intravasküler damar stresini arttıracığından daha fazla KVH olaylara sebep olabilir (168).

2.7.5 Kronik Böbrek Yetersizliği Hastalarında Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisi İle Perkutan Koroner Girişim Karşılaştırılması

Gözlemsel çalışmalar SDBY olan hastalarda PKG veya ACBG ile revaskülarizasyonun uzun dönem sonuçlarının benzer olduğunu göstermiştir (169,170). PKG veya ACBG ile revaskülarize edilen 13,000 KBY hastası ile yapılan yakın zamanlı retrospektif analizde; operasyon sonrası ilk 3 ayda, ACBG yapılan hastalarda PKG yapılan hastalara kıyasla mortalitenin artmış olduğu; 6.

aydan sonra ise ACBG grubunda sağkalım oranının daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (171).

Kronik böbrek yetersizliği ve çok damar koroner arter hastalığı olan >21000 hastanın değerlendirildiği gözlemsel bir çalışmada; ACBG ile revaskülarizasyon uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (172).

Son dönem böbrek yetersizliği hastalarında, PKG ile revaskülarizasyonun mortaliteye etkinin incelendiği randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır (173). KBY'li hastalarda girişimsel stratejinin düşük oranda kalması; yüksek kardiyovasküler olay sıklığı oranı, yüksek riskli bu hasta grubunda randomize kontrollü çalışmaların azlığı, akut böbrek hasarı, renal disfonksiyonun ilerlemesi ve majör kanama riskini kapsayan sebeplerle açıklanabilir (174).

Avrupa Kardioloji Cemiyeti, kronik böbrek yetmezliği hastalığı olan NSTEMI hastalarında revaskülarizasyon için şu önerilerde bulunmaktadır;

- Kabul edilebilir bir cerrahi risk profiline sahip ve 1 yıldan uzun yaşam beklentisine sahip çok damar KAH hastalarında PKG yerine ACBG düşünülmelidir (Sınıf 2a, kanıt B) (38).
- Yüksek cerrahi risk profiline sahip ve 1 yıldan kısa yaşam beklentisine sahip çok damar KAH hastalarında ACBG yerine PKG düşünülmelidir (Sınıf 2a, kanıt B) (38).

3. MATERYAL VE METOD

NSTEMI ve KBY tanısı ile hastanemizde Ocak 2017- Aralık 2018 tarihleri arasında, çok damar hastalığı için girişimsel tedavi (perkütan koroner girişim veya koroner bypass cerrahi) uygulanmış ardışık 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Çok damar hastalığı, en az 2 majör epikardiyal koroner arterde $\geq 70\%$ darlık olarak tanımlandı. Hemodiyaliz alan, renal transplant öyküsü olan, 18 yaşından küçük olan, ilaç kapsız stent uygulanan, koroner bypass ya da kapak cerrahi öyküsü olan, ciddi sol ana koroner darlığı ($>50\%$) bulunan, karaciğer hastalığı, malignite, kan transfüzyonu öyküsü, hematolojik hastalık, akut ya da kronik infeksiyon, otoimmün hastalık saptanan ve immünosupresif tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri retrospektif olarak hastane elektronik veritabanından toplandı. Çalışma, hastane Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Komisyonu ve Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi onayı alınarak ve Helsinki deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi. NSTEMI tanısı, ESC ST-segment elevasyonsuz akut koroner sendrom kılavuzuna göre tanımlandı (38). KBY tanısı, glomerular filtrasyon hızı (eGFR), serum kreatinin değerlerinden Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study denklemiyle hesaplanarak, eGFR <60 ml/dk/1.73 m² olarak belirlendi ve hafif KBY, eGFR=45-60 ml/dk/1.73 m²; orta-ileri KBY ise eGFR <45 ml/dk/1.73 m² olarak değerlendirildi (175,176)

Hastalar perkütan koroner girişim (PKG) ve koroner bypass cerrahi (ACBG) uygulananlar olarak iki gruba ayrıldı. Başvuruda alınan venöz kan örnekleri 60 dakika içinde test edildi. Tam kan sayımı için otomasyonlu kan hücre sayıcısı kullanıldı (MIND-RAY BC-6800, Çin). Biyokimya parametreleri (ARCHITECT PLUS CI-4100, ABD) kullanılarak ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) başvuru sırasında yapılan ekokardiyografi ile değerlendirildi. GRACE Risk skoru (yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin düzeyi, Killip sınıfı, kardiyak arrest, ST segment deviasyonu, artmış kardiyak belirteçler) hesaplanarak üç risk grubuna ait hastalar belirlendi (<109 , $109-140$, >140) (177). Takip süresi median 517 gün olurken, doğrudan hastane başvuruları veya hastanın kendisi ya da ailesi ile

yapılan telefon görüşmeleri yoluyla değerlendirildi. Majör advers kardiyak olay (MACE); mortalite, MI ve iskemiye bağlı revaskülarizasyon olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. İki yönlü p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik değişkenler sıklık (yüzde) olarak belirtildi. Sürekli değişkenler ortalama±SD olarak verildi (normal dağılım için Shapiro-Wilk testi kullanıldı). Normal dağılım göstermeyen kantitatif veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare veya Fischer exact testi, sürekli değişkenler için grup ortalamaları bağımsız örnekler t testi ile karşılaştırıldı. Kaplan-Meier metoduyla perkütan ya da cerrahi revaskülarizasyon uygulanan hastaların sürvi analizi yapıldı ve log-rank testi ile sürvi eğrileri karşılaştırıldı. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş Hazards Oranları Cox regresyon modelleriyle hesaplandı. Tek değişkenli modellerde p değeri <0.20 olan değişkenler olası etkileyici unsur (confounder) olarak değerlendirildi. P değeri <0.05 olan faktörler final modelde bırakıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya NSTEMI ve KBY tanısı almış ve çok damar hastalığı için girişimsel tedavi (perkütan koroner girişim veya koroner bypass cerrahi) uygulanan ardışık 150 hasta (ort yaş 67.2 ± 8.4 yıl, % 65.3 erkek) dahil edildi. Çalışmada 68 hastaya PKG (%45.3), 82 hastaya ACBG (%54.7) uygulandığı görüldü. Çalışılan hastaların, PKG uygulananlar ve ACBG yapılanlar olarak temel değişkenleri, tedavi stratejileri ve klinik sonuçları Tablo 19’da gösterilmiştir. PKG uygulanan hastalarda; KAH öyküsü ($p<0.01$), ve dislipidemi ($p<0.01$) daha sık; diyastolik kan basıncı ($p=0.03$) ve beden kitle indeksi ($p=0.02$) daha yüksek saptandı. ACBG grubunda periferik arter hastalığı ($p=0.02$), kronik obstrüktif akciğer hastalığı ($p=0.02$), aktif sigara kullanımı ($p=0.02$), ailede MI öyküsü ($p=0.04$) daha sık; başvuru kalp atım hızı ($p<0.01$) daha yüksek saptandı. Hastane öncesi ilaç tedavisi bakımından ASA kullanımı PKG grubunda daha yüksek saptandı ($p=0.02$). ACEI/ARB kullanımı ise ACBG grubunda daha sık görüldü ($p<0.01$). LVEF her iki grupta anlamlı farklılık göstermedi.

GRACE skoruna göre belirlenen üç risk grubundan (<109 , $109-140$ ve >140), orta ve yüksek risk skoruna sahip hastalara PKG’nin daha sık uygulandığı görülürken ($p=0.04$, $p=0.01$, sırasıyla), ortalama GRACE skoru da PKG grubunda artmış bulundu ($p=0.01$). Proksimal sol ön inen koroner arter hastalığı, ACBG uygulanan hastalarda daha sık izlendi ($p<0.01$) (Tablo19).

Hastane içi ilaç tedavisi bakımından P2Y12 inhibitörü kullanımı PKG grubunda beklendiği üzere daha yüksek saptandı ($p<0.01$). Lipid düşürücü tedavinin de PKG grubunda daha fazla kullanıldığı görüldü ($p=0.01$). Hastane içi yatış süresinin ACBG uygulanan hastalarda anlamlı olarak uzamış olduğu görüldü ($p<0.01$). Hastane içi takipte; akut böbrek yetersizliği gelişme riski PKG grubunda artmış bulundu ($p=0.04$). Mortalite ($p=0.03$) ve majör kanama ($p<0.01$) ise ACBG grubunda daha fazla oranda saptandı (Tablo 19).

Tablo 19: Çalışma Hastalarının Temel Özellikleri, Tedavisi Stratejileri ve Sonuçları

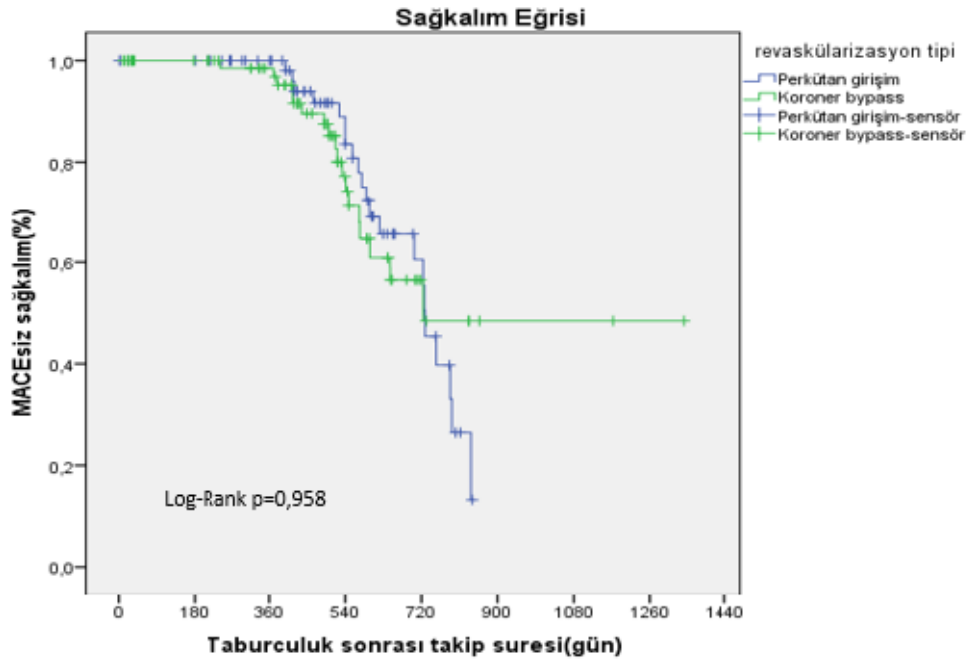
Değişkenler	Toplam (n = 150)	PKG (n = 68)	ACBG (n = 82)	P Değeri
Yaş, yıl	67.2±8.4	68.5±8.1	66.1±8.5	0.07
Erkek Cinsiyet , n (%)	98 (65.3)	41 (60.3)	57 (69.5)	0.23
Hipertansiyon, n(%)	122(81.3)	56(82.4)	66 (80.5)	0.77
KAH Öyküsü , n(%)	67 (44.7)	42 (61.8)	25(30.5)	<0.01
Periferik Arter Hastalığı , n(%)	22 (14.7)	5 (7.4)	17 (20.7)	0.02
KOAH,n (%)	30(20)	8(11.8)	22(26.8)	0.02
İnme Öyküsü , n(%)	7 (4.7)	2 (2.9)	5 (6.1)	0.36
Diabetes Mellitus , n(%)	94 (62.7)	46(67.6)	48 (58.5)	0.25
Hiperlipidemi , n(%)	73 (48.7)	44 (64.7)	29 (35.4)	<0.01
Obezite , n(%)	63 (42)	29(42.6)	34 (41.5)	0.88
Önceden Sigara Kullanımı , n(%)	91(60.7)	36 (52.9)	55 (67.1)	0.07
Aktif Sigara Kullanımı,n(%)	55(36.7)	18(26.5)	37(45.1)	0.02
Ailede MI Öyküsü, n(%)	36 (24))	11 (16.2))	25 (30.5)	0.04
Göğüs Ağrısı,n (%)	147(98)	66(97.1)	81(98.8)	0.45
Killip Sınıfı >2, n(%)	14 (9.3)	4 (5.9)	10 (12.2)	0.18
Resüsitasyon, n(%)	2 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.2)	0.89
Kalp Hızı , atım/dk	84.8±14.8	80.5±13.6	88.4±14.9	<0.01
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	136.5±21.7	137.1±19.3	136.1±23.6	0.79
Diastolik Kan Basıncı, mmHg	74.3±13.9	77.0±12.1	72.2±14.9	0.03
Beden Kitle İndeksi,kg/ m ²	28.9±4.5	29.8±5.2	28.1±5.2	0.02
ST Segment Değişikliği , n(%)	99 (66)	43(63.2)	56 (68.3)	0.47
Başvuru Troponin I Seviyesi , ng/μL	0.7 [5.3]	0.53 [4.8]	0.8 [6.4]	0.87
WBC , 10 ³ /μL	9.8±4.1	9.5±3.7	10.1±3.4	0.43
Hemoglobin , g/L	12.7±2.1	12.6±1.9	12.8±2.3	0.49
Glukoz , mg/dl	178±90.1	178.2±97.9	178.5±94.3	0.98
Hmeoglobin A1c,%	7.2±1.8	7.1±1.9	7.2±1.7	0.64
Serum Kreatinin , mg/dl	1.3 [0.4]	1.4[0.4]	1.3[0.4]	0.07
eGFR , ml/dk/1.73 m ²				
<45 ml/dk/1.73 m ²	50(33.3)	25(36.8)	25(30.5)	0.52
45-60 ml/dk/1.73 m ²	100(66.7)	43(63.2)	57(69.5)	0.42
LVEF , %				
>50,%	80(53.3)	31 (45.6)	49 (59.8)	0.45
30-50,%	61(40.7)	31(45.6)	30(36.6)	0.14
<30,%	9(6)	6(8.8)	3(3.7)	0.08
GRACE Skoru , puan	117.0±22.6	122.6±20.1	112.3±23.6	0.01
GRACE Skoru < 109 , n(%)	56 (37.3)	18 (26.5)	32(46.3)	<0.01
GRACE Skoru 109-140 , n(%)	74 (49.3)	38(55.9)	36 (43.9)	0.04
GRACE Skoru > 140 , n(%)	20 (13.3)	12 (17.6)	8(9.8)	0.01
Total Kolesterol , mg/dl	190.4±48.7	193.4±50.2	187.9±47.7	0.49

Değişkenler	Toplam (n = 150)	PKG (n = 68)	ACBG (n = 82)	P Değeri
LDL , mg/dl	121.9±41.5	125.3±43.1	119.2±40.3	0.37
HDL , mg/dl	35.0±8.6	35.2±9.1	34.8±8.2	0.75
Trigliserid, mg/dl	189.4±63.1	199.9±75.6	180.6±83.1	0.37
Hastane Öncesi Tedavi				
<i>Aspirin , n(%)</i>	95 (63.3)	50 (73.5)	45 (54.9)	0.02
<i>P2Y12 İnhibitorü , n(%)</i>	44 (29.3)	21 (30.9)	23 (28)	0.70
<i>β-Blokör , n (%)</i>	68 (45.3)	32 (47.1)	36 (43.9)	0.69
<i>Lipid Düşürücü Tedavi , n (%)</i>	54 (36)	22 (32.4)	32 (39)	0.39
<i>ACEI/ARB</i>	62 (41.3)	15 (22.1)	47 (57.3)	<0.01
Proksimal LAD Hastalığı,n(%)	88(58.7)	23(33.8)	65(79.3)	<0.01
Hastane İçi Tedavi				
<i>Aspirin , n(%)</i>	148 (98.7)	68 (100)	80 (97.6)	0.20
<i>P2Y12 İnhibitorü , n(%)</i>	128 (85.3)	68 (100)	60 (73.2)	<0.01
<i>β-Blokör , n (%)</i>	145(96.7)	67 (98.5)	78 (95.1)	0.24
<i>Lipid Düşürücü Tedavi , n (%)</i>	139 (92.7)	67 (98.5)	72 (87.8)	0.01
<i>ACEI/ARB</i>	98 (65.3)	44 (64.7)	54 (65.9)	0.88
Hastane İçi Sonuçlar				
<i>Yatış Süresi, gün</i>	13 [16]	6 [5]	21 [12]	<0.01
<i>MACE, n (%)</i>	59 (39.3)	27 (39.7)	32 (39)	0.93
<i>Ölüm , n(%)</i>	12 (8)	2 (2.9)	10 (12.2)	0.03
<i>Reinfarkt , n(%)</i>	3 (2)	2 (2.9)	1 (1.2)	0.87
<i>Majör Kanama , n(%)</i>	19 (12.7)	2 (2.9)	17 (20.7)	<0.01
<i>Akut Kalp Yetersizliği , n (%)</i>	12 (8)	4 (5.9)	8 (9.8)	0.38
<i>Akut Böbrek Yetersizliği,n (%)</i>	41(27.3)	24(35.3)	17(20.7)	0.04
Uzun Dönem Sonuçlar				
<i>Takip Süresi , gün</i>	498 [238]	517 [257]	490.5 [238]	0.12
<i>MACE , n(%)</i>	39 (26)	21 (30.9)	18 (22)	0.21
<i>Ölüm , n(%)</i>	5 (3.3)	3 (4.4)	2 (2.4)	0.83
<i>Ölümcül Olmayan MI , n(%)</i>	23(15.3)	14(20.6)	9(11)	0.10
<i>Tekrarlayan Revaskülarizasyon, n (%)</i>	18(12)	13(19.1)	5(6.1)	0.02
<i>Hemodiyaliz Tedavisi, n (%)</i>	18(12)	9(13.2)	9(11)	0.67

ACBG: Koroner arter bypass greftleme ; ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; eGFR: Tahmini Glomeruler filtrasyon hızı; GRACE: Global akut koroner sendrom kaydı; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; KAH: Koroner arter hastalığı; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; LAD: Sol ön inen arter; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MACE: Majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar; MI: Miyokard infarktüsü; PKG: Perkütan koroner girişim; WBC: Beyaz küre sayımı.

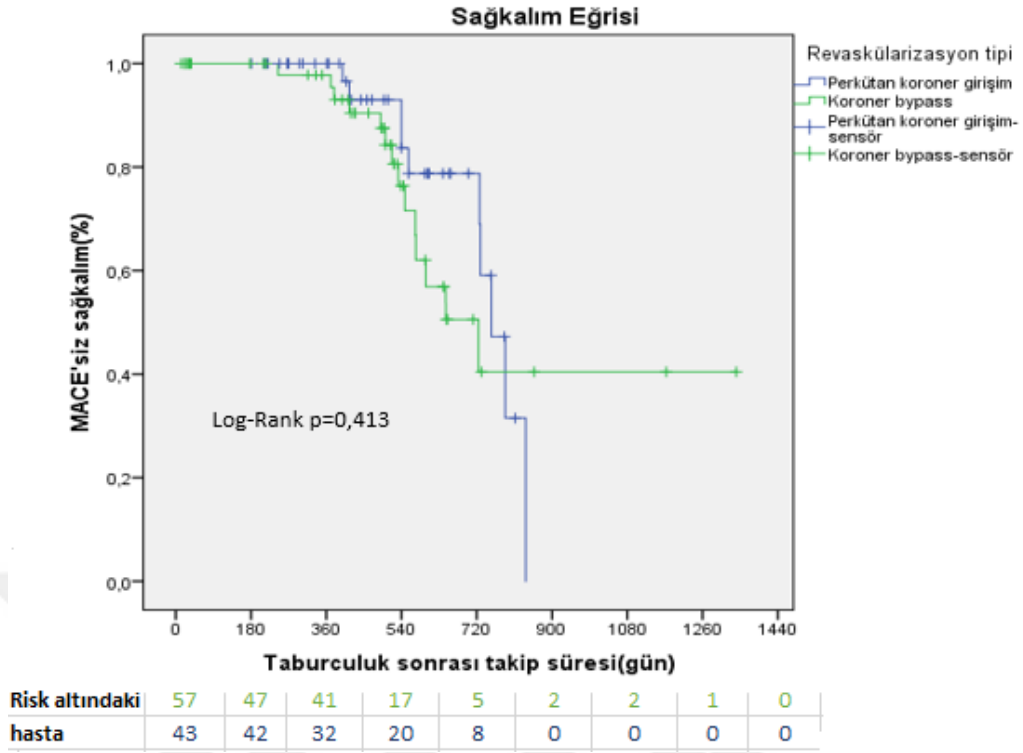
Uzun dönem MACE-olmaksızın sürvi oranı, perkütan ve cerrahi revaskülarizasyon gruplarında benzer bulundu (log rank $p=0.958$) (Şekil 13). Hastalar, hafif (log rank $p=0.303$) (Şekil 14) ve orta-ileri KBY (log rank $p=0.413$) (Şekil 15) olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde de MACE-olmaksızın sağkalım bakımından farklılık izlenmedi.

Hastane dışı uzun dönem takip sonuçlarında, MACE, mortalite ve MI gelişimi, her iki grupta da benzer bulunurken, perkütan koroner girişim uygulanan KBY hastalarında iskemiye bağlı revaskülarizasyon ($p=0.02$) daha sık görüldü (Tablo 19). Hemodiyaliz gereksinimi ise iki grup arasında farklılık göstermedi. Cox regresyon analizi modellerinde; yaş, cinsiyet, KAH öyküsü, diyabet ve Killip >2 için düzeltilme yapıldıktan sonra; perkütan ve cerrahi revaskülarizasyon ile MACE (Hazards Oranı (HR), $HR=0.98$, %95 CI 0.48-2.00, $p=0.96$) gelişimi benzer saptandı (Şekil 16). Hastalar, hafif KBY ($HR=1.51$ %95 CI 0.57-3.99, $p=0.40$) ve orta-ciddi KBY ($HR=0.51$, %95 CI 0.13-2.06, $p=0.35$) olarak ayrı ayrı incelendiğinde de PKG ve ACBG'nin, MACE bakımından birbirine üstünlük sağlamadığı görüldü.

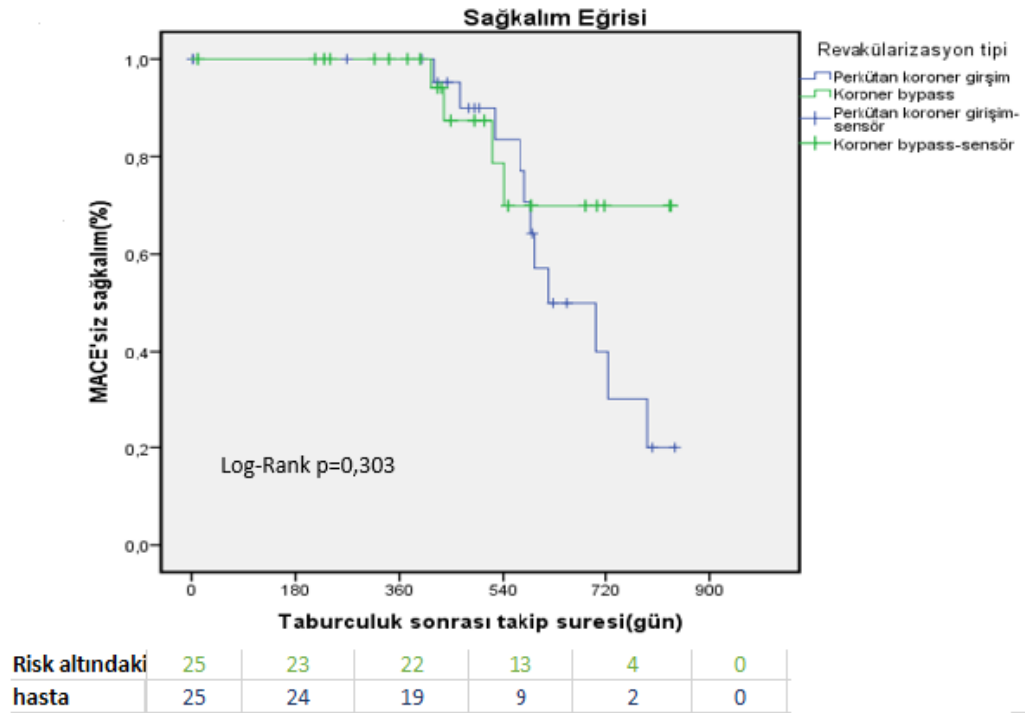


Risk altındaki hasta	82	71	60	26	7	2	2	1	0
	68	66	54	31	12	0	0	0	0

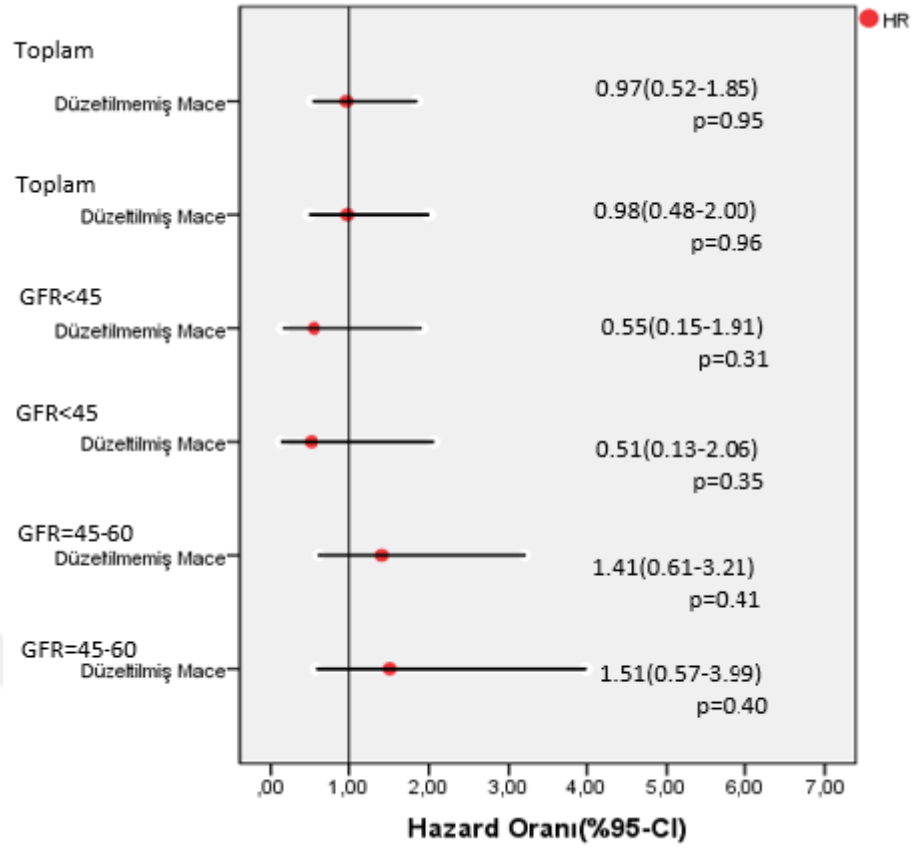
Şekil 13: Taburculuk Sonrası Takipte Toplam Hasta Grubunda MACE' siz Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi



Şekil 14: Taburculuk Sonrası Takipte Hafif KBY (eGFR = 45-60 ml/dk/1.73 m²) Olan Hasta Grubunda MACE' siz Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi



Şekil 15: Taburculuk Sonrası Takipte Orta-İleri KBY (eGFR < 45 ml/dk/1.73 m²) Olan Hasta Grubunda MACE' siz Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi



Şekil 16: Revaskülarizasyon Tipinin (PKG:0, ACBG:1 ile kodlandı) Taburculuk Sonrası Takipte Cox Regresyon Analizi Modellerinde Mace Üzerine Etkisi (yaş, cinsiyet, KAH, DM, KBY ve killip >2 için düzeltilme yapıldıktan sonra)

5. TARTIŞMA

Çalışmanın başlıca bulguları: 1) NSTEMI + KBY + çok damar hastalığı tanısı alıp, koroner revaskülarizasyon uygulanan hastalarda; uzun dönem takipte, majör advers kardiyak olaysız sağkalım bakımından, perkütan ve cerrahi gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı; bu durumun, hastalar hafif ve orta-ileri KBY olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde de sürdüğü görüldü; 2) Kümülatif MACE gelişimi riski bakımından; yaş, cinsiyet, KAH öyküsü, diyabet ve Killip >2 için düzeltilme yapıldıktan sonra, gerek toplam hasta grubunda, gerekse hastalar hafif ve orta-ileri KBY olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde; perkütan koroner girişim ve koroner bypass cerrahi klinik takip sonuçları benzer bulundu; 3) Hastane dışı uzun dönem takip sonuçlarında; MACE, mortalite ve MI gelişimi, her iki grupta da benzer bulunurken, perkütan koroner girişim uygulanan KBY hastalarında iskemiye bağlı revaskülarizasyon daha sık görüldü; 4) Hastane içi yatış süresi cerrahi uygulanan olgularda beklendiği üzere daha uzun saptandı; hastane içi takipte, mortalite ve majör kanama koroner bypass cerrahi uygulanan grupta daha sık görülürken, akut böbrek yetersizliği gelişimi perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda artmış sıklıkta izlendi; MACE, hastane içi MI ve akut kalp yetersizliği gelişimi ise iki grupta da benzer bulundu.

KBY ve çokdamar koroner hastalığı olanlarda, PKG ve ACBG uygulamaları ile ilgili veriler sınırlıdır. Bunun başlıca nedenleri randomize çalışmalarda bu hasta grubunun çalışma dışı kriteri olarak belirlenmesi ya da çalışmaya dahil edilenler arasında az sayıda yer teşkil etmeleridir. Buna önemli bir örnek teşkil etmesi bakımından, SYNTAX çalışmasında dahi, eGFR<60 olan hasta sayısının 264 olduğu hatırlanmalıdır (178). SYNTAX çalışmasına dahil edilen KBY'li hastalarda, kardiyovasküler olay gelişimi bakımından, ACBG PKG'e göre üstün bulunmakla beraber, buradaki fark iskemiye bağlı tekrar revaskülarizasyonun PKG uygulananlarda daha fazla görülmesinden kaynaklanmıştır. Mortalite bakımından PKG ve ACBG arasında anlamlı fark görülmemiştir (179). Keza, ilaç kaplı stent teknolojisindeki gelişmelerden ötürü, PKG sonrası restenoz oranı, hemodiyaliz almayan KBY hastalarında düz metal stentlere kıyasla azalma göstermiştir (180).

PKG ya da ACBG uygulanan 13,000 KBY hastasının retrospektif incelendiği bir çalışmada, ilk üç aylık takipte, cerrahi revaskülarizasyon uygulanan hastalarda, PKG'li hastalara göre, mortalitenin arttığı ve son dönem böbrek hastalığı riskinin de yükseldiği gösterilmiştir (171). Burada unutulmaması gereken husus; PKG ya da ACBG uygulanan KBY hastalarında, klinisyenler akut böbrek hasarı çekincesi içinde olsalar da; KBY hastalarının özellikle kardiyovasküler nedenlerden ötürü ölüm riskinin, hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı gelişme riskine göre 5-10 kat fazla olduğudur (181,182). Son dönem böbrek hastalığı oranı %1.3, mortalite oranı ise %24.3 olarak bildirilmiştir (182). Bu oldukça çarpıcı bir bulgudur.

Bangalore ve ark, KBY+çokdamar hastalığı olanlarda, PKG ile ACBG sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında; PKG uygulananlarda kısa dönem kardiyovasküler riskin azaldığını, uzun dönem mortalite oranının ACBG uygulananlarla benzer olduğunu, ancak iskemiye bağlı tekrar revaskülarizasyonun artmış olduğunu göstermişlerdir (183). KBY hastalarında mediyal kalsifikasyonun artmış olması nedeniyle; optimal stent implantasyonu güçleşebilmekte, stentten ilaç salınımının etkilenebilmekte ve endotelizasyon sürecinin bozulmasına yol açabilmektedir (184). Bu durum da stent restenozu ya da stent trombozu riskinin yükselmesine ve tekrarlayan revaskülarizasyon oranının artmasına yol açabilir.

Akut koroner sendromlarda KBY'nin morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (4,185–187). Ancak bu yüksek riskli hasta grubunda, girişimsel yaklaşım ve revaskülarizasyon oranları göreceli düşük seviyelerde kalmaktadır. ISCHEMIA-CKD çalışması, stabil koroner arter hastalığı olan, görüntüleme teknikleri ile orta-ciddi iskemi saptanan ve ileri KBY olan 777 hastada (30 merkezli) rutin girişimsel yaklaşımın mortalite ve MI'nü azaltmadığını ve optimal medikal tedaviye bir üstünlük sağlamadığını göstermiş olsa da, bu sonuçların akut koroner sendrom hastalarına, ciddi semptomatik hastalara ya da LVEF<%35 olan hastalara uygulanamayacağını bildirmesi sınırlayıcı unsurları arasındadır (6).

Çalışmamızda; üzerine az sayıda çalışmanın bulunduğu ve genellikle çalışmaya dahil edilmeme kriteri olarak değerlendirilen, NSTEMI +KBY+çok damar hastalığı olan çok yüksek riskli bir hasta grubu incelenmiş olup; tek merkezde 150 hastanın verilerinin toplanabilmesi ve de perkütan ve cerrahi revaskülarizasyonun

uzun dönem takiplerinin karşılaştırılması; ayrıca hafif ve orta-ciddi KBY hastalarının uzun dönem takiplerinin de ayrı ayrı değerlendirilmesi bakımından önemli veriler sunulmaktadır.

Çalışmanın sınırlayıcı unsurları olarak; retrospektif tek merkezli çalışma olması düşünülebilirse de, başvuru verilerinin eksiksiz tespiti, acil poliklinik ve kateter laboratuvarı protokolünün standard olması ve dahil edilen hastaların uzun dönem takiplerinin rahat gerçekleştirilebilmesi çalışmayı güçlendiren unsurlardır. İkinci olarak, çalışmada hasta dağılımında cerrahi revaskülarizasyon yönüne yanlılığa yol açabileceği düşünülerek ciddi sol ana koroner darlığı (>%50) olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Stent teknolojisindeki gelişmeler ve miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzundaki değişiklikler gözönüne alınarak, ileride yapılan çalışmalarla bu hasta grubunun da dahil edildiği çalışmalar planlanabilir. Keza çalışmamızda PKG uygulanan grupta hasta heterojenitesini azaltmak için sadece ilaç kaplı stent uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Üçüncü olarak, çalışmamızda henüz hemodiyaliz uygulaması gerektirmeyen hastalar değerlendirilmiş olup, zaten yüksek risk taşıyan NSTEMI + çok damar hastalarında girişimsel yaklaşım uygulamalarının sonuçları karşılaştırılmıştır; Hemodiyalizli hastalar için de farklı bir çalışma planlamaktayız. Bununla birlikte çalışmamızda; uzun dönem takipte, perkütan ve cerrahi revaskülarizasyon uygulanan gruplar arasında, hemodiyaliz başlanma oranı bakımından anlamlı farklılık görülmemesi önemli bir bulgu olarak değerlendirildi.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, kardiyolojide gri alanlar arasında sayılabilecek NSTEMI+KBY birlikteliğinde girişimsel yaklaşım, perkütan koroner girişim ve koroner bypass cerrahi yöntemleri karşılaştırılarak değerlendirilmiş ve her iki revaskülarizasyon tekniğinin hastane içi ve uzun dönem klinik sonuçlar üzerine etkileri ortaya konmuştur. Buna ek olarak, hastalar hafif KBY ve orta-ileri KBY olarak ayrı ayrı ele alınmış ve advers olay gelişimi ile ilişkileri incelenmiştir. NSTEMI kılavuzunda önerilen hastane içi medikal tedavinin klinik uygulamada ne ölçüde kullanıldığı da çalışmamızda belirtilmiştir. NSTEM + KBY+ çok damar hastalığı için koroner revaskülarizasyon uygulanan hastalarda; uzun dönem takipte, majör advers kardiyak olaysız sağkalım, perkütan ve cerrahi gruplar arasında benzer saptanırken, bu durumun, hastalar hafif ve orta-ileri KBY olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde de sürdüğü görülmüştür; Kümülatif MACE gelişimi riski bakımından; yaş, cinsiyet, KAH öyküsü, diyabet ve Killip >2 için düzeltilme yapıldıktan sonra, gerek toplam hasta grubunda, gerekse hastalar hafif ve orta-ileri KBY olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde; perkütan koroner girişim ve koroner bypass cerrahi klinik takip sonuçları benzer bulunmuştur.

7. KAYNAKÇA

1. Asim M, Jeffrey RF. Management of Acute Coronary Syndrome in Patients with Chronic Kidney Disease: If We Don't Risk Anything, We Risk Even More. *Nephron Clin Pract.* 2011;119(4):c333-7.
2. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, vd. Impact of Renal Insufficiency in Patients Undergoing Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2003;108(22):2769-75.
3. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DMT, Burdmann EA. Effect of Kidney Disease on Acute Coronary Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1530-6.
4. Gibson C, Dumaine R, Gelfand E, Murphy S, Morrow D, Wiviott S, vd. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J.* 2004;25(22):1998-2005.
5. Murray J, Balmuri A, Saurav A, Smer A, Alla VM. Impact of Chronic Kidney Disease on Utilization of Coronary Angiography and Percutaneous Coronary Intervention, and Their Outcomes in Patients With Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2018;122(11):1830-6.
6. Bangalore S, Maron DJ, Fleg JL, O'Brien SM, Herzog CA, Stone GW, vd. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches—Chronic Kidney Disease (ISCHEMIA-CKD): Rationale and design. *Am Heart J.* 2018;205:42-52.
7. Santulli G. Epidemiology of Cardiovascular Disease in the 21 st Century: Updated Numbers and Updated Facts. *İçinde* 2013.
8. Dağlı DN, Arslan DİN. Akut Koroner Sendromda Klinik Yaklaşım Nasıl Olmalıdır? *Türk Klin Cardiol - Spec Top.* 2009;2(2):7-17.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, vd. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29-322.
10. Özkan DAA. Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji. :3.
11. Griffin BP, editör. *Manual of cardiovascular medicine.* Fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019.
12. DevelopingCountries I of M (US) C on P the GE of CDM the C in, Fuster V, Kelly BB. *Epidemiology of Cardiovascular Disease* [Internet]. National Academies Press (US); 2010 [a.yer 21 Kasım 2019]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45688/>

13. Akturan S, Gümüş B, Özer Ö, Balandız H, Erenler AK. Death Rates and Causes of Death in Turkey Between 2009 and 2016 Based on TUIK Data. Konuralp Tıp Derg. 2019;9-16.
14. Onat DA, Sansoy DV, Erer DB, Ömer D, Ceyhan DK. TEKHARF Çalışma~.1 2001 Yılı Takibi Kısmi Sonuçları: Koroner Ölüm ve Olaylar. :4.
15. Planı E. Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı. :86.
16. Ünal DB. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörler Sıklığı Çalışması. :353.
17. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, vd. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J.2008;29(23):2909-45.
18. Soylu K. Kararlı angina pectoris. J Exp Clin Med. 2013;29(s3):S117-21.
19. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, vd. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. Eur Heart J. 2017;38(33):2565-8.
20. Hollander JE, Diercks DB. Acute Coronary Syndromes. İçinde: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM, editörler. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide [Internet]. 8. bs New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016 [a.yer 13 Kasım 2019]. Erişim adresi: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1142184416
21. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, vd. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008;29(23):2909-45.
22. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, vd. Atypical presentations among medicare beneficiaries with unstable angina pectoris*. Am J Cardiol. 2002;90(3):248-53.
23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, vd. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2018;40(3):237-69.
24. Zoler ML. Five Types of MI Will Make Up New Definition. Intern Med News. 2006;39(20):48.
25. Thygesen Kristian, Alpert Joseph S., Jaffe Allan S., Simoons Maarten L., Chaitman Bernard R., White Harvey D. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation. 2012;126(16):2020-35.

26. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, vd. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 07 2018;39(2):119-77.
27. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editörler. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Eleventh edition, international edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. 1944 s.
28. Hung C-S, Chen Y-H, Huang C-C, Lin M-S, Yeh C-F, Li H-Y, vd. Prevalence and outcome of patients with non-ST segment elevation myocardial infarction with occluded "culprit" artery - a systemic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2018;22(1):34.
29. Rittersma SZH, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JPS, Mulder KJ, vd. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(9):1160-5.
30. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1716-8.
31. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart Br Card Soc*. 2000;83(3):361-6.
32. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2006;367(9510):579-88.
33. MD GSW, PhD DGSM. Marriott's Practical Electrocardiography. Twelfth edition. LWW; 2013. 552 s.
34. ABC of Clinical Electrocardiography, 2nd Edition | Wiley [Internet]. Wiley.com. [a.yer 13 Kasım 2019]. Erişim adresi: <https://www.wiley.com/en-us/ABC+of+Clinical+Electrocardiography%2C+2nd+Edition-p-9781444312492>
35. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, vd. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med*. 1996;334(8):481-7.

36. Surawicz B, Knilans TK, Chou T-C. Chou's electrocardiography in clinical practice adult and pediatric [Internet]. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2008 [a.yer 19 Kasım 2019]. Erişim adresi: <https://ezproxy.aub.edu.lb/login?url=http://www.sciencedirect.com/science/book/9781416037743>
37. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, vd. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;64(24):e139-228.
38. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, vd. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267-315.
39. Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, vd. Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları. 2011;56.
40. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. - PubMed - NCBI [Internet]. [a.yer 16 Kasım 2019]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17569677>
41. Terkelsen CJ, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB-H, Nielsen TT, vd. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. :9.
42. Gulcan AR. Relation between mean platelet volume and subclinical atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. Turk Kardiyol Dernegi Arsivi-Arch Turk Soc Cardiol. 2014;42(1):22-8.
43. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, vd. Prognostic Value of Fasting Versus Nonfasting Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels on Long-Term Mortality: Insight From the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). Circulation. 2014;130(7):546-53.
44. De Backer G. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur Heart J. 2003;24(17):1601-10.
45. Murphy JG, Lloyd MA, editörler. Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook. 4 edition. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2012. 1120 s.

46. Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis — An Update. *N Engl J Med*. 1986;314(8):488-500.
47. Al Qahtany FHM, Al Shali HA, Bayamin AA. Atherosclerosis : Pathophysiology and Management. *Egypt J Hosp Med*. 2018;70(1):82-7.
48. M A, Ks Y. Pathogenesis of Atherosclerosis A Review. *Med Clin Rev* [Internet]. 29 Ağustos 2016 [a.yer 16 Kasım 2019];2(3). Erişim adresi: <http://medical-clinical-reviews.imedpub.com/abstract/pathogenesis-of-atherosclerosisrna-review-11373.html>
49. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316(22):1371-5.
50. Burke Allen P., Kolodgie Frank D., Farb Andrew, Weber Deena, Virmani Renu. Morphological Predictors of Arterial Remodeling in Coronary Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(3):297-303.
51. Savaş Tetik S, Tanrıverdi B. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharm J*. 2016;21(24530):1-9.
52. Grundy Scott M., Benjamin Ivor J., Burke Gregory L., Chait Alan, Eckel Robert H., Howard Barbara V., vd. Diabetes and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.
53. Klinik Kardiyoloji Tanı ve Tedavi [Internet]. NOBEL Kitabevi. [a.yer 16 Kasım 2019]. Erişim adresi: <https://www.nobelkitabevi.com.tr/kardiyoloji-/15179-klinik-kardiyoloji-tani-ve-tedavi-9786057607010.html>
54. Coşkun A, Eren ŞH, Korkmaz İ, Güven FMK. ST segmenti yüksekliği olan ve olmayan hastalarda aVR derivasyonunun epidemiyolojik ve prognostik önemi. :6.
55. Abaci A. The current status of cardiovascular risk factors in Turkey. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi-Arch Turk Soc Cardiol*. 01 Ekim 2009;39(Suppl 4):1-5.
56. Patel J, Rifai MA, Scheuner MT, Shea S, Blumenthal RS, Nasir K, vd. Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(9):1213-23.
57. Wilson Peter W. F., D'Agostino Ralph B., Levy Daniel, Belanger Albert M., Silbershatz Halit, Kannel William B. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.

58. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, vd. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88(5):2149-55.
59. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, vd. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998;279(2):119-24.
60. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, vd. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342(7):454-60.
61. Franklin Stanley S., Khan Shehzad A., Wong Nathan D., Larson Martin G., Levy Daniel. Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease? *Circulation*. 1999;100(4):354-60.
62. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, vd. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
63. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(10):917-38.
64. Bugan B. Risk Factors for Coronary Artery Disease. *J Clin Anal Med*. 2014;5.
65. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(1):60-74.
66. Davies MJ. CORONARY DISEASE: The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83(3):361-6.
67. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, vd. (Soyad alfabetik sırasına göre). :16.
68. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, vd. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
69. Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine [Internet]. 2016 [a.yer 20 Kasım 2019]. Erişim adresi: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20100672099>

70. Causes of death. United States Renal Data System. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 1998;32(2 Suppl 1):S81-88.
71. Hurst JW, Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, editörler. Hurst's the heart. 13th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. 2 s.
72. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, vd. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. N Engl J Med. 1994;331(7):417-24.
73. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. Ann Emerg Med. 1998;31(1):3-11.
74. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). Am J Cardiol. 1989;64(18):1087-92.
75. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, vd. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. Intern Emerg Med. 2017;12(2):147-55.
76. null null, Morrow David A., Cannon Christopher P., Jesse Robert L., Newby L. Kristin, Ravkilde Jan, vd. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2007;115(13):e356-75.
77. Bahrman P, Rach J, Desch S, Schuler GC, Thiele H. Incidence and distribution of occluded culprit arteries and impact of coronary collaterals on outcome in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and early invasive treatment strategy. Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc. 2011;100(5):457-67.
78. Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, vd. Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları. 2011;56.
79. Ramos HR, López LE, Castro WQ, Serra CM. High-sensitivity cardiac troponins: sex-specific values in clinical practice. Precision or confusion? Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese. 2019;60(3):171-7.
80. Kanderian AS, Francis GS. Cardiac troponins and chronic kidney disease. Kidney Int. 2006;69(7):1112-4.

81. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, vd. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003;24(7):623-9.
82. Bittencourt Márcio Sommer, Hulten Edward A., Murthy Venkatesh L., Cheezum Michael, Rochitte Carlos E., Carli Marcelo F. Di, vd. Clinical Outcomes After Evaluation of Stable Chest Pain by Coronary Computed Tomographic Angiography Versus Usual Care. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):e004419.
83. Li P, Xu L, Yang L, Wang R, Hsieh J, Sun Z, vd. Blooming Artifact Reduction in Coronary Artery Calcification by A New De-blooming Algorithm: Initial Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):6945.
84. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A Randomized Controlled Trial of Multi-Slice Coronary Computed Tomography for Evaluation of Acute Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(8):863-71.
85. Desai AS, Stone PH. Risk stratification in patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2004;6(1):3-14.
86. Ottervanger J.P., Armstrong P., Barnathan E.S., Boersma E., Cooper J.S., Ohman E.M., vd. Long-Term Results After the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Abciximab in Unstable Angina. *Circulation*. 2003;107(3):437-42.
87. Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. High Sensitivity Troponin in Chest Pain and Acute Coronary Syndromes. A Step Forward? *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2010;63(7):763-9.
88. Sörensen NA, Neumann JT, Ojeda F, Schäfer S, Magnussen C, Keller T, vd. Relations of Sex to Diagnosis and Outcomes in Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 20 Mart 2018 [a.yer 17 Kasım 2019];7(6). Erişim adresi: <https://europepmc.org/articles/PMC5907542/>
89. deFilippi CR. Natriuretic Peptide Testing Guidelines: A Need for Harmony Among the Cacophony. *J Appl Lab Med AACC Publ*. 2017;1(5):465-7.
90. El-Menyar A, Zubaid M, AlMahmeed W, Sulaiman K, AlNabti A, Singh R, vd. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *Am J Emerg Med*. 2012;30(1):97-103.
91. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omedè P, Sciuto F, vd. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(3):507-14.

92. Tang EW, Wong C-K, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007;153(1):29-35.
93. Subherwal Sumeet, Bach Richard G., Chen Anita Y., Gage Brian F., Rao Sunil V., Newby L. Kristin, vd. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
94. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandío P, Gironde M, Rodríguez-Cordero M, vd. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(3):222-31.
95. Bhar-Amato J, Davies W, Agarwal S. Ventricular Arrhythmia after Acute Myocardial Infarction: 'The Perfect Storm'. *J - Ventricular Arrhythmia Acute Myocard Infarct ' Perfect Storm'* [Internet]. 30 Temmuz 2017 [a.yer 17 Kasım 2019]; Erişim adresi: <https://www.aerjournal.com/articles/ventricular-arrhythmia-acute-MI>
96. Funk Marjorie, Fennie Kristopher P., Stephens Kimberly E., May Jeanine L., Winkler Catherine G., Drew Barbara J., vd. Association of Implementation of Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring With Nurses' Knowledge, Quality of Care, and Patient Outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(2):e003132.
97. Torp-Pedersen C, Køber L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. *The Lancet*. 1999;354(9172):9-12.
98. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, vd. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome--a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):915-21.
99. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute β -blocker therapy: Results from the American College of Cardiology's NCDR®. *Am Heart J*. 2011;161(5):864-70.
100. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
101. Peters Ron J.G., Mehta Shamir R., Fox Keith A.A., Zhao Feng, Lewis Basil S., Kopecky Steven L., vd. Effects of Aspirin Dose When Used Alone or in Combination With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2003;108(14):1682-7.

102. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, vd. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *The Lancet*. 2001;358(9281):527-33.
103. Chen S, Russell E, Banerjee S, Hutton B, Brown A, Asakawa K, vd. Clopidogrel Compared with Other Antiplatelet Agents for Secondary Prevention of Vascular Events in Adults Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Cost-Effectiveness Analyses. *CADTH Technol Overv* [Internet]. 01 Mart 2012 [a.yer 18 Kasım 2019];2(1). Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3442611/>
104. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, vd. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
105. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, vd. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
106. Chhatrwalla AK, Bhatt DL. Should dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents be continued for more than 1 year?: Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stents Should Be Continued for More Than One Year and Preferably Indefinitely. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;1(3):217-25.
107. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, vd. Efficacy and Bleeding Complications Among Patients Randomized to Enoxaparin or Unfractionated Heparin for Antithrombin Therapy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: A Systematic Overview. *JAMA* [Internet]. 07 Temmuz 2004 [a.yer 20 Kasım 2019];292(1). Erişim adresi: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.292.1.89>
108. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, vd. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes: Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA*. 2004;292(11):1307.
109. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, vd. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504.
110. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, vd. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
111. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, vd. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61.

112. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, vd. Association between LDL-C and Risk of Myocardial Infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2013;24(6):979-86.
113. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-Coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function Within 1 Month. *Circulation*. 1997;95(5):1126-31.
114. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, vd. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353(3):238-48.
115. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, vd. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-407.
116. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160(5):785-794.e10.
117. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, vd. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
118. Erickson KF, Japa S, Owens DK, Chertow GM, Garber AM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-Effectiveness of Statins for Primary Cardiovascular Prevention in Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1250-8.
119. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(10):829-39.
120. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, vd. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res*. 2013;72:35-44.
121. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, vd. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Kidney and Transplant Group*, editör. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 31 Mayıs 2014 [a.yer 21 Kasım 2019]; Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007784.pub2>
122. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, vd. Long-Term Outcome of a Routine Versus Selective Invasive Strategy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2435-45.

123. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, vd. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *The Lancet*. 2015;385(9986):2465-76.
124. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(6):1577-1583.e1.
125. Alpern RJ, Moe OW, Caplan MJ, editörler. Seldin and Giebisch's the kidney: physiology & pathophysiology. Fifth edition. Amsterdam: Elsevier/AP; 2013. 2 s.
126. Lilly LS, Braunwald E. Heart disease: review and assessment. 4. ed. Philadelphia: Saunders; 2001. 268 s. (cardiology).
127. Fuster V, Hurst JW, editörler. Hurst's the heart. Vol. 1: ... 10. ed. New York: McGraw-Hill; 2001. 1488 s.
128. Collins AJ. Cardiovascular Mortality in End-Stage Renal Disease. *Am J Med Sci*. 2003;325(4):163-7.
129. Levey A. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Where do we start? *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5):S5-13.
130. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Erickson SB. The Risk of Coronary Heart Disease in Patients with Kidney Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *North Am J Med Sci*. 2014;6(11):580-5.
131. Ahmed A, Campbell RC. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2008;4(4):387-99.
132. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review. *BioMed Res Int [Internet]*. 2014 [a.yer 18 Kasım 2019];2014. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4052068/>
133. Bucharles SGE, Wallbach KKS, Moraes TP de, Pecoits-Filho R. Hypertension in patients on dialysis: diagnosis, mechanisms, and management. *Braz J Nephrol*. 2019;41(3):400-11.
134. Bucharles SGE, Wallbach KKS, Moraes TP de, Pecoits-Filho R. Hypertension in patients on dialysis: diagnosis, mechanisms, and management. *Braz J Nephrol*. 2019;41(3):400-11.
135. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(90005):92-6.

136. Kasiske B. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5):S142-56.
137. Owen WF, Madore F, Brenner BM. An observational study of cardiovascular characteristics of long-term end-stage renal disease survivors. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(6):931-6.
138. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 2003;60 Suppl 1:S13-21.
139. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2002;22(6):459-73.
140. Reslerova M, Moe SM. Vascular calcification in dialysis patients: Pathogenesis and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):S96-9.
141. Tomson C. Vascular Calcification in Chronic Renal Failure. *Nephron Clin Pract.* 2004;93(4):c124-30.
142. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63:S105-10.
143. Eisenberg R, Bank W, Hedgock M. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *Am J Roentgenol.* 1981;136(5):859-61.
144. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25(4):296-304.
145. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute Renal Failure After Coronary Intervention. *Am J Med.* 1997;103(5):368-75.
146. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, vd. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-9.
147. Solomon R, Deray G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: Practical recommendations. *Kidney Int.* 2006;69:S51-3.
148. Van Praet JT, De Vriese AS. Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review: *Curr Opin Intern Med.* 2007;6(5):493-504.
149. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, vd. Sodium Bicarbonate Versus Saline for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography or Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):599-604.
150. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, vd. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995;47(1):186-92.

151. Chertow GM, Normand S-LT, Silva LR, McNeil BJ. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: Results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6):1044-51.
152. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int.* 1996;49(5):1428-34.
153. Beddhu S, Logar CM, Herzog CA. Diagnosis and Therapy of Coronary Artery Disease in Renal Failure, End-Stage Renal Disease, and Renal Transplant Populations. *Am J Med Sci.* 2003;325(4):214-27.
154. Anderson RJ, O'Brien M, Mawhinney S, Villanueva CB, Moritz TE, Sethi GK, vd. Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary artery bypass surgery. *Kidney Int.* 1999;55(3):1057-62.
155. Winkelmayer WC, Levin R, Avorn J. Chronic kidney disease as a risk factor for bleeding complications after coronary artery bypass surgery. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):84-9.
156. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney Transplantation Halts Cardiovascular Disease Progression in Patients with End-Stage Renal Disease. *Am J Transplant.* 2004;4(10):1662-8.
157. Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(5):992-1000.
158. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 1995;47(3):884-90.
159. Schreiber BD. Congestive Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease and on Dialysis. *Am J Med Sci.* 2003;325(4):179-93.
160. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *N Engl J Med.* 1999;341(3):142-7.
161. Maher ER, Pazianas M, Curtis JR. Calcific Aortic Stenosis: A Complication of Chronic Uraemia. *Nephron.* 1987;47(2):119-22.
162. Ureña P, Malergue MC, Goldfarb B, Prieur P, Guédon-Rapoud C, Pétrover M. Evolutive aortic stenosis in hemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie.* 1999;20(4):217-25.
163. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, vd. Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(5):434-80.

164. Pope NH, Lim S, Ailawadi G. Late Calcific Mitral Stenosis After MitraClip Procedure in a Dialysis-Dependent Patient. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):e113-4.
165. McCullough PA. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes? **Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(5):725-8.
166. Beattie JN, Soman SS, Sandberg KR, Yee J, Borzak S, Garg M, vd. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(6):1191-200.
167. Sica D. The implications of renal impairment among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2002;14 Suppl B:30B-37B.
168. Yerkey MW, Kernis SJ, Franklin BA, Sandberg KR, McCullough PA. Renal dysfunction and acceleration of coronary disease. *Heart.* 2004;90(8):961-6.
169. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival After Coronary Revascularization Among Patients With Kidney Disease. *Circulation.* 2004;110(14):1890-5.
170. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation.* 2004;109(23):2866-71.
171. Charytan DM, Li S, Liu J, Herzog CA. Risks of Death and End-Stage Renal Disease After Surgical vs. Percutaneous Coronary Revascularization in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2012;126(11 Suppl 1):S164-9.
172. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, Montez-Rath ME, Hlatky MA, Winkelmayer WC. Multivessel Coronary Artery Bypass Grafting Versus Percutaneous Coronary Intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(12):2042-9.
173. El-Menyar A, Zubaid M, Sulaiman K, Singh R, Al Thani H, Akbar M, vd. In-hospital Major Clinical Outcomes in Patients With Chronic Renal Insufficiency Presenting With Acute Coronary Syndrome: Data From a Registry of 8176 Patients. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(4):332-40.
174. Moscucci M, Fox K a. A, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, vd. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24(20):1815-23.

175. Farkouh ME, Sidhu MS, Brooks MM, Vlachos H, Boden WE, Frye RL, vd. Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes of Myocardial Revascularization in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(4):400-11.
176. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y (Lucy), Hendriksen S, vd. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247.
177. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, vd. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
178. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice M-C, Holmes DR, Stähle E, vd. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2125-34.
179. Holmes DR, Mohr FW, Serruys PW, Mack MJ, Vermeersch P, Van Cauwelaert P, vd. The Impact of Renal Insufficiency On 2-Year Outcomes Following PCI or CABG In The SYNTAX TRIAL. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10):A184.E1724.
180. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-Eluting Stents in Patients with Chronic Kidney Disease: A Prospective Registry Study. Biondi-Zoccai G, editor. *PLoS ONE*. 2010;5(11):e15070.
181. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
182. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med*. 2004;164(6):659.
183. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease and Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1209-20.
184. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Généreux P. Coronary Artery Calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1703-14.
185. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of Renal Insufficiency with Treatment and Outcomes after Myocardial Infarction in Elderly Patients. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):555.

186. Anavekar NS, Solomon SD, McMurray JJV, Maggioni A, Rouleau JL, Califf R, vd. Comparison of Renal Function and Cardiovascular Risk Following Acute Myocardial Infarction in Patients With and Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2008;101(7):925-9.
187. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KAA, Montalescot G, vd. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2005;149(1):67-73.

