



T.C.

İstanbul Üniversitesi

İstanbul Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**AKUT KORONER SENDROM İLE BAŞVURAN HASTALARDA
NONKÜLPRİT KORONER ARTERE GİRİŞİMİN İNDEKS YATIŞTA
YAPILMASI İLE ELEKTİF ŞARTLARDA YAPILMASININ 3 YILLIK
TAKİPTE MACE AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr.Bezirgen BALLYYEV

Tez Danışman Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Samim EMET

İSTANBUL

2025

ÖNSÖZ

Lisans ve tıpta uzmanlık eğitimimi Türkiye'nin köklü kurumlarından biri olan İstanbul üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde tamamlamış olmaktan büyük bir onur duyduğumu ifade etmek isterim.

Tez yazım sürecinde ve asistanlık dönemimde bana her zaman destek olan, başta tez danışmanım Doç. Dr. Samim Emet olmak üzere, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecim boyunca bana manevi destek sağlayan, 50/12 numaralı dairemde farklı dönemlerde birlikte yaşadığım ve buradan yolu geçen tüm değerli arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, uzun yıllar boyunca sürdürdüğüm bu akademik yolculukta varlıkları ve destekleriyle bana daima güç veren değerli babam Dörtguly Ballyyev'e, annem Mahri Ballyyeva'ya, ablalarım Altyn Ballyyeva ve Ogulşeker Ballyyeva'ya en derin sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr.Bezirgen BALLYYEV

Ocak 2025

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 ATEROSKLEROZ.....	3
2.1.1 Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2 Normal arterler ve Aterogenezin Patofizyolojisi	4
2.1.3 Aterogenezde Hücresel Komponentler.....	5
2.1.3.1 Endotel Hücreleri.....	5
2.1.3.2 İnflamatuvar Hücreleri.....	6
2.1.3.3 Düz Kas Hücreleri	7
2.1.4. Lezyon Stabilitesi	8
2.1.6. Aterosklerozun Klinik Sonuçları	9
2.2. AKUT KORONER SENDROMLAR	10
2.2.1. Akut Koroner Sendromlar'ın Tanımı	10
2.2.2. Akut Koroner Sendromlar'ın Epidemiyolojisi.....	12
2.2.3. Akut Koroner Sendromlar'ın Risk sınıflaması.....	12
2.2.4. Miyokart Enfarktüsü Tanımı ve Tipleri	14
2.2.4.1.Tip 1 Miyokart Enfarktüsü	15
2.2.4.2. Tip 2 Miyokart Enfarktüsü	15

2.2.4.3. Tip 3 Miyokart Enfarktüsü	16
2.2.4.4. Tip 4a Miyokart Enfarktüsü	16
2.2.4.5. Tip 4b Miyokart Enfarktüsü	17
2.2.4.6. Tip 5 Miyokart Enfarktüsü	17
2.2.4.7. Non-Obstruktif Koroner Arterler İle Miyokart Enfarktüsü (MİNOCA)	17
2.3. AKUT KORONER SENDROMLARIN TANISI	18
2.3.1. STEMİ Tanısı	18
2.3.2. NONSTE-AKS Tanısı	20
2.3.2.1. Klinik Bulgu ve Belirtiler	21
2.3.2.2. Elektrokardiyografi	22
2.3.2.3. Biyobelirteçler	23
2.3.3. Akut Koroner Sendromlar'da Ayırıcı Tanı	23
2.4. AKUT KORONER SENDROMLARIN TEDAVİSİ	24
2.4.1. STEMİ Tedavisi	25
2.4.2. NONSTE-AKS Tedavisi	28
2.4.3. Akut Koroner Sendromlar'da Revaskülarizasyon Yöntemin Seçimi	30
2.4.4. Enfarkt İlişkili Olmayan Damara Müdahale Zamanlaması	31
2.4.4.1. Kardiyojenik Şok'un Eşlik Ettiği, Çok Damar Hastalığı Olan AKS hastalarında Yaklaşım	31
2.4.4.2. STEMİ'de 'Çok Damar Hastalığı' Olan Hastalara Yaklaşım	32
2.4.4.3. NONSTE-AKS ve 'Çok Damar Hastalığı' Olan Hastalara Yaklaşım	36
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
3.1. Çalışma Popülasyonu	36
3.2. Koroner anjiyografi, perkütan koroner girişim zamanlaması ve majör advers kardiyak olaylar (MACE) için takip	37
3.3. Laboratuvar Bulguları ve Ekokardiyografi	38
3.4. İstatistiksel Analizler	38
4. BULGULAR	39

5.TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇ	57
7.KAYNAKLAR:.....	58
8. ÖZGEÇMİŞ.....	67



TABLO LİSTESİ

TABLO 1. TIMI Risk Skoru

TABLO 2. ST Segment Elevasyonu Dışında Akut İskemik EKG değişiklikleri

TABLO 3. Akut Göğüs Ağrısı ile Başvuran Hastalarda AKS Ayırıcı Tanıları

TABLO 4. ESC 2023 AKS Kılavuzundaki önemli Antitrombotik Öneriler

TABLO 5. Hastaların klinik ve anjiyografik özellikleri

TABLO 6. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri

TABLO 7. Çalışma popülasyonunun koroner anjiyografik ve klinik özellikleri

TABLO 8. Sorumlu arter dışındaki koroner artere girişim zamanlaması

TABLO 9. Çalışma popülasyonunda 3 yıllık takipte majör advers kardiyovasküler olayların karşılaştırması

TABLO 10. Major advers kardiyovasküler olayların akut koroner sendrom tipine göre karşılaştırması

TABLO 11. İndeks yatışta komplet revaskülarizasyon yapılan hastalarda majör advers kardiyovasküler olayların akut koroner sendrom tipine göre dağılımı ve karşılaştırılması

TABLO 12. Elektif şartlarda nonkülprit artere girişim yapılan hastalarda komplet revaskülarizasyon yapılan hastalarda majör advers kardiyovasküler olayların akut koroner sendrom tipine göre dağılımı ve karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. Ateroskleroz Gelişimi

ŞEKİL 2. Aterogenezde Hücresel Komponentler

ŞEKİL 3. Aterosklerozun Doğal Hikayesi ve Klinik Sonuçları

ŞEKİL 4. GRACE Risk Skoru

ŞEKİL 5. Miyokart Hasarı ve Miyokart enfarktüsü Ayrımı Algoritması

ŞEKİL 6. STEMI'nde teşhis, nakil ve reperfüzyon zamanlaması

ŞEKİL 7. NONSTE-AKS Hastalarında İnvaziv Tedavi Seçimi Algoritması

ŞEKİL 8. AKS'lerde Enfarkt ilişkili Olmayan Koroner Artere Müdahale Zamanlaması

ŞEKİL 9. İndeks yatışta revaskülarizasyon yapılan grup ile elektif yatışta revaskülarizasyon yapılan grubun serebrovasküler olay açısından karşılaştırmasını gösteren bar grafik

ŞEKİL 10. İndeks yatışta revaskülarizasyon yapılan grup ile elektif yatışta revaskülarizasyon yapılan grubun tekrarlayan miyokard infarktüsü açısından karşılaştırmasını gösteren bar grafik

ŞEKİL 11. İndeks yatışta revaskülarizasyon yapılan grup ile elektif yatışta revaskülarizasyon yapılan grubun mortalite açısından karşılaştırmasını gösteren bar grafik

ŞEKİL 12. İndeks yatışta revaskülarizasyon yapılan grup ile elektif yatışta revaskülarizasyon yapılan grubun MI dışı revaskülarizasyon açısından karşılaştırmasını gösteren bar grafik

ŞEKİL 13. İndeks yatışta revaskülarizasyon yapılan grup ile elektif yatışta revaskülarizasyon yapılan grubun hospitalizasyon açısından karşılaştırmasını gösteren bar grafik

KISALTMALAR

- ABD** :Amerika Birleşik Devletleri
ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AHA :American Heart Association
AKS : Akut Koroner Sendrom
ASA : Asetil Salisilik Asit
CABG : Coronary Artery Bypass Graft
CK : Creatine Kinase
CK-MB : Creatine Kinase MB
CX :Cirkumflex artery
DM :Diyabetes Mellitus
EKG :Elektrokardiyografi
EKO : Ekokardiyografi
ESC :European Society of Cardiology
GRACE : Global Registry of Acute Coronary Events
HDL : High Density Lipoprotein
HT : Hipertansiyon
ICAM-1 : İntraselüler Adezyon Molekülü 1
LAD :Left Anterior Decending arter
LDL : Low Density Lipoprotein
LMCA :Left Main Coronary Artery
MCP-1 : Monosit kemoatraktan protein 1
MI : Myocardial İnfarction
NO : Nitrik Oksit
NSTEMI: Non-ST Eleve Miyokart İnfarktüsü
NONSTE-AKS: ST segment elevasyonu olmayan AKS'ler (USAP ve NSTEMI)
PCI :Percutaneous coronary intervention

PKG : Perkütan Koroner Girişim

PTCA :Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti

RCA :Right Coronary Artery

STEMI : ST Eleve Miyokart İnfarktüsü

SVO :Serebrovasküler Olay

USAP : Unstabil Angina Pektoris



ÖZET

Giriş ve Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar dünyada en sık ölüm sebebidir. Kronik ve dejeneratif hastalık olan aterosklerozun, akut plak rüptürü veya erozyonu sonucu meydana gelen klinik tablolar olan akut koroner sendromlar ise en sık ölüme sebep olan kardiyovasküler hastalıklardır. Akut koroner sendrom tanısı alan hastalarda hızlıca sorumlu koroner arterde revaskülarizasyon sağlanması gerekmektedir. Akut koroner sendromların yaklaşık yarısında sorumlu lezyon dışında en az bir koroner arterde nonkölprit lezyon olduğu bilinmektedir. Nonkölprit arterin revaskülarizasyonunun optimal zamanlaması STEMI hastalarında randomize çalışmalarla aydınlatılmış olmasına karşın NSTEMİ ve USAP hastalarında yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızda akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda nonkölprit koroner artere girişimin indeks yatışta yapılması ile elektif şartlarda yapılmasının 3 yıllık takipte MACE açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmamıza AKS tanısı ile sorumlu koroner artere PKG yapılan ve operatörün kararı olarak nonkölprit lezyona indeks yatışta (aynı seansta veya 1 gün arayla) işlem yapılanlar (n=62) ve elektif şartlarda (ortalama 25.5 gün arayla) işlem yapılanlar (n=40) olarak toplam 102 hasta kabul edildi. İki grup arasında işlemler sonrası 3 yıllık takipte majör advers kardiyak olaylar (MACE) açısından karşılaştırma planlandı. Nonkölprit lezyon ciddiyeti anjiyografik olarak belirlendi. MACE komponentleri ölüm, serebrovasküler olay, tekrarlayan miyokart enfarktüsü, miyokart enfarktüsü dışında revaskülarizasyon ve kardiyak hospitalizasyon olarak belirlendi.

Bulgular: Majör advers kardiyak olaylardan SVO; indeks yatışta komplet revaskülarizasyon grubun %1.6'sında(n=1) gelişmesine karşın nonkölprit artere elektif şartlarda girişim yapılan grubun %5'inde(n=2) geliştiği görüldü (p değeri= 0.323). Diğer MACE komponentlerinden Tekrar MI %14.5'e (n=9) karşın %7.5 (n=3) (p değeri =0.269) , Mortalite %8.2'ye (n=5) karşın %17.5 (n=7) (p değeri = 0.158), MI dışı revaskülarizasyon %16.1'e (n=10) karşın %15 (n=6) (p değeri = 0.511), Hospitalizasyon %32.2'ye (n=20) karşın %30.8 (n=12) (p değeri =0.263) olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda akut koroner sendromu olan ve çok damar hastalığı saptanan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan koroner artere indeks yatışta girişim yapılması ile elektif şartlarda (ortalama 25.5 gün) girişim yapılması arasında 3 yıllık takipte major advers kardiyovasküler olaylar (tekrar Mİ, SVO, ölüm, MI dışı revaskülarizasyon, kardiyak hospitalizasyon) açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bulgularımızın prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile de desteklenmesi gerekmektedir.

ABSTRACT

Objective: Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Acute Coronary Syndromes (ACS), which result from the acute rupture or erosion of atherosclerosis—a chronic and degenerative disease—are the most common cardiovascular conditions leading to mortality. Once a diagnosis of ACS is established, rapid revascularization of the culprit coronary artery is essential. It is known that in approximately half of ACS cases, there is at least one non-culprit lesion in a coronary artery other than the culprit lesion. While randomized studies have elucidated the optimal timing of revascularization for non-culprit arteries in STEMI patients, there is a lack of sufficient research in NSTEMI and UA patients. In our study, we aim to compare the three-year outcomes in terms of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) between performing an intervention on the non-culprit coronary artery during the index hospitalization versus under elective conditions in patients presenting with Acute Coronary Syndrome.

Methods: Our study included a total of 102 patients diagnosed with Acute Coronary Syndrome (ACS) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) for the culprit coronary artery. Based on the operator's decision, patients were categorized into two groups: those who underwent intervention on the non-culprit lesion during the index hospitalization (either in the same session or within one day, n = 62) and those who underwent intervention under elective conditions (on average, 25.5 days later, n = 42). The primary objective was to compare major adverse cardiovascular events (MACE) over a three-year follow-up period between the two groups. The severity of non-culprit lesions was determined angiographically. MACE components included mortality, cerebrovascular events, recurrent myocardial infarction (MI), revascularization other than MI-related interventions, and cardiac hospitalization.

Results: Among major adverse cardiovascular events, cerebrovascular events (CVE) occurred in 1.6% (n = 1) of patients in the index hospitalization complete revascularization group, compared to 5% (n = 2) in the elective revascularization group (p = 0.323). Other MACE components were observed as follows:

- Recurrent MI: 14.5% (n = 9) vs. 7.5% (n = 3), p = 0.269
- Mortality: 8.2% (n = 5) vs. 17.5% (n = 7), p = 0.158
- Revascularization other than MI-related: 16.1% (n = 10) vs. 15% (n = 6), p = 0.511
- Cardiac hospitalization: 32.2% (n = 20) vs. 30.8% (n = 12), p = 0.263

No statistically significant differences were observed between the two groups across MACE components.

Conclusion: In our study, no statistically significant difference was found in major adverse cardiovascular events (including recurrent myocardial infarction, cerebrovascular events, mortality, revascularization other than MI-related interventions, and cardiac hospitalization) over a three-year follow-up period between patients with acute coronary syndrome and multivessel disease who underwent intervention on the non-infarct-related coronary artery during the index hospitalization versus under elective conditions (mean 25.5 days later). Our findings highlight the need for further validation through prospective randomized controlled trials.

GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik Kalp Hastalıkları dünyada ve Türkiye’de yaklaşık olarak tüm ölüm olaylarının %30’u ve hastalık nedeniyle yaşam yıllarındaki kayıpların %14’ünden sorumludur. [1] [2] İskemik kalp hastalarının nerdeyse yarısında hastalığın akut koroner sendrom tablosu ile prezente olduğu bilinmektedir. [3] Akut koroner sendromların 6 aylık mortalite oranları %12-13 civarındadır. [4]

Akut koroner sendromlar; kronik ve dejeneratif bir hastalık olan aterosklerozun akut komplikasyonu sonucu oluşan STEMI (ST segment elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü), NSTEMI (ST segment yükselmez miyokart enfarktüsü) ve USAP (Unstabil Angina Pectoris) klinik tablolarının toplamıdır. Yaşamın ikinci dekadında arterlerin intima tabakasında oluşmaya başlayan aterosklerotik plak zamanla hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve sigara gibi risk faktörlerinin eklenmesi ile beraber yırtılma göstererek ve koroner lümeninin tam veya tama yakın tıkanmasına sebep olur. [5] Bu tıkanmaya bağlı koronerin beslediği miyokard alanında iskemi semptomları ve ölümcül aritmiler gibi akut iskemik komplikasyonlar gelişebilir.

Mortalite ve morbidite oranları yüksek olan akut koroner sendromların tanı ve tedavisinin aciliyeti ve zamanlaması hayati önem arz etmektedir. Göğüs ağrısı ile başvuran, koroner lümenin tam tıkalı olduğu STEMI hastalarında, elektrokardiyografi ile tanı koyduktan sonra perkütan koroner girişimle veya fibrinolitik tedavi ile dakikalar içinde(<2 saat) enfarkt ilişkili arterde reperfüzyon hedeflenmelidir. [6] Koroner lümenin tama yakın tıkalı olduğu NSTEMI/USAP hastalarında ise elektrokardiyografi, klinik bulgular ve biyokimik nekroz göstergeleri ile tanı koyulduktan sonra risk durumuna göre en kısa sürede(<72 saat) perkütan koroner girişimle reperfüzyon hedeflenmelidir. [7]

Akut koroner sendrom tanısı ile enfarkt ilişkili artere perkütan koroner girişim yapılan hastaların yaklaşık yarısında, en az bir adet daha enfarkt ilişkili olmayan darlık saptanmıştır.[8] Bu hastalara çok damar hastalığına sahip hastalar denir. Akut koroner sendromlara, çok damar hastalığının eşlik etmesi kötü prognoz ile ilişkilidir. [9] Enfarkt ilişkili olmayan artere perkütan koroner girişim zamanlaması akut koroner sendromun klinik prezentasyonuna göre farklılık gösterir.

Akut koroner sendromların %4-11'ine kardiyojenik şok tablosu eşlik eder. [10] Kardiyojenik şok tablosundaki çok damar hastalığı olan akut koroner sendromlarda yapılan CULPRIT-SHOCK (*Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock*) çalışmasında sadece enfarkt ilişkili artere primer perkütan girişimin komplet revaskülarizasyona üstünlüğü gösterilmiştir.

Hemodinamik olarak stabil, çok damar hastalığı olan STEMI'lerde enfarkt ilişkili olmayan artere müdahale üzerine yapılan PRAMI, CvLPRIT, DANAMI-3-PRIMULTI, COMPARE-ACUTE, COMPLETE gibi randomize kontrollü çalışmalar, komplet revaskülarizasyonun sadece enfarkt ilişkili artere müdahaleden üstün olduğunu göstermiştir. Fakat bu çalışmalar STEMI'lerde nonkülprit koroner artere 45 gün içinde girişim yapılmasının faydalı olduğunu göstermekle beraber nonkülprit koroner artere girişimin optimal zamanlaması üzerine net öneride bulunmamaktadır. [11]

Hemodinamik olarak stabil çok damar hastalığı bulunan NONSTE-AKS (USAP ve NSTEMİ) hastalarında ise nonkülprit koroner artere girişim zamanlaması konusunda randomize kontrollü çalışma yoktur, kanıtlar yetersizdir. [12] Bununla birlikte %40-70 NSTEMI hastasına çok damar hastalığı eşlik etmektedir. [13] Gözlemsel çalışmalar ve metaanalizlerin sonuçlarına göre ESC 2023 AKS kılavuzu çok damar hastalığı olan NONSTE-AKS (USAP ve NSTEMİ) hastalarında nonkülprit koroner artere Sınıf IIa endikasyon kanıt düzeyi C olarak komplet revaskülarizasyon önermektedir. [14] [15] Dolayısıyla bu grup hastalarda nonkülprit koroner artere girişim ve zamanlaması ileri araştırmalara muhtaçtır.

Çalışmamızda akut koroner sendromu olan ve çok damar hastalığı saptanan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan koroner artere indeks yatışta girişim yapılması ile elektif şartlarda girişim yapılmasının 3 yıllık takipte MACE (tekrar Mİ, SVO, ölüm, MI dışı revaskülarizasyon, kardiyak hospitalizasyon) açısından karşılaştırılması yapılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda enfarkt ilişkili olmayan koroner artere indeks yatışta girişim yapılması ile elektif şartlarda (ortalama 25.5 gün) girişim yapılması arasında 3 yıllık takipte major advers kardiyovasküler olaylar (tekrar Mİ, SVO, ölüm, MI dışı revaskülarizasyon, kardiyak hospitalizasyon) açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

2.1.1. Ateroskleroz tanımı ve epidemiyolojisi

Ateroskleroz, orta ve büyük arterlerin intima tabakasında yıllar içinde lipitten zengin hücrelerin birikmesiyle aterom plak oluşumu ve buna inflamatuvar sürecin eşlik etmesi sonucu plağın rüptüre olması ve kan akımı üzerindeki mekanik etkileri ile morbidite ve mortaliteye sebep olan kronik ve dejeneratif bir hastalıktır. [16]

Dünyada ve Türkiye’de inme ve miyokart enfarktüsü gibi aterosklerotik hastalıklar ölümlerin en sık sebebini oluşturmaktadır.

2020 yılına kadar olan epidemiyolojik çalışmalara göre; 2015 yılında dünyada kardiyovasküler hastalıklardan 422.7 milyon kişi etkilenmiş ve 17 milyon kişi bu sebeple hayatını kaybetmiştir. Bu, dünya genelindeki tüm sebeplere bağlı ölümlerin %31’ine tekabül etmektedir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin %75’i erken tanı ve tedavi erişimleri sınırlı olan az ve orta gelirli ülkelerde olmasına karşın, son yıllarda tütün ürünlerinin tüketiminin artması, sağlıksız beslenme, yaşlı nüfusun artması ve fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı gelişmiş ülkelerde de sıklığı artmaktadır. [17] [18]

Türk Kardiyoloji Derneği’nin öncülüğünde 1990 yılından itibaren yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışma verilerine göre koroner kalp hastalığı 45-54 yaş grubunda %6 oranında, 55-64 yaş grubunda %17 ve 65 yaş ve üzerindeki bireylerde %28 oranında olduğu gösterilmiştir. Diğer ülkelerin verileri ile kıyaslamak amacıyla, 45-74 yaş aralığı ele alındığında; 24 yıllık takip boyunca koroner mortalite prevalansları erkeklerde binde 7.3; kadınlarda binde 3.8 düzeyinde tespit edilmiştir. Bu mortalite değeri birçok Avrupa ülkesine kıyasla yüksektir. [19] [20]

2.1.2. Normal arterler ve aterogenezin patofizyolojisi

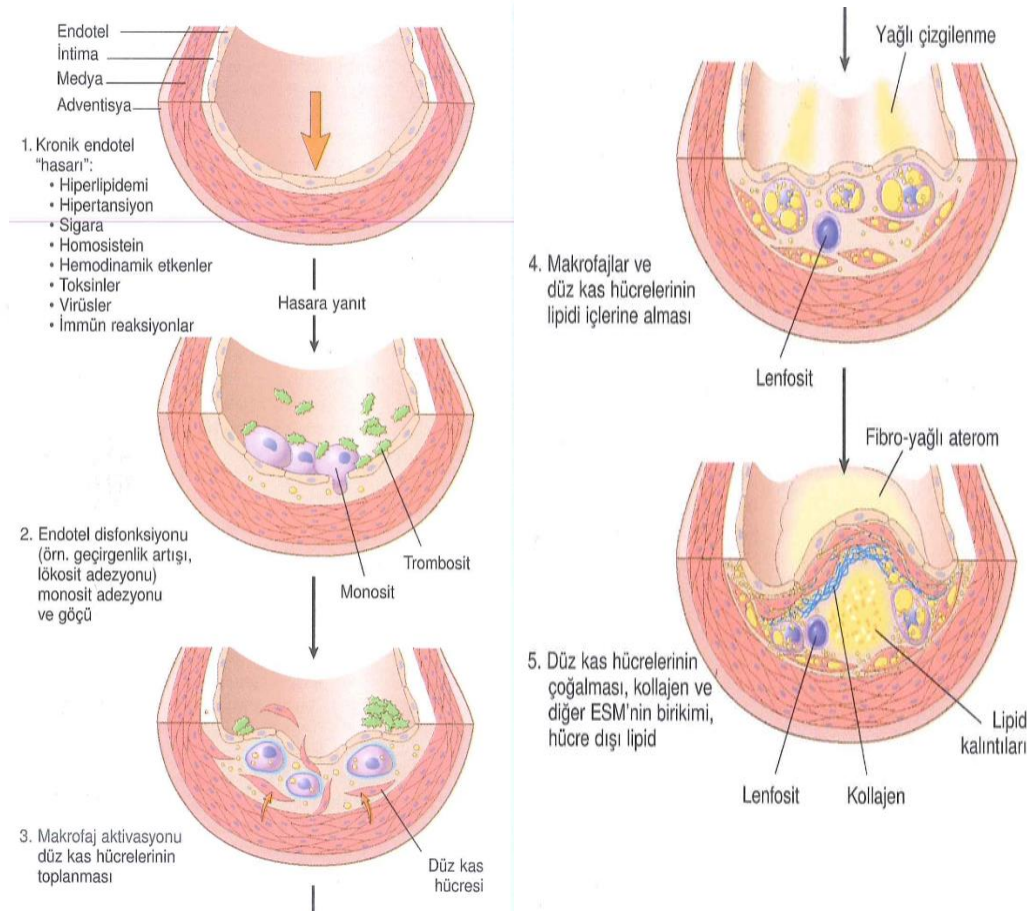
Normal arter duvarı en içte tek bir endotel hücre tabakasından oluşan tunika intima, ortada büyük ölçüde düz kas hücrelerden oluşan tunika medya ve en dışta tunika medya tabakasını çevreleyen vasa vasorumlar ile sınırları içeren bağ doku tabakası olan tunika adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. [21] Tunika intima lümeneye bakan yüzde tek sıra halinde dizilmiş endotel hücrelerinden, bunları destekleyen fibriller olmayan Tip 4 kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dışı matriks molekülleri içeren subendotelial matriks ve bazal membranından oluşur.

Ateroskleroz esas olarak tunika intima tabakası hastalığıdır. Yaşamın ilk dekadlarında tunika intima tabakasında lipit yüklü makrofajların ve ilgili T lenfositlerin birikmeye başlaması, kardivasküler hastalıkların temelini oluşturan 'ateroskleroz'un ilk evresi kabul edilmektedir. Bu aterosklerotik plağın oluşum sürecine de 'aterogenez' adı verilmektedir.

Sağlıklı arterlerin lümeneye bakan yüzünde endotellerin sıkı dizilimi normalde albuminden daha büyük moleküllerin subendotelial aralığa geçişine izin vermez. Lipoproteinlerin albuminden çok daha büyük olması sebebiyle, normal arterlerde subendotelialuma geçişi mümkün değildir. [22] Bunun dışında endotel; başta nitrik oksit (NO) olmak üzere plazminojen, heparin sülfat, trombomodülin gibi antikoagulan ve vazodilatör etkileri olan moleküller sağlayarak devamlı non-trombojenik yüzey oluşturur. Yaşamın ileri evrelerinde hiperlipidemi, sigara tüketimi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi aterosklerotik risk faktörlerinin de eklenmesi sonucu endotel geçirgenliği bozulur; NO yapımı azalır, yıkımı artar ve diğer anti-inflamatuvar ve antikoagulan süreçlerde rol alan moleküllerin doğal dengesi bozulur. Sonuç olarak okside LDL subendotelial aralığa geçer, çeşitli sitokinlerin salgılanması sonucu ilgili T hücreleri ve makrofajlar fagosite edilir, zamanla lezyon ilerler ve merkezi nekroze olur. Bu merkezi nekroze ve inflamatuvar moleküllerden zengin plak, düz kas hücreleri tarafından sarılır. Daha ileri evrede plaklarda kalsifikasyon, ülserasyon, yeni mikrodamar oluşumu ile rüptür yada erozyon gibi komplikasyonlar oluşur ki oluşturduğu damarın distalinde iskemiye sebep olurlar. [23] (Şekil 1)

Ateroskleroz arterlerde heterojen dağılım göstermektedir. Koroner, karotis, renal arterler, aorta ve alt ekstremitate arterleri en sık tutulan arterlerdir. Bunun aksine internal mamaryal arter

nerdeyse hiç etkilenmez ve bu onu koroner bypass cerrahisi için kullanışlı kılar. Bu ateroma bağlı stenozların odaklılığının nedeni tam açıklanmamakla beraber çok merkezli aterogenez (ateromların arter duvarının iyi huylu leiomyomaları) [24] ve çok dallı, kıvrımlı, bifurkasyonu olan arterlerde laminer *shear* stresli (antiaterojenik homeostatik etkili) akımın bozulmasına bağlı hidrodinamik temelli ileri süren iki hipotez öne çıkmaktadır. [25] [26]



ŞEKİL 1. Ateroskleroz Gelişimi (Robbins., *Temel Patoloji, 9. baskıdan alınmıştır*)

2.1.3. Aterogenezde Hücresel Komponentler

2.1.3.1. Endotel hücreleri

Normal arter endotelyumunun doğal yapısı sebebiyle ve salgıladığı çeşitli sitokinler aracılığıyla vasküler homeostazı sağlamanın yanı sıra anti-inflamatuvar etkisi de mevcuttur. Ayrıca kan-doku geçirgenliğini belirler, damar tonusunu sağlar ve bağ doku yapımını kontrol

eder. Vasküler hemostazda ve anti-inflamatuvar etkide sağlıklı endotel hücre yüzeyinde bulunan heparin benzeri etkisi olan heparin sülfat ve trombin molekülüne bağlanıp protein C ve S aktive ederek etki gösteren trombomodülin moleküllerinin rolü büyük olmakla beraber esas etkiyi nitrik oksit (NO) molekülü ile yapar. Birçok anti-aterosklerotik özelliğe sahip NO, endotel hücrelerinde NO sentaz (NOS) enzimi tarafından L-argininden sentezlenir. NO güçlü platelet agregasyon inhibitörü olmasının yanı sıra intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), P-selektin ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi inflamatuvar süreçte rol alan moleküllerin gen ekspresyonlarını inhibe ederek inflamatuvar hücrelerin intimaya girişini engeller. [27] [28] [29] Ayrıca NO'nun intimaya lipit girişini azaltıcı ve serbest oksijen radikallerini temizleyici etkisi de mevcuttur. [30] [31] [32] [33]

Mekanik endotel hasarı ve birçok aterosklerotik risk faktörü yukarıda belirtilen doğal moleküler dengeyi bozarak, denklemleri vazodilatasyondan vazokonstriksiyona, antitrombotik özellikten protromboza, antiinflamatuvar özellikten proinflamatuvar özellik tarafına kaydırarak endotel disfonksiyonuna sebep olur. [34] Örneğin, hiperlipidemik hastalarda NO aracılı vazodilatasyon azalır [35], diyabetik hastalarda oksidatif stres artmasına bağlı NO sentezi azalır-yıkımı artar [36], sigara içen ve hipertansiyon hastalarında ise NO biyoyararlanımı azalmıştır. [37] Fonksiyonu bozulmuş endotelden adezyon molekülleri, sitokinler (IL-1, TNF- α), kemokinler (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF) salgılanır ve okside LDL, inflamatuvar hücreler ve düz kas hücreleri intima içinde birikmeye başlar. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun ilk basamağı kabul edilmektedir.

2.1.3.2. İnflamatuvar hücreleri

Dolaşımda yüksek LDL ve yüksek aterojenik etkili Lipoprotein (a) arttığında bu lipitler endotellerin birleşme yerinden intimaya geçer ve birikmeye başlar. [38] [39] Biriken lipitlerin proteoglikanlara bağlanması intimada kalış sürelerini uzatır ve endotel, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından okside edilmelerine olanak sağlar. [40] Okside olmuş LDL'nin apo B-100 proteini değişmiştir ve makrofajların çöpçü (scavenger) reseptörleri tarafından tanınır ve fagosite edilir. Böylelikle aterosklerozun esas komponenti olan *köpük hücreleri* oluşur. Okside LDL fonksiyonu bozulmuş endotel hücrelerinden çeşitli selektin ve adezyon moleküllerinin salgılanmasına katkıda bulunur. [41] Bu moleküller lökosit aktivasyon ve

migrasyonundan sorumlu proinflamatuvar sitokinlerdir. En önemli proinflamatuvar kemokin monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'dir.

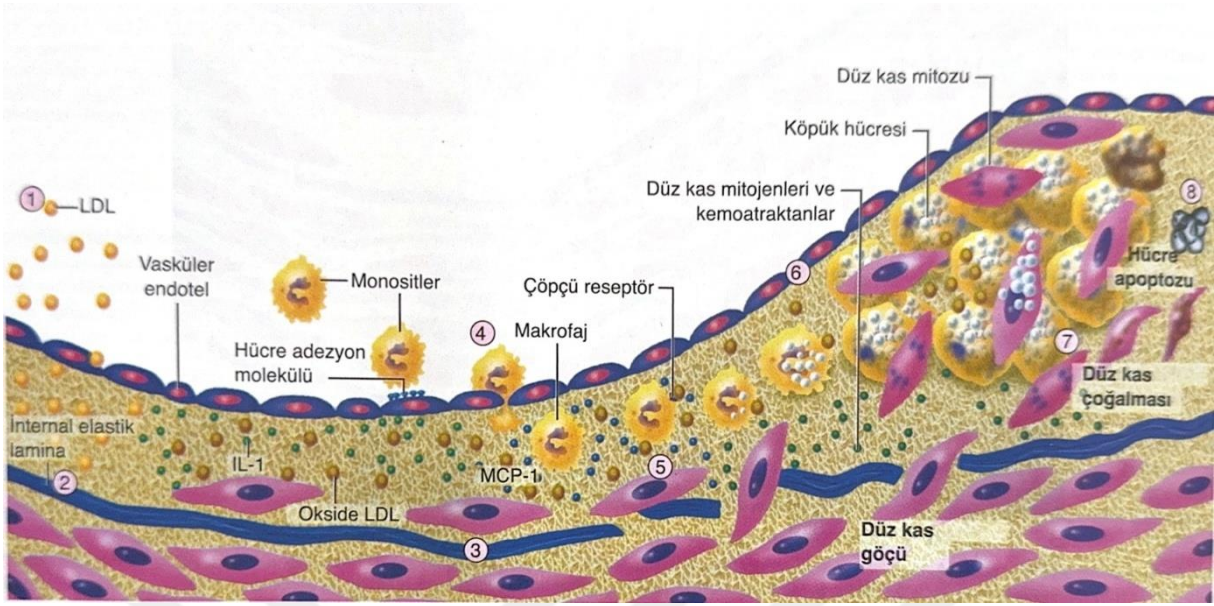
Monositlerin ve T lenfositlerin intimaya yerleşmesi aterosklerozda inflamatuvar sürecin başlangıç basamağıdır. Normal endotel yüzeyi inflamatuvar hücrelerin adezyonuna dirençlidir. Endotel disfonksiyonu sonucu salınan sitokinler endotel yüzeyinde VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri ekspresyonu artırır. Monosit ve T lenfositler, endotel yüzeyinde bulunan bu adezyon moleküllerine VLA-4 (*very late antigen-4*) integrinleri ile bağlanır. [42] [43] Bir başka adheziv molekül olan P-selektinler ise inflamatuvar hücrelerin daha sıkı bağlanmasına ve hareketsizleşmesine sebep olurlar.

İnflamatuvar hücreler endotel yüzeyine yapıştıktan sonra intimaya geç etmeleri için kemokinler denilen yönlendirici proteinler tarafından uyarılmaları gerekmektedir. Ana kemokin olan MCP-1 yukarıda da anlatıldığı gibi okside olmuş LDL ile etkileşen endotel ve düz kas hücreleri tarafından salgılanır ve monosit hücrelerde CCRR2 reseptörlerine bağlanarak monositlerin intimaya migrasyonunu sağlar. [44] [45] Ayrıca lökositlerdeki CXCR2'e bağlanan interlökin-8'in de aterosklerozda rol aldığı gösterilmiştir.[46]

2.1.3.3.Düz kas hücreleri

Aterosklerozda, endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar hücrelerin intima tabakasında birikmesinden sonraki basamak oluşan aterom plağının düz kas hücreleri (DKH) ile sarılmasıdır. Bu DKH'nin bir kısmı yaşamın erken evrelerinde intimaya yerleşirken bir kısmı tunika medyadan geç ederek aterom plağına dahil olurlar. DKH'nin medyadan intimaya göçü aktive makrofaj hücrelerinde eksprese edilen kemoatraktan olan platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) tarafından sağlanır.

Tunika medya tabakasında bulunan DKH büyük oranda miyozin, α -aktin, tropomiyozin gibi kontraktıl proteinler ihtiva etmesi ve esas olarak damar tonusunu ayarlamasına karşın, aterom plağında bulunan DKH endoplazmik retikulum gibi sentetik içeriğe sahiptir ve onarıcı fenotiptedir. [47][48] DKH damar tamiri için elzem olan glikozaminoglikan, elastin ile tip 1 ve 3 kollajenlerini üretir. Lipitten zengin trombojenik aterom çekirdeğın etrafında fibröz kılıf oluşturur. Böylelikle dolaşımdaki trombositlerden ve prokoagülan moleküllerden ayırarak aterom plağının yapısal stabilitesini sağlamakta esas rolü üstlenirler. [49] (Şekil 2)



ŞEKİL 2. Aterogeneze Hüresel Komponentler (Braunwald, Kalp Hastalıkları 9.baskıdan alınmıştır)

2.1.4. Lezyon stabilitesi

Olgunlaşmış aterom plağının lümeneye bakan yüzünü, düz kas hücreleri ve onların sentezlediği koruyucu ekstrasellüler matriksten oluşan fibröz kılıf oluşturur. Çekirdeği ise DKH, köpük hücreleri, apoptozise uğramış hücre kalıntıları, kolesterol kristalleri ve inflamatuvar hücreleri ihtiva eder.[50] Lezyonun kırılabilirliğini esas olarak bu plak kompozisyonu ve salgılanan moleküllerin dengesi belirler. Fibröz kılıftaki düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusu (kollajen lifleri, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar) stabil plak oluşumunda belirgin rol alırken, büyük lipit çekirdek, ince fibröz kapsül, az DKH ile matriksi ve proinflamatuvar moleküllerin artışı hassas plak özellikleridir.

Lezyonda bulunan inflamatuvar hücreler birçok mekanizma ile plak rüptürünü uyarır. Aktive T hücreleri, DKH proliferasyonunu direkt olarak inhibe eden [36] ve kollajen sentezini durduran [51] [52] İFN- γ sitokinlerini üretir. Makrofajlardan salgılanan interlökin 1- β ve tümör nekroz faktör- α , İFN- γ ile DKH'nin apoptozisine sebep olarak fibröz kılıfın incelmeye sebep olurlar. [53] Bunun dışında aktive olmuş makrofajlar da direkt olarak DKH'nin apoptozisini uyarabilirler. [54] Yine de proinflamatuvar molekül olan tümör

nekroz- α ile uyarılmasıyla makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazlar, fibröz kılıfın matriksinde yıkıcı etki yapmaktadır. Bu plak stabilitesini bozan en önemli olaydır. [55]

2.1.5. Aterosklerozun klinik sonuçları

Aterosklerozun başlıca klinik sonuçları; miyokart enfarktüsü, serebral enfarkt, aort anevrizması ve periferik damar hastalığıdır.

Aterom plağın kronik olarak büyümesi, yaşamın ileri evrelerinde distal dokunun hipoperfüzyonuna sebep olacak kritik darlığa ulaşır. Koroner arterlerde aterom plak, lümeninde %70 darlığa sebep olduğunda iskemi semptomları oluşmaya başlar. İstirahat halindeyken hastalarda yeterli kardiyak perfüzyon vardır ancak efor ile oluşan talep gelen akımı aşar ve kardiyak iskemiye bağlı göğüs ağrısı ortaya çıkar (*stabil angina*). [56]

Ateroskleroz kronik süreçte arterlerde darlığa sebep olduğu gibi arter tabakalarının dışı doğru genişlemesi ile de sonuçlanabilir. Bu, mekanizması tam anlaşılammakla beraber damar lümeninin daralmasına karşın tunika medya tabakasının kompensatuvar yanıtı olarak açıklanmaktadır (*aort anevrizması*). [57]

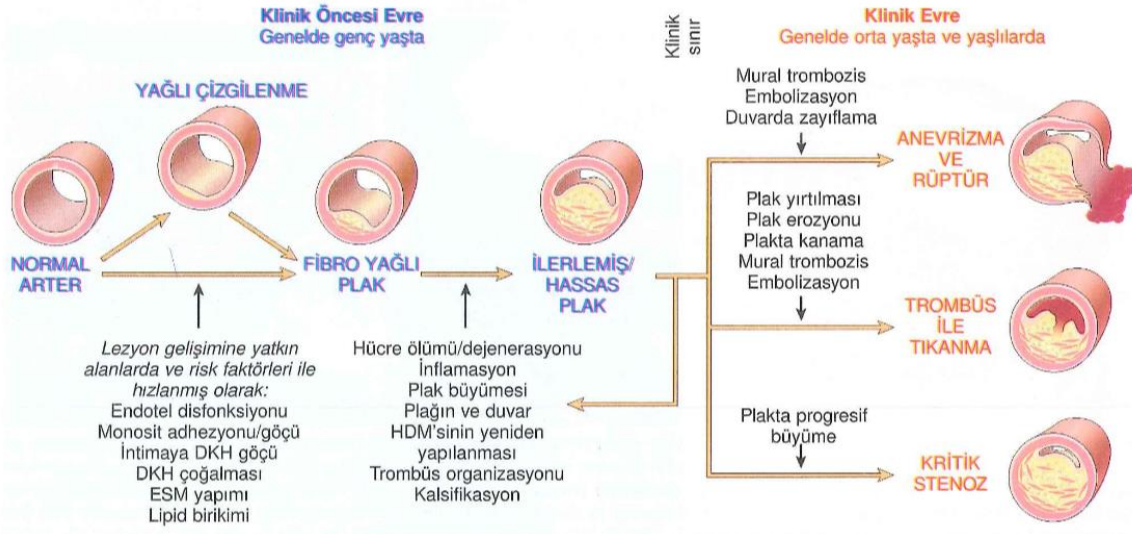
Hassas aterom plaklar, semptomatik olmasından ve lezyon büyüklüğünden bağımsız olarak rüptüre olması sonucu damarın tam ya da tama yakın tıkanmasına sebep olarak yaşamı tehdit eden akut hastalıklara sebep olabilirler.

Bu iki yolla olabilir:

1) Fibröz kılıf rüptürü: Kanın prokoagülan molekülleri aşırı trombojenik olan lipit çekirdek ile teması geçer ve pıhtılaşma kaskadı başlar.

2) Endotelyal erozyon: Endotel hücrelerinin erozyonu trombosit zengin trombüs oluşumuna yol açar. Endotel erozyonunun sıklığı azdır. (*akut koroner sendromlar*). [58]

(Şekil 3)



ŞEKİL 3. Aterosklerozun Doğal Hikayesi ve Klinik Sonuçları (Robbins., Temel Patoloji, 9.baskıdan alınmıştır)

2.2. AKUT KORONER SENDROMLAR

2.2.1. Akut koroner sendromların tanımı

Göğüs ağrısı ile acil birimine başvuran hastalar, klinik anamnez, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, miyokart iskemisini gösteren kan belirteçleri gibi iskemi tetkikleri sonucu ağrının koroner iskemiye bağlı olduğunun gösterilmesi halinde akut koroner sendrom (AKS) tanısı alırlar. AKS bir çatı adlandırması olup benzer fizyopatolojiye sahip 1. Kararsız ('unstable') angina pectoris (USAP), 2. ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü (NSTEMİ) ve 3. ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMİ) klinik tablolarını içerir. Her üç klinik tablonun fizyopatolojisinin temelini, hassas aterom plak fibröz kılıfının rüptürü, trombojenik çekirdeğin kan ile teması sonucu pıhtılaşma kaskadı başlaması ve damar lümeninin tam veya tama yakın tıkanması oluşturur.

STEMİ'de koroner arterde tam veya tama yakın tıkanma olur ve EKG'de komşu en az iki derivasyonda ST segment yükselmesi görülür. İlk saatlerde miyokart iskemi göstergeleri yükselmediği bilindiği için, klinik bulgular ile beraber ST segment yükselmesi görüldüğü anda troponin değeri beklenmeden acil tedavinin başlatılması gerekmektedir.

NSTEMİ ve USAP'ta ise koroner arterde tam tıkanma olmaz dolayısıyla EKG'de ST segment yükselmesi görülmez. ST segment çökmesi, T negatifliği, Q dalgası gibi akut iskemik EKG değişiklikleri eşlik edebilmekle beraber tanı için şart değildir. NSTEMİ'nin aksine USAP'ta koroner perfüzyonun bozulması miyokardiyal iskemiye ve iskeminin semptomlarına sebep olmakla beraber; akut miyokart nekrozuna yol açmaz. Dolayısıyla troponin değerleri yükselmez. Bununla birlikte bu üç klinik tabloların aralarında geçişler olabileceği unutulmamalıdır. [59] [60]

Miyokart iskemi/nekrozu sonucu kanda kardiyak troponin değerinin yükselmesi '*miyokart hasarı*' olarak tanımlanır. Miyokart hasarına, miyokart iskemi semptomu, iskemik EKG değişiklikleri, ekokardiyografide bölgesel duvar hareket kusuru, koroner anjiyografide trombus görülmesi gibi iskemi göstergelerinin en az birinin eşlik etmesi halinde '*akut miyokart enfarktüsü*'(AMİ) tanımı kullanılır. [61]

Anlaşılabacağı üzere akut koroner sendrom klinik tablolarından STEMI ve NSTEMİ, AMİ çatısı altına dahil edilebilir. Buna karşın USAP miyokart hasarı olmadan koroner iskeminin klinik prezentasyonudur.

Koronerlerde ani kan akımı azalması sonucu akut miyokart iskemisi ve buna bağlı klinik sendrom topluluğu olan AKS'nin en sık semptomu göğüs ağrısıdır. Göğüste rahatsızlık hissi, basınç, sıkılık, ağırlık hissi, yanma, acıma hissi, dispne, epigastrik ağrı, ağrının kola ve çeneye yayılımı AKS'de olan *tipik angina pectoris* eşdeğeri semptomlardır. [62]

ACC/AHA(American College of Cardiology/American Heart Association) kılavuzuna göre tipik angina pectoris'in sahip olması gereken özellikler:

- 1) Substernal lokalizasyonda istirahette oluşan 20 dakikadan uzun süren baskı, sıkıştırıcı, yanma niteliğinde göğüs ağrısının olması
- 2) Göğüs ağrısının eforla veya emosyonel stresle artması
- 3) Göğüs ağrısının dinlenme ve nitrat ile azalması

2.2.2. Akut koroner sendromların epidemiyolojisi

İskemik kalp hastalığı (İKH) dünyada ve Türkiye’de en sık ölüm sebebidir. Az gelişmiş ülkelerde tüm nedenlere bağlı ölümün %12’si İKH’na bağlıdır. Gelişmiş ülkelerde bu oran %15-20’dir. Dünya Sağlık Örgütü verilere göre İKH’na bağlı ölümlerin gelecek iki dekatta kadınlarda %120 erkeklerde %137 artması tahmin edilmektedir. [63] Avrupa’da 75 yaş altı ölümlerin kadınlarda %45’inden, erkeklerde ise %38’inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur. [64] Türkiye İstatistik Kurumu’nun ICD 10 tanı kodunu baz alarak yaptığı istatistikte %39.9 oran ile dolaşım sistemi hastalıkları ölümlerin en sık nedenidir (kadınlarda %44.4, erkeklerde %36.2). [65] Türkiyede kardiyovasküler hastalıklarla ilgili epidemiyolojik araştırma olan TEKHARF çalışmasına göre 1990-2010 arasında takip edilen hastalarda tüm ölümlerin %43’nü İKH oluşturmaktadır. [66]

2.2.3. Akut koroner sendrom risk sınıflaması

Göğüs ağrısı ile acil departmanına başvuran hastaların, dökümente edilmiş gözden kaçırılma oranı %2-5 arasındadır. Tüm acil başvurularının malpraktis kararlarının %20-39’unu ise gözden kaçırılan miyokart enfarktüsleri oluşturmaktadır. [67] Tipik angina ile başvuran ve EKG’de ST segment elevasyonu görülen hastalarda kolaylıkla STEMI tanısı konulurken atipik anginası olan başvuruda EKG ve biyoşimik iskemi göstergeleri negatif olan hastalarda USAP/NSTEMI tanılarını dışlamak güç olabilmektedir. Bu sebeple göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda akut koroner sendromu ihtimalinin hangi seviyede olduğuna karar vermek, tedavi stratejisini belirlemek ve hastane içi mortalitesini öngörmek amaçlı çok sayıda laboratuvar ve klinik parametre içeren risk skorları geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanları ‘‘Global Registry of Acute Coronary Events’’ (GRACE) ve ‘‘Thrombolysis in Myocardial Infarction’’ (TIMI)’dir. [68] İleri yaş, başvuru EKG’sinde ST segment çökmesi varlığı, tıbbi öyküsünde koroner arter hastalığı varlığı ve troponin yüksekliği bu risk skorlamalarının ortak özellikleridir.

GRACE skorlaması 1999 ve 2003 yılları arasındaki 20 000’den fazla hasta ile geliştirilmiş olup tutarlı ve ayırt edici hassasiyeti tecrübe edilmesi sebebiyle klinik kılavuzlarca önerilen risk skorlama aracıdır. [69] GRACE risk skoru kalp hızı, yaş, troponin yüksekliği, sistolik kan basıncı, kreatinin değeri, Killip sınıfı gibi çeşitli bileşenlerden oluşur. [70] (Şekil 4)

Tablo 30-7. ST Yükselmesiz Akut Koroner Sendromda GRACE Risk Sınıflaması*										
Killip Sınıfı	Puan	SKB mmHg	Puan	Kalp Hızı /dk	Puan	Yaş	Puan	Kreatinin mg/dl	Puan	
I	0	≤80	58	≤50	0	≤30	0	0-0.39	1	
II	20	80-99	53	50-69	3	30-39	8	0.40-0.79	4	
III	39	100-119	43	70-89	9	40-49	25	0.80-1.19	7	
IV	59	120-139	34	90-109	15	50-59	41	1.20-1.59	10	
		140-159	24	110-149	24	60-69	58	1.60-1.99	13	
		160-199	10	150-199	38	70-79	75	2.00-3.99	21	
		>200	0	≥200	48	80-89	91	>4.0	28	
						≥90	100			
Diğer risk faktörleri: Müracaatta kardiyak arrest: 39 puan; ST segment değişikliği: 28 puan; Kardiyak enzim yüksekliği: 14 puan										
Total puana uyan risk oranı (hastane içi mortalite %)										
Total puan	≤60	80	100	120	140	160	180	200	220	240
Risk (%)	≤0.2	0.4	0.8	1.6	2.9	5.4	9.8	18	29	44

ŞEKİL 4. GRACE risk skoru

Diğer bulgular ile beraber GRACE skoru <140 olan hastalar düşük riskli olarak değerlendirilir. [71]

TIMI risk skoru ise daha pratik bir skorlama olup 0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-6 puan ise yüksek risk olarak tanımlanır.

TABLO 1. TIMI risk skoru

TIMI RİSK SKORU HESAPLANMASI	
Yaş> 65 olması	1 puan
KAH için 3 ve daha fazla risk faktörü olması	1 puan
Son 7 günde ASA kullanımı	1 puan
Var olan %50'den fazla koroner arter stenozu	1 puan
Son 24 saatte iki veya daha fazla istirahat anginası	1 puan
ST segment sapması	1 puan
Kardiyak biyobelirteçlerde yükselme	1 puan

2.2.4. Miyokart enfarktüsü tanımı ve tipleri

İlgili otoriter kurumlar tarafından yayınlanan miyokart enfarktüsü (MI) tanımı ve kriterleri en son 2018 yılında Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC), Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) ortaklaşa hazırladığı mutabakat raporu MI'nın dördüncü genel tanımı ('*Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*') ismiyle son halini almıştır. [72]

Miyokart enfarktüsü terimi kardiyak hücreye ihtiyacı olan kan akımının sunulamamasına bağlı olarak miyokardiyal iskemi gelişmesi ve biyoşimik kardiyomiyosit nekroz göstergelerinde yükselme ve buna klinik semptom, iskemik EKG değişiklikleri, radyolojik kanıtların eşlik etmesi olarak özetlenebilir. Miyokard iskemisinin en sık sebebi koroner aterosklerozun akut komplikasyonu olmakla beraber koroner embolizm, hipoksi, anemi, akut kalp yetersizliği gibi klinik tablolar da miyokarda oksijen sunumunu azaltabilir.

'*Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*' mutabakat raporuna göre kardiyak troponin değerlerinden en az birinin üst referans sınırın %99 persantilinin üstünde olması hali 'miyokart hasarı' olarak adlandırılır. Artmış troponin değerinde >%20'den fazla yükselme veya düşme varsa '*akut miyokart hasarı*' terimi kullanılırken yapısal kalp hastalığı ve kronik böbrek yetersizliği gibi klinik tablolarda olduğu gibi troponin değeri sabit kalıyorsa '*kronik miyokart hasarı*' terimi kullanılır. (Şekil 5) Akut miyokart hasarına aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi halinde '*akut miyokart enfarktüsü*' denir.

- Miyokart iskemisi semptomları
- Akut iskemik EKG değişiklikleri
- Patolojik Q dalgaları
- Miyokart canlı doku kaybının görüntüleme teknikleri ile kanıtlanması veya yeni segmenter duvar hareket bozukluğunun tespiti
- Anjiyografi veya otopside (Tip 2 veya Tip 3 hariç) koroner trombusun görülmesi

Burada AKS ve MI arasındaki anlam karmaşasını da aydınlatmak yerinde olacaktır. Yukarıda detaylı bahsedildiği gibi Mİ, troponin yüksekliğine tipik semptom, iskemik EKG değişikliği, iskemi kanıtının görüntüleme tekniklerinde gösterilmesinin eşlik etmesi iken AKS'ler, göğüs ağrısı ile başvuran hastada klinisyenin başvuru EKG'si ile değerlendirerek etiyolojisinin koroner aterosklerozun akut plak rüptürü olduğunu öngördüğü, genellikle ileri tetkik gereken

linik tanılardır. “ Bununla birlikte AKS klinik tablolarının benzer fizyopatolojiyi paylaştığı, klinik seyir ve tedavi sürecinde birbirine geçişlerin olabileceği unutulmamalıdır.

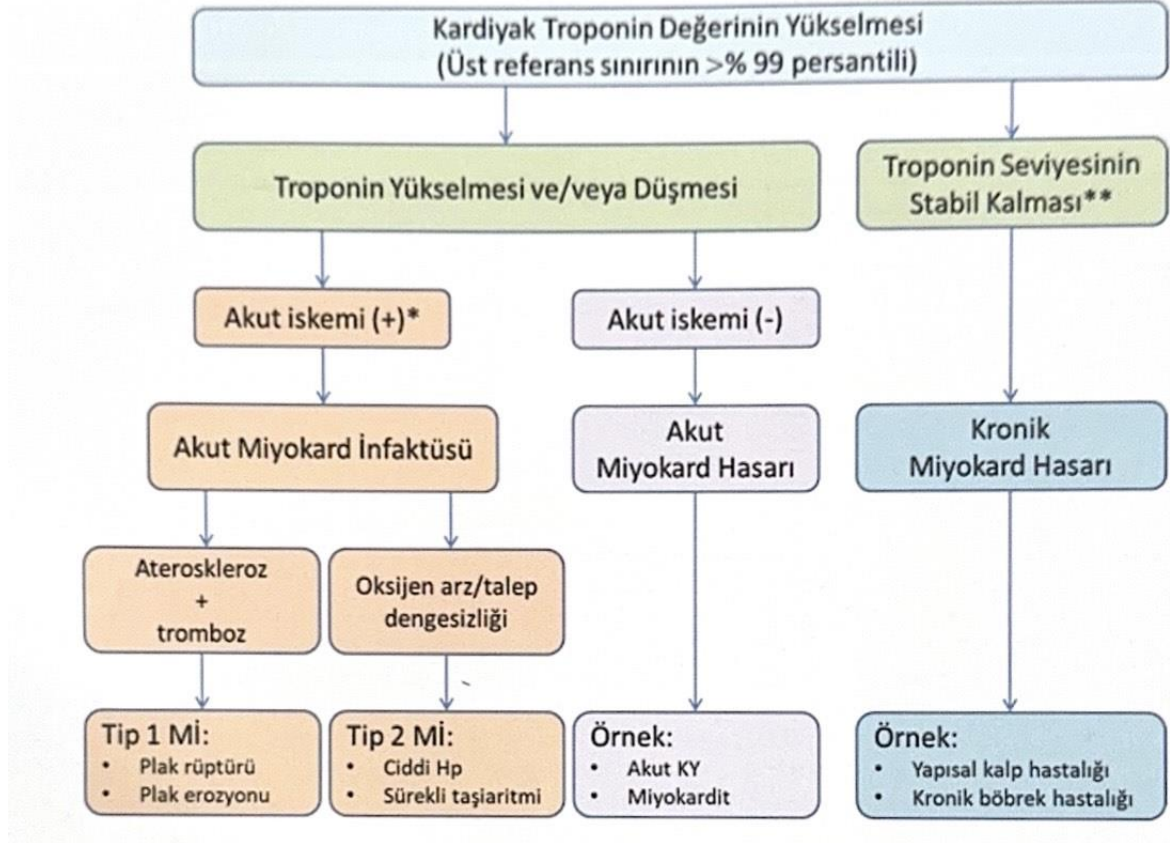
Dördüncü evrensel miyokart enfarktüsü tanımlamasına göre akut miyokart enfarktüsü 5 gruba ayrılmıştır.

2.2.4.1. Tip 1 miyokart enfarktüsü

Ateroskleroz sonucu oluşan aterom plağının rüptürü veya erozyonu ile koroner arter lümenin daralmasıyla oluşan spontan MI “ Tip 1 MI” olarak isimlendirilir. Koroner fissür ve diseksiyon sonucu oluşan MI’lar da bu gruba dahildir. Klinik pratikte en sık görülen MI tipidir. [73]

2.2.4.2. Tip 2 miyokart enfarktüsü

Akut trombotik plak rüptürü ile ilişkili olmayan artmış oksijen talebi ve azalmış arz sonucu oluşan miyokart hasarları “Tip 2 MI” olarak adlandırılır. Etiyolojisinde koroner vazospazm, koroner embolizm, anemi, aritmiler, hipertansiyon, hipotansiyon vardır. Sıklığı nispeten daha azdır [74].



ŞEKİL 5. Miyokart Hasarı ve Miyokart enfarktüsü Ayrımı Algoritması (Adalet, K., Klinik Kardiyoloji kitabından alınmıştır)

2.2.4.3. Tip 3 miyokart enfarktüsü

Kanda iskemik biyobelirtecin tespitine fırsat olmadan kardiyak arrest gelişen fakat arrest öncesi EKG’de ST segment elevasyonu veya yeni gelişen sol dal bloğu tespit edilen veya anjiyografi veya otopside koroner trombüs gösterilen hastalar bu gruba dahildir. [75]

2.2.4.4. Tip 4a miyokart enfarktüsü

Perkütan koroner girişim yoluyla revaskülarizasyon sırasında işlemin ilk 48 saatinde periprocedürel nedenlere bağlı (koroner diseksiyon, distal embolizasyon, kollateral akımın kesilmesi..) miyokardiyal iskemi gelişmesi halinde Tip 4a MI’dan söz edilir. Tanı için bazal troponin değeri normal olan hastalarda 99. persantil üst referans değere göre en az 5 kat

artmalı; işlem öncesi yüksek olan hastalarda ise bazal değere göre $>20\%$ artış ve 5 kat yükselme olmalıdır. [76]

2.2.4.5. Tip 4b miyokart enfarktüsü

Tip 4b MI stent trombozuna bağlı oluşan MI tipidir. Anjiyografik olarak ya da otopsi ile Tip1 MI kriterlerini karşılanması gerekmektedir. İlk 24 saatte oluşursa akut, 24 saat- 30 gün arası subakut, >30 gün-1 yıl arası geç, 1 yıl sonra gerçekleşirse çok geç olarak adlandırılır. Stent restenozuna bağlı olan MI ise Tip 4c MI'dır. [77]

2.2.4.6. Tip 5 miyokart enfarktüsü

Cerrahi revaskülarizasyon sonrası ilk 48 saatte bazal troponin değeri normal olan hastalarda 99. persantil üst referans değere göre en az 10 kat artması; işlem öncesi yüksek olan hastalarda ise bazal değere göre $>20\%$ artış ve 10 kat yükselme olmasıyla birlikte aşağıdaki kriterlerden en az birinin eşlik etmesine Tip 5 MI adı verilir: [78]

- EKG'de yeni gelişen patolojik Q dalgası
- Yeni greft veya nativ damarda tıkanmanın anjiyografik olarak gösterilmesi
- Yeni bölgesel duvar hareket kusuru veya diğer görüntüleme yöntemleri ile canlı doku kaybının gösterilmesi

2.2.4.7. Non-Obstruktif koroner arterler ile miyokart enfarktüsü (MİNOCA)

MI kriterlerine uyan ve AKS tanısı ile koroner anjiyografi yapılan hastaların $6-8\%$ 'inde koronerlerinde anlamlı darlık ($>50\%$ darlık) saptanmaz. [65] Bu hastalar MİNOCA yani Non-Obstruktif koroner arterler ile miyokart enfarktüsü sınıfına dahil edilir. MİNOCA'nın etiolojisinde miyokardit, koroner spazm, mikrovasküler hastalık, Tip2 MI sebepleri olabilir ve intrakoroner görüntülemeler ve fonksiyonel değerlendirmeler ile ileri tetkik gereklidir. [79]

2.3. AKUT KORONER SENDROMLARIN TANISI

Dünyada ve Türkiye’de en sık sebebi olan iskemik kalp hastalıklarının (İKH) üçte birinden fazlasının AKS ile prezente olduğu bilinmektedir. [66] AKS’ler arasında STEMI oranı farklı çalışmalarda (NRMI-4, GWTG, GRACE) %29-32 arasında olduğu gösterilmiştir. STEMI hastane içi mortalitesi %7 iken NSTEMİ/USAP’ta bu oran %3.5’tur. Buna karşın 6 aylık mortalite oranları benzerdir (%12 ve %13). [80] Göğüs ağrısı ile acil departmanına başvuran hastalarda dökümente edilmiş AKS’lerin gözden kaçırılma oranı %2-5 arasındadır. Tüm acil başvurularının malpraktis kararlarının %20-39’unu ise gözden kaçırılan miyokart enfarktüsleri oluşturmaktadır. [67] Dolayısıyla mortalitesi yüksek olması, toplumda sıklığı ve tedavi aciliyeti sebebiyle acil servislere göğüs ağrısı ile başvuran hastarda AKS tanısı koymak hayati önem arz etmektedir.

2.3.1. STEMI tanısı

AKS’lerin temel patofizyoloji; aterosklerotik plağın rüptürü veya erozyonu sonucu prokoagülan moleküllerinin aggregasyonu ve koroner lümenin tam veya tama yakın tıkanması sonucu distal miyokartta iskemi oluşmasıdır. STEMI ve NSTEMİ/USAP’ta bu mekanizma benzer olup klinik tabloların birbirlerine geçişlerin olabileceği unutulmamalıdır. Koroner lümenin tıkanması sonucu miyokart iskemi gelişmesinin klinik yansıması tipik anginadır. Retrosternal bölgede, 20 dakikadan uzun süren, dinlenmekle veya nitrogliserin ile geçmeyen, boyuna, çeneye ve sol kola yayılım gösteren baskı tarzındaki ağrı, tipik angina özellikleridir. AKS’ler arasında da tedavi aciliyeti sebebiyle AKS şüpheli hastalarda STEMI tanısı zamanında koymak hayati öneme sahiptir. Risk faktörleri olan ve tipik göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda EKG bulgularının dikkatli yorumlanması, hastaların önemli kısmında STEMI teşhisi koymak için yeterlidir. O yüzden göğüs ağrılı STEMI şüphesi olan hastaya ilk tıbbi temas sonrası mümkün olan en kısa sürede 12 derivasyonlu EKG çekilmeli ve yorumlanmalıdır (en geç ≤ 10 dk. içerisinde). Erken dönemde EKG normal olabileceği de

unutulmamalıdır. O yüzden STEMI şüpheli hastalarda defibrilasyon imkanının da olduğu EKG izlemi 5-10 dakikada ara ile yapılmalıdır. [81]

Destekleyen risk faktörleriyle beraber tipik anginası olan hastalarda, aşağıdaki EKG bulgularından birinin eşlik etmesi halinde STEMI tanısı konur ve acil tedavi stratejisi başlatılır:

- Hiperakut T dalgaların olması (ilk 30 dakikada gelişen, henüz nekrozun gelişmediği, reperfüzyon için ideal zaman dilimi)
- 40 yaş altı erkeklerde iki ilişkili derivasyonda J noktasında ölçülen ST-segment yükselmesinin ≥ 0.25 mV olması
- 40 yaş üstü erkeklerde iki ilişkili derivasyonda J noktasında ölçülen ST-segment yükselmesinin ≥ 0.20 mV olması
- Kadınlarda V2-V3 derivasyonlarında ≥ 0.15 mV ve/veya diğer derivasyonlarda ≥ 0.1 mV
- V1 -V3 derivasyonlarında ST segment çökmesi olan hastalarda çekilen posterior EKG'de V7-V9 derivasyonlarında ≥ 0.1 mV ST yükselmesi görülmesi [58]

Ayrıca resiprokal ST segment çökmesi tanı için şart değildir. Bununla birlikte bazı özel EKG ritimlerinde tanı güç olabilir, bunlar;

Dal Blokları: Dal blokları QRS morfolojisini değiştirdiği için STEMI tanısı zorlaştırmaktadırlar. Sol dal bloğu olan hastalarda tanıya yardımcı olmak için bazı algoritmalar geliştirilmiştir, ancak bunlar tanısal kesinlik sağlamaz. [82] Sol dal bloğu olan hastalarda en iyi MI göstergesi QRS pozitif olan derivasyonlarda, QRS ile aynı istikamette ST segment elevasyonunun varlığıdır. [83] Bununla beraber EKG'de sağ dal bloğu ST segment yorumlamasını engellemese de kötü prognoz ile ilişkilidir. [84] Bu sebeple EKG'de sağ dal bloğu ve ısrarcı iskemik klinik bulguları varlığında, dal bloğun eski olup olmasından bağımsız olarak acil tedavi stratejisi başlatılmalıdır.

'Pacemaker' ritmi: Sol dal bloğu ve benzeri morfolojisinde olması sebebiyle STEMI tanısını zorlaştırabilir. Kalp piline bağımlı olmayan hastalarda kalp pili ayarlaması yapılarak hastanın intrinsik kalp ritmine bakılabilir.

Tanısal EKG'si olmayan hastalar: Bazı hastalarda her şeye rağmen, tanısal ST segment yükselmesi saptanmaz, tıbbi tedaviye rağmen devam eden miyokart iskemisi şüphesi revaskülarizasyon amacıyla acil koroner anjiyografi endikasyonudur.

İzole posterior miyokart enfarktüsü: Sıklıkla CX arterin beslediği kalbin infero-bazaline tekabül eder ve V1'den V3'e ≥ 0.05 mV ST çökmesi görülmesi sonrası posterior EKG çekilir ve tanı konur.

Sol ana koroner tıkanıklığı: V1 veya aVR'de ST yükselmesi ile birlikte sekiz veya daha fazla derivasyonunda >0.1 mV ST-çökmesi olan, ancak başka bir belirgin bulgusu olmayan bir EKG, özellikle de hemodinamisi bozuk olan hastalarda, çok damar ya da sol ana koroner arter tıkanıklığına bağlı iskemiye düşündürür. [85]

Miyokart nekrozunun hücre membran bütünlüğünü bozması sonucu hücre içi moleküllerin dolaşıma katılmasıyla nekroz göstergelerini kanda tayin etmek mümkün hale gelir. STEMI tanısı ve tedavi kararı esas olarak klinik ve EKG bulguları ile yönetilir ve tedavinin aciliyeti sebebiyle nekroz göstergelerine ilişkin laboratuvar sonuçları beklenmeden primer koroner anjiyografi yapılır. Dolayısıyla STEMI hastalarında miyokart nekroz göstergelerinin değeri büyük ölçüde risk sınıflaması ve reperfüzyon tedavisinin değerlendirilmesi ile sınırlıdır.

Bölgesel duvar hareket kusuru nekroz gelişmeden çok önce, koroner tıkanmayı takiben dakikalar içinde başlar. Duvar hareket kusuru MI için özgüllüğü düşük olmakla beraber perikart efüzyonu, masif pulmoner emboli veya asendan aort diseksiyonu gibi göğüs ağrısının diğer nedenlerinin ayırıcı tanısında özel değere sahiptir ve duvar hareket bozukluklarının olmayışı major miyokart enfarktüsünü dışlar. Dolayısıyla hasta naklini geciktirmemek koşuluyla STEMI şüpheli hastalarda ekokardiyografide duvar hareket kusuru gösterilmesi denenebilir.

STEMI tanısı alan hastalara primer perkütan koroner girişim amacıyla acil olarak anjiyografi yapılmalıdır.

2.3.2.NONSTE-AKS tanısı

USAP miyokart hasarı olmadan (kanda nekroz biyobelirteçleri negatif) miyokart iskemi gelişmesine bağlı klinik semptomların görülmesine dayanan klinik tanı iken NSTEMI'de miyokart hasarı gelişmiştir ve kanda bakılan kardiyomiyosit nekroz göstergeleri yükselmiştir. Benzer fizyopatolojiye sahip AKS komponentlerinden olan bu iki klinik tablo, diğer tanı ve tedavi yaklaşımları benzer olması sebebiyle birçok kaynakta NONSTE-AKS (ST segment elevasyonu olmayan AKS'ler) adı altında tek başlık altında değerlendirilir. STEMI hastalarında koroner lümen tam tıkalı olduğu öngörülürken ve ona bağlı ST segment elevasyonu gelişirken, NONSTE-AKS'de koroner lümeni tama yakın tıkalı olduğu öngörülür.

Tipik angina ile başvuran ve EKG’de ST segment elevasyonu görülen hastalarda kolaylıkla STEMI tanısı konulurken atipik şikayetler ile başvuran, başvuruda EKG ve biyokimik iskemi göstergeleri negatif olan hastalarda USAP/NSTEMİ tanılarını dışlamak güç olabilmektedir. AKS’ler arasında NSTEMİ/USAP görülme oranı %70’dir [86] ve 6 aylık mortalite oranları STEMI ile benzerdir (% 12 ve %13). [80] Dolayısıyla göğüs ağrısı ile başvuran hastada klinisyen doktorun hastayı klinik bulguları, EKG’si, laboratuvar bulguları, diğer görüntüleme teknikleri ve yukarıda detaylı bahsedilen risk sınıflandırmaları ile kapsamlı değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

2.3.2.1. Klinik bulgu ve belirtiler

Göğüs ağrısı ile acil servisine başvuran hastada NSTEMI tanısını koymak için kardiyak biyobelirteçlerin yükselmiş olması yeterli iken, USAP tanısı için laboratuvar bulguları negatif olmalıdır. Elektrokardiyografi ise tanıda yardımcı olmakla beraber her ikisinin de tanısı için şart değildir. Dolayısıyla göğüs ağrısı ile başvuran hastada NONSTE- AKS tanısında ağrının özellikleri ve hastanın tıbbi geçmişi kritik rol oynamaktadır. Özellikle USAP tanısı koymakta tek başına anamnez çoğunlukla yeterlidir.

AKS’ler için tipik ağrı tanımı olan ‘angina pectoris’ özellikleri NONSTE-AKS’ler için de geçerlidir. Angina pectoris retrosternal bölgede fakat iyi lokalize edilemeyen, baskı, yanma, sıkıştırıcı nitelikte, ağırlık hissi veren, her iki kola, çeneye, boyuna, sırtta yayılım gösterebilen göğüs ağrısının tanımıdır. Bulantı-kusma, dispne, epigastrik ağrı ve senkop diğer bulgularla desteklenmesi halinde angina eşdeğeri semptomlar olarak kabul edilir. [87] Kronik iskemi tanısı olan ‘stabil angina’ ağrısından farklı olarak istirahatte veya hafif eforla gelip 10-15 dakikadan uzun sürer ve genellikle daha şiddetlidir. Teşhiste anginanın niteliği temel unsur olmakla beraber AKS hastalarının en az üçte birinin atipik klinik tablolar ile başvurduğu unutulmamalıdır. Yaşlı, kadın, demanslı, diyabetes mellitus tanılı, kronik böbrek hastalığı tanılı hastalar atipik klinik tablolar ile başvurabilir. [88] Dolayısıyla AKS şüpheli hasta değerlendirilirken sadece anginanın tipikliği değil, yanısıra hastanın özgeçmişi, risk derecesi ve diğer parametreler de (EKG,troponin...) dikkate alınmalıdır.

Hastanın özgeçmişinde diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, eski koroner arter hastalığı öyküsü, periferik arter hastalığı varlığı, soygeçmişinde aile öyküsünün olması, yaşlı olması ve erkek olması AKS için risk faktörleridir.

Fizik muayenede angina sırasında 3. kalp sesi, iskemiye bağlı papillar kas yırtılması sonucu mitral yetersizliği üfürümü duyulabilir. Bunun dışında kalp yetersizliği, kardiyojenik şok bulguları saptanabilir.

2.3.2.2. Elektrokardiyografi

NONSTE-AKS tanısı koymada ve prognozu öngörmeye iskemik EKG bulguları çok değerli parametre olmakla beraber, STEMI tanısında olduğu gibi tanı için şart değildir. AKS şüphesi olan özellikle müphem şikayetleri olan hastada EKG takibi sonrası dinamik EKG değişikliği saptanması kritik rol oynar. Hastaya ilk tıbbi temas sonrası mümkün olan en kısa sürede 12 derivasyonlu EKG çekilmeli ve yorumlanmalıdır (en geç ≤ 10 dk. içerisinde).[81] AKS tanısını destekleyen iskemik EKG bulguları (STEMI tanısında belirleyici olan ST segment elevasyonu ve eşdeğerleri dışında) ve özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir. [89]

TABLO 2. ST segment elevasyonu dışında akut iskemik EKG değişiklikleri

İSKEMİK EKG BULGUSU	ÖZELLİĞİ
ST SEGMENT ÇÖKMESİ	Düz veya aşağıya doğru olur. V2-3’de olması CX arter, V4-6’da olması LAD lezyonunu düşündürür.
GEÇİCİ ST SEGMENT ELEVASYONU (<20 dk)	Vazospastik angina ve yaygın iskemiye sebep olan ciddi lezyonlarda görülür. Kötü prognoz ile ilişkilidir.
T DALGASI NEGATİFLİĞİ	Spesifikliği düşüktür.
BİFAZİK T DALGASI	V2-4’te derin (<3 mm) veya terminal T negatifliğine ‘Wellens sendromu’ denir ve LAD proksimalindeki ciddi lezyon ile ilişkilidir.
Q DALGASI	Geçirilmiş Mİ göstermekle beraber akut hadiselerde de görülebilir.

2.3.2.3. Biyobelirteçler

Klinik yaklaşım ve iskemik EKG bulguları teşhis koymada, risk derecesini belirlemede önemli olduğu kadar AKS şüphesi olan tüm hastalarda kanda nekroz göstergelerine de bakılmalıdır. Yüksek spesifiteye ve sensitiviteye sahip ‘yüksek duyarlı troponin’lerin yaygınlaşması sonrası miyogloblin ve kreatin kinaz izoformları gibi eskiden kullanılan nekroz göstergelerinin AKS tanısında kullanılması artık önerilmemektedir. Yüksek duyarlı troponin, şikayetlerin başlanmasından 1 saat sonra kanda artmaya başlar, saatler içinde pik noktasına ulaşır ve günlerce yüksek değerlerde devam eder. ESC 2023 kılavuzuna göre AKS şüpheli hastalarda başvuru anındaki alınan kanda ve sonraki 1. saatte (0.sa/1.sa) ve 2. saate (0.sa/2.sa) alınan kanda yüksek duyarlı troponin bakılması önerilir. Troponin değerleri negatif gelmesi halinde NSTEMI dışlanır (*rule out*), yüksek duyarlı troponin değerlerinin birinin sağlıklı insanların %99. persantilinin üstünde sonuçlanması halinde MI tanısını konular (*rule in*). [72] MI şüpheli hastalarda yüksek duyarlı troponinlerin negatif prediktif değeri (*rule out*) %98 iken klinik ve EKG ile değerlendirildiğinde pozitif prediktif değeri %75-80’dir (*rule in*). [90]

Bununla birlikte taşiaritmi, kalp yetersizliği, hipertansif aciller, sepsis, miyokardit, aort diseksiyonu, anemi, akut pulmoner emboli, hipotiroidi, hipertiroidi, renal bozukluklar gibi klinik tablolarda da yüksek duyarlı troponin değerlerinin yükselebileceği akılda tutulmalıdır.

2.3.3. Akut koroner sendromlarda ayırıcı tanı

Acil servise göğüs ağrısı veya benzer klinikler ile başvuran hastalarda bir yandan AKS teşhis algoritmaları uygulanırken diğer yandan da ayırıcı tanıları düşünülmalıdır. Ayırıcı tanıda, detaylı anamnez, EKG yorumlanması ve kanda nekroz göstergelerinin bakılmasının yanısıra ekokardiyografi, koroner BT anjiyografi, kardiak MR gibi non-invaziv görüntüleme yöntemleri de önemli katkı sağlarlar. Akut göğüs ağrısının ayırıcı tanısına giren klinik tablolar Tablo 3’ de özetlenmiştir.

TABLO 3. Akut Göğüs Ağrısı ile Başvuran Hastalarda AKS Ayırıcı Tanıları (ESC 2023)
AKS kılavuzundan özetlenmiştir

Kardiyak	Pulmoner	Vasküler	Gastrointestinal	Or topedik	Diğer
→Miyokardit,perikardit, kardiyomiyopatiler →Taşıaritmiler →Akut kalp yetersizliği →Hipertansif aciller →Aort kapak darlığı →Takotsubo sendromu →Koroner spazm →Kardiyak travma	→Pulmoner emboli →Pnömotoraks →Pnömoni, Bronşit →Plörit	→Aort diseksiyonu →Semptomatik aort anevrizması →İnme	→Özafajit, Reflü, Spazm →Peptik ülser,Gastrit →Pankreatit →Kolesistit	→ Kas İskelet hastalıklar →Göğüs travması →Kas zedelenmesi →Kostokondritler →Servikal omurga patolojileri	→Ank-siyete →Herpes zoster →Anemi

2.4. AKUT KORONER SENDROMLARIN TEDAVİSİ

Göğüs ağrısı ile başvuran hastada en kısa sürede 12 derivasyonlu EKG çekilmeli (<10 dakika); klinik bulgular ve laboratuvar bulgular ile kapsamlı değerlendirilerek AKS teşhisi konulmaya çalışılmalıdır. AKS teşhisi alan hastalara, ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül aritmilerin gelişmesi ihtimaline karşın defibrilasyon imkanı olan münitörizasyon sağlanmalı, acil tıbbi müdahale eğitimi alan personel gözetiminde olacak şekilde koroner anjiyografi imkanı olan sağlık merkezlerine hastanın transferinin en kısa sürede sağlanması gerekmektedir. AKS tanısı alan hastalara, parmak ucu bakılan oksijen saturasyonu %90'dan düşük saptanırsa oksijen tedavisi verilmesi önerilir [91], ağrıyı azaltmak için opioid türevi ağrı kesiciler verilebilir [92], kontrendikasyon yoksa iv beta bloker (tercihen metoprolol) verilmesi düşünülmelidir [93].

AKS tedavisinde en önemli husus; tıkalı koroner damarın revaskülarize edilmesi ve distal dokudaki total iskemi zamanının azaltılmasıdır. Tıkalı damar trombolitik tedavi ile veya

perkütan yöntemlerle açılmasıyla reperfüzyon sağlanır. Trombolitik tedavi daha eski yöntem olmakla beraber, perkütan koroner girişim imkanının yaygınlaşması ve prognozunun trombolitik tedaviye üstünlük göstermesi sebebiyle ilk tedavi seçeneğidir. Bununla beraber perkütan yöntemlere erişimin olmadığı durumlarda trombolitik tedavi tercih edilmelidir. [94]

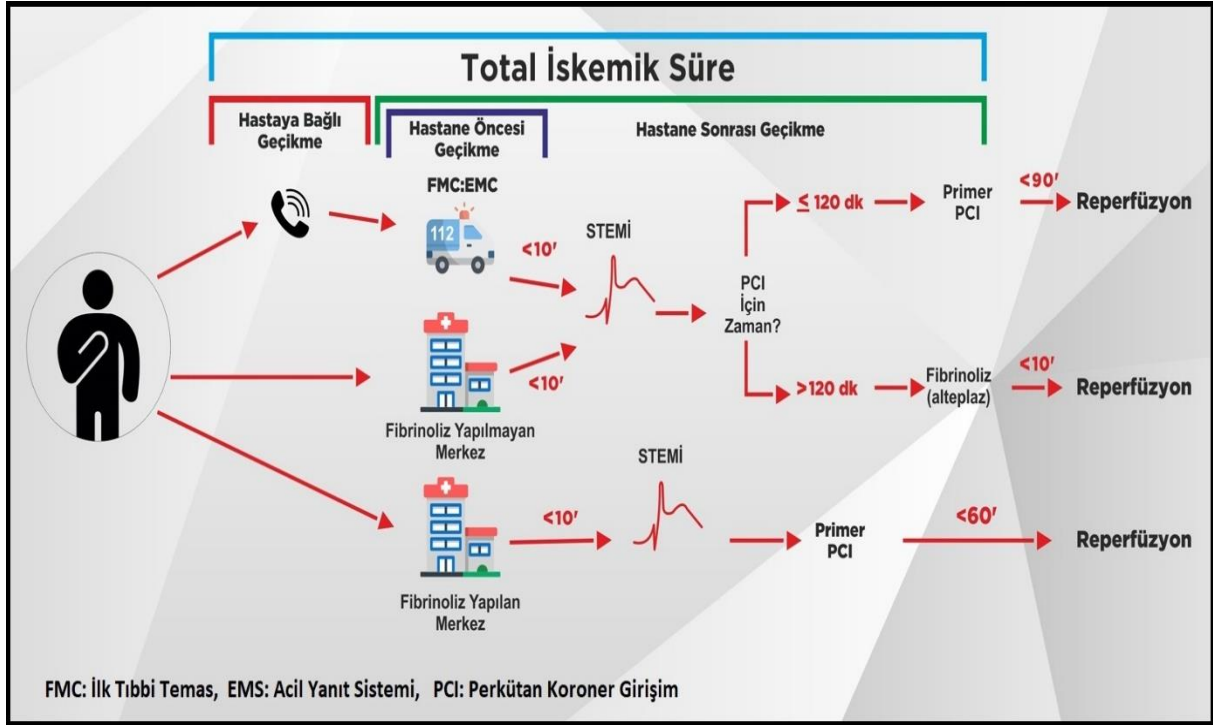
STEMI tanısı alan hastaların tedavisi acil olarak başlanması hayati önem arz etmesi sebebiyle NSTEMI-AKS tedavisinden zamanlama açısından farklılık göstermektedir. Bu nedenle AKS'lere ilk yaklaşım sonrası tedavi stratejilerinin iki farklı başlık altında değerlendirilmesi doğru olacaktır.

2.4.1. STEMI Tedavisi

STEMI'nin tedavisinin en önemli parçası erken tanı, tedaviye yönlendirme ve reperfüzyonun en kısa sürede sağlanmasıdır. Çok erken (semptom başlangıcından itibaren 30-60 dk içinde) reperfüzyon sağlanan hastalarda miyokart nekrozu minimal seviyededir. 90. dakikadan sonra yapılan reperfüzyon miyokardın yaklaşık yarısını kurtarabilmektedir. 4 ile 6 saat sonrası ise yapılan reperfüzyonun kurtaracağı miyokart dokusu minimaldir. Kollateral dolaşımın olması kurtarılan miyokardiyal dokuyu arttıracaktır. [95]

STEMI tanısı koyduktan ve ilk müdahaleyi yaptıktan sonra en önemli husus hastanın nakil sürecinin süresini öngörmek ve reperfüzyon stratejisini belirlemektir. STEMI teşhisi sonrası primer perkütan koroner girişime (PKG) kadar (ilk tıbbi temas-tıkalı koronerden telin geçmesi) zaman 120 dk'nın altında öngörülüyorsa hastanın primer PKG yapabilen merkeze sevki başlatılmalıdır. Primer PKG gerçekleştirilmesi için zaman hedefleri (ilk tıbbi temas-tıkalı koronerden telin geçmesi) 90 dakikadır; şayet hasta direkt PKG merkezine başvurduysa söz konusu hedef süre 60 dakikadır. İlk tıbbi temasta primer PKG süre için süre iki saatten fazla öngörülüyorsa bu takdirde fibrinolitik tedavi uygulanmalıdır. Fibrinolitik tedavi için zaman hedefi (ilk tıbbi temas-bolusun başlanması) 10 dakikadır. Bununla beraber semptom başlangıcından 12 saat geçen hastalarda fibrinolitik tedavi yerine perkütan yolla revaskülarizasyon tercih edilmelidir. Fibrinolitik tedavinin başarısı 60-90 dakika içinde değerlendirilmeli, tedavinin başarısız olduğu (ST yükselmenin %50'den fazla azalmaması, hemodinamik instabilitenin devamı, semptomların azalmaması) hastalarda hemen, başarılı olduğu hastalarda 2-24 saat sonra koroner anjiyografi yapılmak üzere primer PKG yapılan merkeze sevki planlanmalıdır. Fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu hastalarda tekrarı

önerilmez. Ayrıca şikayet başlangıcından 48 saat geçen ve semptomları gerileyen hastalara rutin PKG önerilmez. (Şekil 6) (ESC 2023 AKS kılavuzundan özetlenmiştir)



ŞEKİL 6. STEMI'nde teşhis, nakil ve reperfüzyon zamanlaması (ESC 2023 AKS kılavuzundan alınmıştır)

STEMI tedavisinde prognozu olumlu etkileyen reperfüzyon sadece epikardiyal açık kalmasıyla ilgili değildir. Uygun doku perfüzyonu için mikrovasküler yapının da sağlıklı olması gereklidir. Hastaların çoğunda mikro-embolizasyon ve aterom plağının rüptürü sonucu oluşan hiperinflamasyon ile ortama salgılanan moleküller mikrovasküler dolaşımı da bozmaktadır. [96] Bu nedenle reperfüzyon ister fibrinolitik tedavi ile sağlansın ister perkütan yolla sağlansın mikrovasküler yapıyı korumaya yönelik tanı anında STEMI hastalarına ikili antitrombositler tedavi verilmeli, antikoagülasyon sağlanmalıdır. [97] ESC 2023 AKS kılavuzunda antitrombotik önerileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

TABLO 4. ESC 2023 AKS Kılavuzundaki önemli Antitrombotik Önerileri

Öneriler	Sınıf	Kanıt Düzeyi
Aspirin kontraendikasyonu olmayan tüm hastalarda bağlanıçta oral yükleme dozu 150-300 mg (veya 75-250 mg iv) ve günde bir kez 75-100 mg uzun dönemde önerilir.	I	A
Tüm AKS hastalarında aspirine ek olarak P2Y12 reseptör inhibitörü, Yüksek Kanama Riski(HBR) olmadığı sürece, bağlanıçta oral yükleme dozu sonrasında 12 ay boyunca idame olarak önerilir.	I	A
Gastrointestinal kanama riski yüksek olan hastalarda bir proton pompa inhibitörü DAPT ile kombinasyon halinde önerilir.	I	A
P2Y12 reseptör inhibitörü kullanmamış ve PKG'e giden hastalarda prasugrel tercih edilmelidir.	I	B
Tedavi stratejisine (invaziv veya konservatif) bakılmaksızın Tikagrelor önerilir.	I	B
Prasugrel veya Tikagrelor'un mevcut olmadığı/ tolere edilemediği veya kontrendike olduğu durumlarda Klopidoğrel önerilir.	I	C
AKS ile başvuran hastaların bypass cerrahisi öncesi DAPT'yi bırakmaları durumunda, ameliyattan sonra en az 12 ay süreyle DAPT'ye devam etmeleri önerilir.	I	C
Tüm AKS hastalarına tanı anında parenteral antikoagölan verilmelidir.	I	A
Perkütan işlem yapılan hastalarda rutin Unfraksiyone Heparin bolus yapılması önerilir.	I	C
PKG sırasında yeniden akım olmaması veya trombotik komplikasyon olduğuna dair kanıt varsa GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri düşünölmelidir.	IIa	C

Yaşlı AKS hastalarında, özellikle Kanama riski varsa, P2Y12 reseptör inhibitörü olarak klopidogrel düşünülebilir	IIb	B
Primer perkütan girişime giden hastaların, P2Y12 inhibitörleri ile ön tedavisi düşünülebilir.	IIb	B
Koroner anatomisi bilinmeyen ve erken invaziv tedavinin (<24 saat) planlandığı NONSTE-AKS hastalarında P2Y12 reseptör inhibitörü ile rutin ön tedavi önerilmemektedir.	III	A
GP IIb/IIIa reseptör antagonisti ile ön tedavi önerilmemektedir	III	A

2.4.2. NONSTE-AKS tedavisi

NONSTE-AKS tedavisi STEMI tedavisi ile invaziv strateji açısından benzerlikleri olmakla beraber zamanlama hedefleri açısından farklılık göstermektedir. STEMI; ‘gerçek acil’ (hemen müdahale gerektiren tıbbi durum = *emergency*) iken NONSTE-AKS ‘ivedi tıbbi tanı’ (mümkün olan en kısa sürede müdahale gerektiren tıbbi durum = *urgent*) olarak tanımlanabilir. STEMI’de olduğu gibi asıl amaç sorumlu (külprit) lezyonda reperfüzyonu sağlamaktır. Daha iyi anlatım için terminolojiyi ve reperfüzyon zaman hedeflerini netleştirmek yerinde olacaktır. Aşağıda 2023 AKS kılavuzuna göre invaziv stratejilerin zamanlama hedefleri ve bu gruplara ait hastalar özetlenecektir:

Primer PKG stratejisi: STEMI tanısı alan hastalarda acil servise başvurusundan itibaren 2 saatten daha kısa sürede reperfüzyonun (kapı-balon süresi) hedeflendiği acil tedavi stratejisi:

- STEMI tanısı (göğüs ağrısı ile EKG’de ST segment yükselmesi veya eşdeğeri bulgu olan) hastalara primer PKG stratejisi uygulanmalıdır (ya da fibrinolitik tedavi).

Acil invaziv strateji: Mümkün olan en kısa sürede (hastane yatışı sonrası 2 saat içinde) reperfüzyonun hedeflendiği tedavi stratejisidir. NONSTE-AKS tanısı alan hastalarda aşağıdaki *çok yüksek risk* kriterlerden birisi eşlik etmesi halinde acil invaziv stratejisi uygulanmalıdır.

- Hemodinamik bozukluk veya kardiyojenik şok

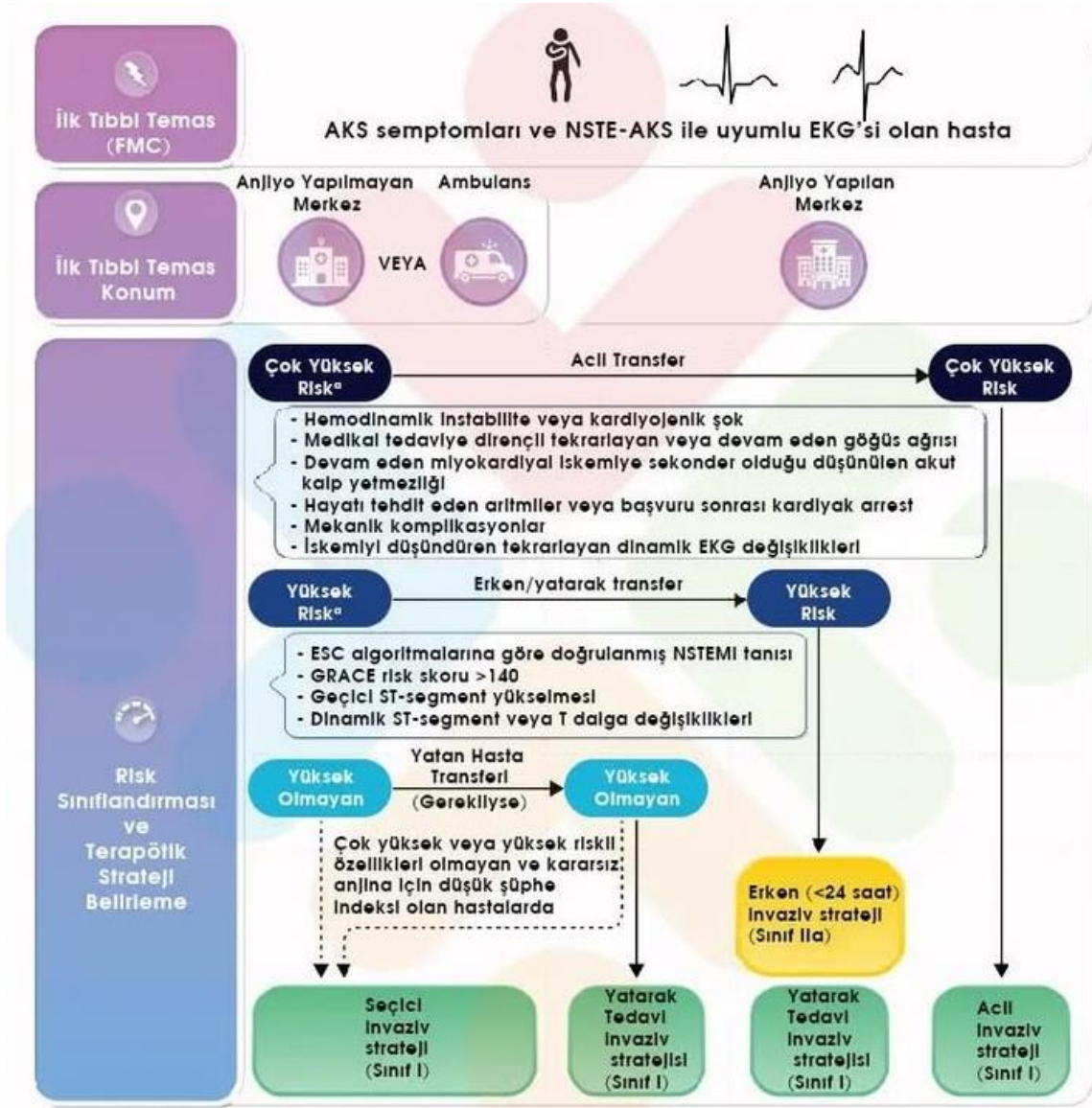
- Medikal tedaviye rağmen devam eden şiddetli göğüs ağrısı
- Akut kalp yetersizliği (miyokart iskemisine bağlı)
- Kardiyak arrest veya hayati tehdit eden aritmiler
- AKS'nin mekanik komplikasyonlarının eşlik etmesi (korda rüptürü...)
- Geçici ST segment elevasyonunun eşlik ettiği tekrarlayan dinamik EKG değişiklikleri

Erken invaziv strateji: 24 saati geçmeyecek (hastane yatışı sonrası) şekilde reperfüzyonun hedeflendiği tedavi stratejisidir. NONSTE-AKS tanısı alan hastalarda aşağıdaki *yüksek risk* kriterlerinden herhangi birinin eşlik etmesi halinde erken invaziv strateji uygulanmalıdır.

- Güncel kılavuz hs-cTn algoritmasına göre NSTEMI tanısı alan hastalar
- EKG'de dinamik ST segment veya T dalgası değişiklikleri
- Geçici ST segment elevasyonu
- GRACE skorunun 140'ın üzerinde olması

Gecikmiş invaziv strateji: Hastane yatışı sonrası 72 saat içinde reperfüzyon planlanan tedavi stratejisidir. Düşük ve orta riskli hastalara klinisyen kararı ile gecikmiş invaziv strateji uygulanabilir.

Selektif invaziv strateji: Stres testleri veya Koroner BT anjiyografi gibi non-invaziv görüntüleme tekniklerinin sonucuna göre invaziv yonteme karar verme tedavi yaklaşımıdır. 'Çok yüksek risk' ve 'yüksek risk' kriterlerini karşılamayan, klinik olarak AKS ihtimali düşük fakat AKS net dışlanamayan hastalarda yatırılarak selektif invaziv strateji uygulanabilir. (Şekil 7)



ŞEKİL 7. NONSTE-AKS hastalarında invaziv tedavi seçim algoritması (ESC 2023 ACS kılavuzundan çevirilmiştir)

2.4.3. Akut koroner sendromlarda revaskülarizasyon yönteminin seçimi

Stabil anjinalı hastalarda SYNTAX (*Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*) başta olmak üzere perkütan ve cerrahi revaskülarizasyon yöntemlerini karşılaştıran birçok çalışma ve öneri mevcut iken; çok damar hastalığı olan AKS hastalarında PKG'ye uygun olmayan lezyonlarda perkütan ve cerrahi yöntem karşılaştırması araştırılmaya muhtaçtır. STEMI tanısı alan hastalarda sadece PKG' e anatomik olarak uygun olmayan

lezyonlarda veya geniş miyokart alanının risk altında olması durumlarında cerrahi bir seçenek olarak düşünölmelidir. [98]

Acil invaziv strateji kategorisine giren çok yüksek riskli NONSTE-da ise kapı-balon zamanını minimuma indirmek çok mühimdir. Bu hastalarda da mekanik komplikasyon gelişmesi halinde cerrahi yöntem endikedir.

Bunların dışındaki AKS tanısı alan hastalarda ise revaskülarizasyon yönteminin seçimi hasta damar sayısına ve MI genel prensiplerine göre karar verilir. [99] Çok damar hastalarında revaskülarizasyon yönteminin seçimi lezyonun anatomik yapısına, eşlik eden diyabetes mellitus gibi komorbid hastalıklara ve cerrahi risk durumuna göre karar verilir. [100]

2.4.4. Enfarkt ilişkili olmayan damara müdahale zamanlaması

AKS hastalarının yaklaşık yarısı çok damar hastalığına sahiptir. [101] NONSTE-AKS hastalarının %20'sinde anlamlı darlık saptanmazken, tek damarı hasta olan NONSTE-AKS hastalarının %40-80'inde çok damar hastalığı görölmektedir. [102] Enfarkt ilişkili olmayan damara müdahale zamanlaması AKS'nin klinik prezentasyonuna göre değişim göstermektedir.

2.4.4.1. Kardiyojenik şokun eşlik ettiği çok damar hastalığı olan AKS hastalarında yaklaşım

Tam tıkalı koronerin olduğu AKS'de daha sık olmakla beraber kardiyojenik şok, AKS hastaların %4-11'ine eşlik eder. [103] Kalp yetersizliği, ciddi mitral yetersizliği ve mekanik komplikasyonlar kardiyojenik şok gelişmesinde kolaylaştırıcı etkenlerdir ve kardiyojenik şok klinik tablosunda olan AKS hastaları acilen ileri tıbbi müdahale imkani olan merkezlere sevk edilmelidir.

Kardiyojenik şokun eşlik ettiği 302 akut MI hastasında (%85'i çok damar hastası) yapılan SHOCK çalışmasında medikal stabilizasyon ile acil revaskülarizasyon karşılaştırılmıştır. 30 günlük mortalite açısından (primer sonlanım noktası) iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken, 6 aylık takipte mortalite acil revaskülarizasyon kolunda daha düşük

saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında kardiyojenik şokun eşlik ettiği AKS hastalarında acil PGK önerilir, PKG uygun olmayan lezyonlarda acil cerrahi revaskülarizasyon önerilir. [104]

Kardiyojenik şokun eşlik ettiği AKS hastalarının yaklaşık %80'inde çok damar hastalığı saptanmıştır. CULPRIT-SHOCK (*Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock*) çalışmasında kardiyojenik şokun eşlik ettiği AKS hastalarında sadece sorumlu artere müdahale ile komplet revaskülarizasyon kıyaslanmıştır. 30 günlük takipte sadece sorumlu damara müdahale kolu, tüm nedenlere bağlı ölüm ve böbrek yetersizliği açısından belirgin düşük saptanmıştır. Bir yıllık takipte iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark görülmemiştir. [105] Bu çalışmalar sonucunda ESC 2023 AKS kılavuzu kardiyojenik şokun eşlik ettiği AKS ve çok damar hastalarında, sorumlu lezyona Sınıf I öneri ile acil PGK önerirken, infarkt ilişkili olmayan (nonkülprit) koroner artere Sınıf IIa ile basamaklı revaskülarizasyon önerir. (Şekil 8)

2.4.4.2. STEMI'de 'çok damar hastalığı' olan hastalara yaklaşım

STEMI tanısı ile primer PKG yapılan, çok damar hastalığı olan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan koroner artere müdahale stratejisi üzerine geçtiğimiz 10 yılda birçok randomize kontrollü çalışma mevcuttur.

2008-2013 yılları arasında yapılan PRAMI (*Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction*) çalışmasında, çalışmaya sorumlu lezyon dışında en az bir damarında anjiyografik olarak >%50 darlık olan STEMI hastaları alınıyor. Hastaların enfarkt ilişkili arteri açıldıktan sonra önleyici PKG (aynı seansta girişim) yapılan (n=234) ve yapılmayan (n=231) gruba randomize ediliyor. Primer sonlanım kardiyak ölüm, MI veya dirençli angina olarak belirleniyor. Ortalama 23 aylık takipte önleyici PKG grubunda primer sonlanım olayı 21 hastada (%9), diğer grupta 53 hastada (%23) meydana geliyor. Bununla birlikte çalışma önleyici PKG yapma ile yapmamayı karşılaştırıyor, önleyici PKG ile basamaklı (staged) PKG'yı karşılaştırmıyor. [106]

2015 yılında yayınlanan CvLPRIT (*Complete versus Lesion-only Primary PCI Trial*) çalışmasında ise sorumlu arter dışında en az bir koronerinde daha anjiyografik olarak >%70 darlığı olan STEMI hastaları alınıyor ve indeks yatışta sadece külprit lezyona müdahale (n=146) veya diğer damarlara da müdahale (komplet revaskülarizasyon) grubuna (n=150) randomize ediliyor. Komplet revaskülarizasyon grubundaki hastalarda enfarkt ilişkili olmayan

arter operatörün kararı ile ya aynı seansta açılıyor ya da indeks yatışta taburculuk öncesi açılıyor. Primer sonlanım olan MACE (ölüm, Mİ, KY, hedef damar revaskülarizasyonu) 12 aylık takipte sadece enfarkt arterine müdahale edilen grupta %21.2, komplet revaskülarizasyon yapılan grupta %10 çıkıyor. Bu çalışma da indeks yatışta komplet revaskülarizasyon ile sadece enfarkt ilişkili artere revaskülarizasyonu kıyaslamaktadır, komplet revaskülarizasyon ile basamaklı revaskülarizasyonu karşılaştırmamaktadır. [107]

2015 yılında Lancet dergisinde yayınlanan DANAMI-3-PRIMULTI (*Third Danish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with STEMI—Primary PCI in Multivessel Disease*) çalışmasına ise 2011-2014 yılları arası toplam 627 hasta alınmış, 313'ü nonkölprit koroner artere müdahale yapılmaması, 314'ü ise müdahale yapılan şekilde iki gruba randomize edilmiştir. Müdahale grubundaki hastalara komplet revaskülarizasyon kararı fraksiyonel akım rezervi (FFR) ($FFR < 0.80$) sonucuna göre verilmiş ve müdahale medyan 2 gün sonra (IQR 2-4) yapılmıştır. 27 aylık takipte primer sonlanım (tüm ölümler, ölümcül olmayan Mİ ve enfarktten sorumlu olmayan damara iskemi nedeniyle revaskülarizasyon), müdahale yapılmayan grupta %22, müdahale grubunda %13 saptanmıştır. Bu üstünlük esas olarak tekrar revaskülarizasyonda azalmaya bağlı olduğu görülmüştür. [108]

PRAMI ve CvLPRİT çalışmalarında enfarkt ilişkili olmayan koroner artere müdahale kararı anjiyografik olarak verilirken, bu çalışmada FFR kılavuzluğunda müdahale kararı verilmiştir. Bununla birlikte PRAMI çalışmasında enfarkt ilişkili olmayan artere primer PKG sırasında müdahale edilmişken, CvLPRİT çalışmasında primer PKG sırasında veya taburculuk öncesi müdahale edilmiştir, DANAMI-3-PRIMULTI çalışmasında ise primer PKG sırasında değil taburculuk öncesi müdahale edilmiştir.

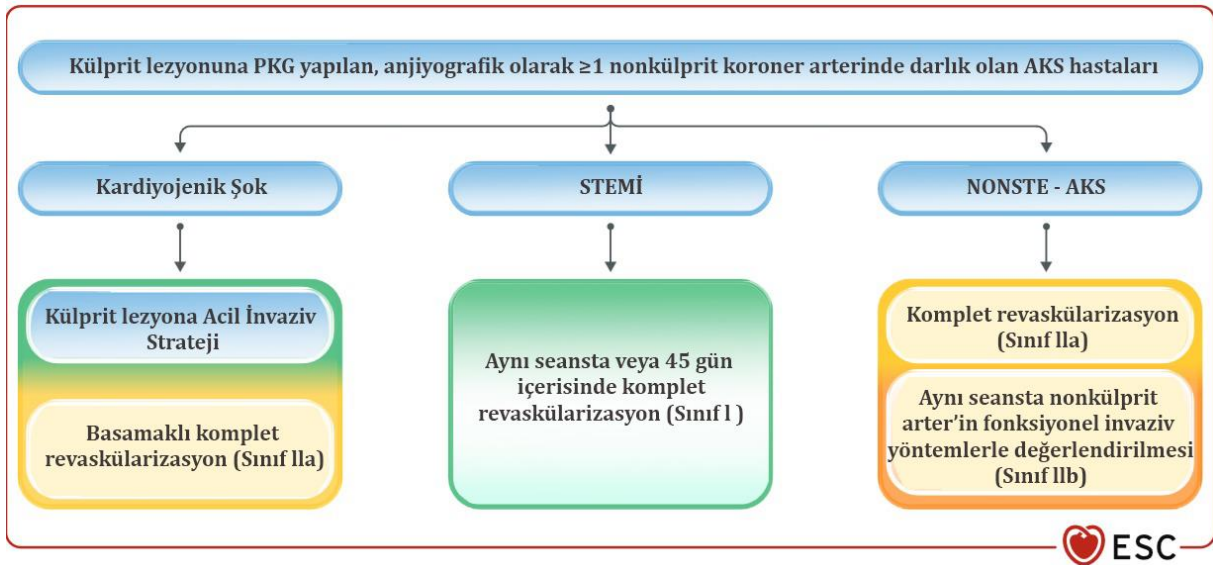
2017 yılında yayınlanan COMPARE-ACUTE (*Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With MVD*) çalışmasında ise STEMI ve çok damar hastalığı olan toplam 885 hasta, 1:2 oranında nonkölprit koroner arterlerin komplet revaskülarizasyonu (n= 295) veya sorumlu olmayan damara girişim yapılmaması (n=590) gruplarına randomize edilmiştir. Nonkölprit artere müdahale kararı DANAMI-3-PRIMULTI çalışmasında olduğu gibi FFR kılavuzluğunda verilmiş. Primer sonlanım (ölüm, ölümcül olmayan MI, revaskülarizasyon ve serebrovasküler olay) 12 aylık takipte komplet revaskülarizasyon yapılan grupta %8, revaskülarizasyon yapılmayan grupta %21 olmuştur. Bu çalışmada enfarkt ilişkili olmayan koroner artere müdahale aynı seansta veya indeks yatışta 72 saat içinde yapılmıştır. [109]

2019 yılında yayınlanan COMPLETE (*Complete vs. Culprit-only Revascularization to Treat Multivessel Disease After Early PCI for STEMI*) çalışmasında toplam 4041 STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda sadece enfarkt ilişkili artere müdahale ile komplet revaskülarizasyon mortalite açısından karşılaştırılmıştır. STEMI tanısı ile enfarkt ilişkili artere başarılı müdahale edilen çok damar hastalığı olan hastaları, komplet revaskülarizasyon (enfarkt ilişkili olmayan artere indeks ilk yatışta veya 45 günden daha geç olmamak üzere bir başka yatışta girişim yapılanlar) (n=2016) ve başka revaskülarizasyon yapılmayan (sadece enfarkt ilişkili artere müdahale) (n=2025) gruplarına randomize edilmiştir. Nonkölprit koroner arterdeki darlık \geq %70 ise önemli kabul edilmiş, %50-70 arası darlıklara FFR yapılmıştır. Birinci primer sonlanım kardiyovasküler ölüm veya MI, ikinci primer sonlanım KV ölüm, MI veya iskemi nedeniyle revaskülarizasyon toplamıdır. Medyan 3 yıllık takipte birinci primer sonlanım, komplet revaskülarizasyon grubunda %7.8, sadece enfarkt ilişkili darlığa müdahale grubunda %10.5, ikinci primer sonlanım sırasıyla %8.9 ve %16.7 saptanmıştır. Komplet revaskülarizasyonun faydası, sorumlu olmayan damara müdahale zamanından bağımsız olarak saptanmıştır. [110]

2021 yılında yayınlanan 1163 hasta ile yapılan FLOWER-MI (*Flow Evaluation to Guide Revascularization in Multivessel ST-Elevation Myocardial Infarction*) çalışmasında ise STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda nonkölprit koronere FFR kılavuzluğunda girişim (n=586) veya anjiyografi kılavuzluğunda girişim (n=577); bir yıllık ölüm, ölümcül olmayan Mİ veya acil revaskülarizasyon gerektiren hastaneye yatış açısından karşılaştırılmıştır ve anlamlı üstünlük görülmemiştir. [111]

Özetlemek gerekirse PRAMI çalışması STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan koroner arterin *primer girişim sırasında* açılmasının, açılmamasına üstünlüğünü göstermişken; CvLPRIT çalışması nonkölprit koroner artere *indeks yatışta* girişim yapılmasının, indeks yatışta sadece külprit lezyona müdahaleden üstünlüğünü göstermiştir. Enfarkt ilişkili olmayan koroner arterin ciddiyeti FFR kılavuzluğunda belirlenen DANAMI-3-PRIMULTI çalışmasında, STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan koroner artere *indeks yatışta (taburculuk öncesi)* girişim yapılması faydalı bulunmuştur. Nonkölprit koronerin ciddiyeti FFR kılavuzluğunda belirlenen diğer çalışma olan COMPARE-ACUTE çalışmasında da enfarkt ilişkili olmayan koroner artere *aynı seansta veya indeks yatışta 72 saat içinde* girişim yapılması, hiç girişim yapılmamasına üstün saptanmıştır. Konuyla alakalı en büyük randomize çalışma olan COMPLETE çalışmasında ise STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda nonkölprit koroner artere, *indeks yatışta veya*

45 gün içinde başka yatışta müdahalenin, sadece külprit lezyona müdahaleye üstünlüğü gösterilmiştir. FLOWER-MI çalışması enfarkt ilişkili olmayan koroner artere girişimde, FFR kılavuzluğunda girişim veya anjiyografi kılavuzluğunda girişim arasında mortalite açısından anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Bu çalışmalar ışığında ESC (*European Society of Cardiology*) 2023 AKS kılavuzu, STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan koroner artere primer PKG sırasında veya 45 gün içinde (Sınıf I, Kanıt Düzeyi A) müdahale önerir (anjiyografi kılavuzluğunda girişim) (Şekil 8). 2021 AHA (*American Heart Association*) kılavuzu ise STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan koroner artere planlı-basamaklı girişim önerir (Sınıf I, Kanıt Düzeyi A). [112]



ŞEKİL 8. AKS'lerde enfarkt ilişkili olmayan koronere artere müdahale zamanlaması (ESC 2023 AKS kılavuzundan çevirilerek alınmıştır)

Bununla birlikte, anlaşılacağı üzere çalışmaların hepsi STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan artere girişim yapılmasının, girişim yapılmamasına üstünlüğünü göstermişken, enfarkt ilişkili olmayan artere girişimin optimal zamanlaması konusunda öneride bulunmamaktadır. Enfarkt ilişkili olmayan artere indeks yatışta komplet revaskülarizasyon ile basamaklı (elektif şartlarda) revaskülarizasyonu karşılaştıran randomize çalışma da yoktur. Ayrıca tüm bu çalışmalar STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda yapılmıştır, NONSTEMI-AKS ve çok damar hastalığı olan hastalar genellikle dahil edilmemiştir.

2.4.4.3. NONSTE-AKS ve çok damar hastalığı olan hastalara yaklaşım

Enfarkt ilişkili olmayan koroner artere girişim konusunda, STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda birçok randomize çalışma ve net kılavuz önerileri mevcut iken NONSTE-AKS ve çok damar hastalığı olan hastalarda randomize çalışma yoktur, kanıtlar yetersizdir. Randomize olmayan çalışmaların meta-analizleri ve gözlemsel çalışmalar komplet revaskülarizasyonda; sadece enfarkt ilişkili revaskülarizasyona kıyasla daha az ölüm ve daha az majör kardiyovasküler olaylar (MACE) gerçekleştiğini desteklemektedir. [113] [114] ESC 2023 AKS kılavuzu NONSTE-AKS ve çok damar hastalığı olan hastalarda Sınıf IIa endikasyon ile primer perkütan girişim sırasında komplet revaskülarizasyon önerir (Kant Düzeyi C) (Şekil 8). Bununla birlikte NONSTE ve çok damar hastalığı olan hastaların enfarkt ilişkili olmayan koroner arterlerine müdahale ve müdahalenin zamanlaması ileri araştırılmaları muhtaçtır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya başlamadan önce çalışmanın protokolü Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ışığında İstanbul Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından gözden geçirildi ve onaylandı. (ETİK KURUL DOSYA NUMARASI: 2025/110) Çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. 2016 yılı ocak ayı ile 2022 yılı ocak ayı arasında İstanbul Tıp Fakültesi'ne başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayıp akut koroner sendrom tanısı ile perkütan koroner girişim (PKG) yapılan toplam 102 hasta çalışmaya dahil edildi.

Güncel ESC AKS kılavuzu önerilerine uygun akut koroner sendrom (STEMI, NSTEMI, USAP) tanısı alan, enfarkt ilişkili artere PKG yapılan ve ≥ 1 enfarkt ilişkili olmayan koroner darlığı olan yetişkin hastalar seçildi. Enfarkt ilişkili olmayan koroner darlık, anjiyografi kılavuzluğunda koroner $> \%70$ darlık yapan plak olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Akut koroner sendrom tanısı ile PKG yapılan hasta grubundan aşağıdaki kriterlerden biri veya daha fazlasına uygun bulunan hastalar:

- 1) LMCA dışında en az bir koroner arterinde (LAD, CX, RCA, IM) daha anjiyografik olarak PKG'e uygun >%70 darlık yapan plak olan hastalar
- 2) Külprit lezyonun distalinde veya proksimalinde PKG'e uygun >%70 darlık yapan nonkülprit lezyonu olan hastalar
- 3) Enfarkt ilişkili olmayan koroner yan dalında anjiyografik olarak >%70 darlık yapan plak olan hastalar

Dışlama Kriterleri:

- 1) Hastanın yaşının <18 olması
- 2) Kardiyojenik şok tablosunda olan hastalar
- 3) Stabil angina pectoris ile koroner anjiyografi yapılan hastalar
- 4) Tek damar hastalığı olan hastalar
- 5) Koroner anjiyografide anlamlı darlık yapmayan plaklar saptanan hastalar
- 6) Koroner anjiyografi sonucunda CABG (Koroner arter bypass greft) kararı veya medikal takip kararı verilen hastalar
- 7) Enfarkt ilişkili olmayan artere iskemi araştırılması kararı verilen hastalar
- 8) Anjiyografik görüntülerine veya hastanın medikal kayıt sisteminde takip bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma hastaları seçildikten sonra veriler hastane bilgi sisteminden geriye doğru taranarak tespit edildi. Hastaların klinik olarak anamnez (yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı öyküsü, hipertansiyon, diyabetes mellitus, serebrovasküler olay öyküsü, ailede koroner kalp hastalığı öyküsü, sigara kullanma öyküsü, akut koroner sendrom tanılarına), elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve laboratuvar bulguları hasta dosyası ve hastane elektronik bilgi sisteminden alındı. Hastaların koroner anjiyografileri İstanbul üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı katater laboratuvarı bilgisayar kayıt sisteminden izlendi.

3.2. Koroner anjiyografi, perkütan koroner girişim zamanlaması ve majör advers kardiyak olaylar (MACE) için takip:

İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı katater laboratuvarı bilgisayar kayıt sisteminden hastaların geriye yönelik PKG görüntüleri izlendi. AKS tanısı ile PKG yapılan hastalara güncel ESC kılavuzu önerilerine uygun antitrombotik tedavi verildiği, Judkins tekniği ile koroner anjiyografik yapıldığı, PKG işlemleri femoral arter yoluyla 6 Fr

kateterler ile gerçekleştirildiği görüldü. Külprit lezyona PKG yapılırken anjiyografik olarak enfarkt ilişkili olmayan >%70 koroner darlığı olan hastalardan nonkülprit lezyonuna yine İstanbul Tıp Fakültesi hastanesinde PKG yapılan hastalar seçildi. Hastalar işlemi yapan operatörün kararı olarak nonkülprit lezyona indeks yatışta işlem yapılanlar (n=62) ve elektif şartlarda işlem yapılanlar (n=40) olarak iki grupta toplandı. İki grup arasında işlemler sonrası 3 yıllık takipte majör advers kardiyak olaylar (MACE) açısından karşılaştırma planlandı. MACE komponentleri ölüm, serebrovasküler olay, tekrarlayan miyokart enfarktüsü, miyokart enfarktüsü dışında revaskülarizasyon ve kardiyak hospitalizasyon olarak belirlendi. MACE bilgileri hastalar aranarak veya hastaneye çağırılarak hastanın kendisine veya birinci derece akrabasına sorularak elde edildi. Elektronik veri tabanlı sağlık kayıt sistemi olan e-nabız sistemi ve hastane elektronik kayıt sisteminden veriler doğrulandı. Bilgilerine veya hasta/hasta yakınına ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Laboratuvar Bulguları ve Ekokardiyografi

Hastaların laboratuvar tetkikleri hasta hastaneye başvurduktan sonra hemen alınmış olup hastane bilgi sisteminden hastaların hemogram, kreatinin, elektrolitler (Na, K), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), CRP, kan lipitleri (LDL, HDL, Trigliserid) ve %HbA1c değerlerine ulaşıldı. Ekokardiyografi (ejeksiyon fraksiyonu) bulguları hastanenin EKO laboratuvarı verilerinden elde edildi. Üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde ilk yükselen troponin değerleri hasta takip dosyasında tüm verilere eklendi.

3.4. İstatistiksel Analizler

İstatistik analizleri IBM SPSS Statistics yazılımı (sürüm 22.0; IBM Corp. Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Normal dağılımını test için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenler dağılıma göre ortalama \pm standart sapma (SD) ve median (interquatile range) olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler için Student t-testi veya Mann-Whitney U-testi, kategorik değişken analizleri için de ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. $P < 0.05$ 'ten küçük olması bir istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Bu çalışmada kliniğimizde Ocak 2016-Ocak 2022 arasında Akut Koroner Sendrom tanısı ile koroner anjiyografi yapılan yaklaşık 9500 hasta tarandı. Akut koroner sendrom tanısı ve en az bir enfarkt ilişkili olmayan koroner arter darlığı olan uygun 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Enfarkt ilişkili olmayan koroner artere indeks yatışta ve elektif şartlarda girişim yapılma durumuna göre 2 gruba ayrıldı. İndeks grubun erkek hasta sayısı 52 (%83.9), kadın hasta sayısı 10 (%16.1) ve p değeri 0.926 iken, elektif grupta erkek hasta sayısı 34(%85), kadın hasta sayısı 6 (%15) ve p değeri 0.878'tir. Sırasıyla yaş ortalaması 59.7±1'e karşın 59.9±9.5 ve p değeri 0.926'dır. Katılımcıların %84.3'ünün erkek, %15.7'sinin kadın olduğu görülmüştür.

Ayrıca katılımcıların %57.8'inin hipertansiyon, %31.4'ünün diyabetes mellitus, %30.4'sinin önceki koroner arter hastalığı öyküsü, %68.6'sının sigara kullanma öyküsü olduğu, %42.2'sinin ailede koroner arter hastalığı öyküsü olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Demografik özelliklerini karşılaştırdığımızda her iki grupta istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Katılımcıların %8.8'inin unstabil angina pectoris (USAP), %55.9'unun Non ST eleve MI (NSTEMI), %35.3'ünün ST eleve MI (STEMI) tanısı ile ilk işlem yapıldığı tespit edilmiştir. Katılımcıların %11.2'si tek Damar ve yan dal hastalığı, %52'sinin iki damar ve yan dal hastalığı olduğu, %36.7'sinin üç damar ve yan dal hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Külprit artere girişimin %51'inin LAD'ye, %14.7'sinin CX artere, %24.5'inin RCA'ya, %8.8'inin yan dal'a, %1'inin LMCA'ya yapıldığı tespit edilmiştir. Nonkülprit koroner artere girişimin %22.5'inin LAD'ye, 20.6'sının CX artere, %35.3'ünün RCA'ya, %21.6'sının yan dala yapıldığı tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların klinik ve anjiyografik özellikleri

Değişkenler	N (%)
Cinsiyet	
Erkek , (%)	86 (84.3)
Kadın, (%)	16 (15.7)
Hipertansiyon, (%)	59 (57.8)
Diyabet , (%)	32 (31.4)

Önceki KAH , (%)	31 (30.4)
Sigara, (%)	70 (68.6)
Aile öyküsü, (%)	43 (42.2)
TANI	
STEMI , (%)	36 (35.3)
NSTEMI, (%)	57 (55.9)
USAP, (%)	9 (8.8)
HASTA DAMAR SAYISI, (%)	
Tek Damar + Yan Dal, (%)	11 (10.8)
İki Damar + Yan Dal, (%)	51 (50)
Üç Damar + Yan Dal, (%)	36 (35.3)
1.GİRİŞİM	
LMCA, (%)	1 (1)
LAD, (%)	52 (51)
CX, (%)	15 (14.7)
RCA, (%)	25 (24.5)
Yan dal, (%)	9 (8.8)
2.GİRİŞİM	
LMCA, (%)	0 (0)
LAD, (%)	23 (22.5)
CX, (%)	21 (20.6)
RCA, (%)	36 (35.3)
Yan dal, (%)	22 (21.6)

Hastaların hemoglobin ortalamasının 13.7 (g/dl), platelet ortalamasının 240.6 (1000/ μ L), nötrofil sayısı ortalamasının 6182.3 (1000/ μ L), beyaz küre (WBC) ortalamasının 10482,5(mm³), kreatinin ortalamasının 1.03(mg/dl), potasyum (K) ortalamasının

4,34(mmol/L), sodium (Na) ortalamasının 139.19 (mmol/L), AST ortalamasının 63.39(U/L), ALT ortalamasının 28.98(U/L), LDL ortalamasının 119.48(mg/dl), HDL ortalamasının 43.02(mg/dl), trigliserid ortalamasının 165.36(mg/dl), CRP ortalamasının 32(mg/L), hs-troponin ortalamasının 744.13(pg/mL), Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyon ortalamasının %53,54 olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 6)

TABLO 6. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	İndeks yatış (n:62)	Elektif (n:40)	P
Yaş	59.7±11	59.9±9.5	0.926
Cinsiyet			
Erkek , (%)	52(83.9)	34(85)	0.878
Kadın, (%)	10(16.1)	6(15)	
Hipertansiyon, (%)	37 (59.7)	22 (55)	0.640
Diyabet , (%)	20 (32.3)	12 (30)	0.810
Önceki KAH , (%)	21 (33.9)	10 (25.6)	0.383
Sigara, (%)	40 (64.5)	30 (75)	0.265
Aile öyküsü, (%)	26 (41.9)	17 (42.5)	0.955
WBC (mm ³)	9400(6775-11825)	9100(7350-10500)	0.489
Hgb (g/Dl)	13.6±2	13.6±2.2	0.967
Platelet (1000/μL)	242.5±64.1	238.7±57.7	0.766
Nötrofil (1000/μL)	5450(4275-1505)	6000(5147-7197)	0.279
Kreatinin (mg/dL)	0.9(0.8-1.1)	0.9(0.7-1.0)	0.537
Na(mmol/L)	139.5±3.1	138.9±3.05	0.321
K (mmol/L)	4.36±0.39	4.33±0.54	0.747
ALT (U/L)	22(16-28)	20(15-35)	0.688
AST (U/L)	21(17-33)	24(16-62)	0.362
Hs-Troponin T (pg/mL)	53(20-313)	116(33-500)	0.185
Trigliserit (mg/dL)	184.8±121.8	145.9±51.2	0.170

LDL (mg/dL)	123.4±46.4	115.5±37.2	0.385
HDL (mg/dL)	39-(35-47)	35(30-43)	0.141
EF (%)	54.2±8.8	52.8±9.4	0.438

İndeks yatışta komplet revaskülarizasyon yapılan grupta hastaların %59.7'inin hipertansiyon, %32.3'ünün diyabetes mellitus, %33.9'unun geçmişte koroner arter hastalığı öyküsü, %64.5'inin sigara kullanma öyküsü olduğu, %41.9'unun aile öyküsü olduğu, %11.3'ünün USAP, %64.5'inin *NSTEMI*, 24.2'sinin *STEMİ* tanısı ile ilk işlem yapıldığı tespit edilmiştir. İndeks yatışta komplet revaskülarizasyon yapılan grupta hastaların %13.6'sı tek damar ve yandal hastalığı, %45.8'inin iki damar ve yan dal hastalığı olduğu, %40.7'sinin üç damar ve yandal hastalığı olduğu, külprit artere girişimin %62.9'unun *LAD*'ye, %17.7'sinin *CX* artere, %14.5'inin *RCA*'ya, %3.2'sinin yan dala, %1.6'sının *LMCA*'ya yapıldığı, nonkülprit koroner artere girişimin %8.1'inin *LAD*'ye, 21'inin *CX* artere, %41.9'unun *RCA*'ya, %29'unun yan dala yapıldığı tespit edilmiştir. (Tablo 6)

Nonkülprit koroner artere elektif şartlarda girişim yapılan grupta hastaların %55'inin hipertansiyon, %30'unun diyabetes mellitus, %25.6'sının geçmişte koroner arter hastalığı öyküsü, %75'inin sigara kullanma öyküsü olduğu, %42.5'inin aile öyküsü olduğu, %5'inin USAP, %42.5'inin *NSTEMI*, 52.5'inin *STEMİ* tanısı ile ilk işlem yapıldığı tespit edilmiştir. Nonkülprit koroner artere elektif şartlarda girişim yapılan grupta hastaların %7.7'sinin tek damar ve yandal hastalığı, %61.5'inin iki damar ve yan dal hastalığı olduğu, %30.8'inin üç damar ve yandal hastalığı olduğu, külprit artere girişimin %32.5'inin *LAD*'ye, %10'nun *CX* artere, %40'ının *RCA*'ya, %17.5'inin yan dala, %1'inin *LMCA*'ya yapıldığı, nonkülprit koroner artere girişimin %45'inin *LAD*'ye, 20'sinin *CX* artere, %25'inin *RCA*'ya, %10'unun yan dala yapıldığı tespit edilmiştir. (Tablo 7)

TABLO 7. Çalışma popülasyonunun koroner anjiyografik ve klinik özellikleri

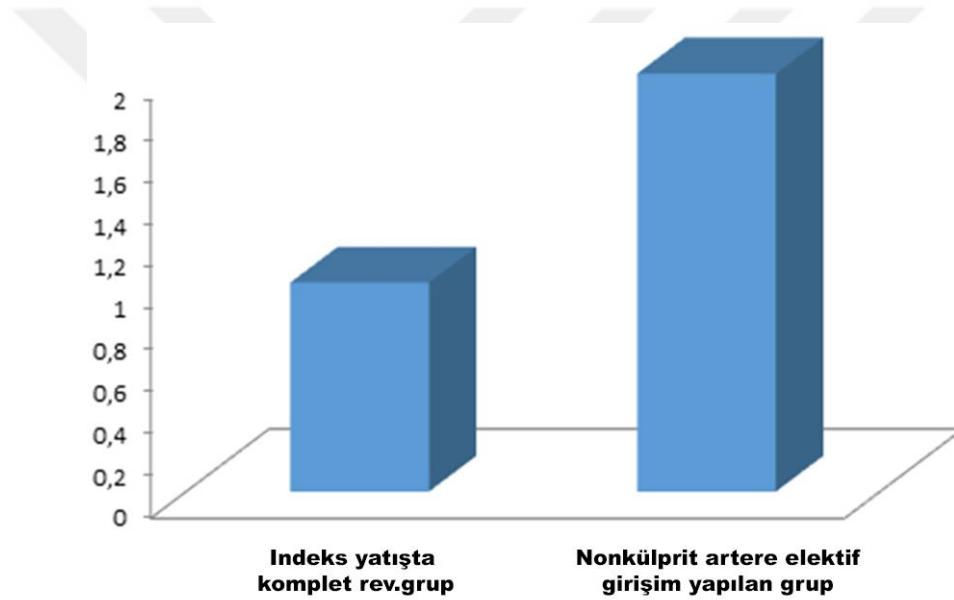
Değişkenler	İndeks yatış (n:62)	Elektif (n:40)	P
TANI			
STEMİ , (%)	15 (24.2)	21 (52.5)	0.013
NSTEMİ, (%)	40 (64.5)	17 (42.5)	
USAP, (%)	7 (11.3)	2 (5)	
HASTA DAMAR SAYISI, (%)			0.291
Tek Damar + Yan Dal, (%)	8 (13.6)	3 (7.7)	
İki Damar + Yan Dal, (%)	27 (45.8)	24 (61.5)	
Üç Damar + Yan Dal, (%)	24 (40.7)	12 (30.8)	
1.GİRİŞİM			0.001
LMCA, (%)	1 (1.6)	0 (0)	
LAD, (%)	39 (62.9)	13 (32.5)	
CX, (%)	11 (17.7)	4 (10)	
RCA, (%)	9 (14.5)	16 (40)	
YAN DAL, (%)	2 3.2)	7 (17.5)	
2.GİRİŞİM			<0.001
LMCA, (%)	0 (0)	0 (0)	
LAD, (%)	5 (8.1)	18 (45)	
CX, (%)	13 (21)	8 (20)	
RCA, (%)	26 (41.9)	10 (25)	
YAN DAL, (%)	18 (29)	4 (10)	

Nonkülprit koroner artere girişim, indeks yatışta komplet revaskularizasyon yapılan grupta ortalama 0.13 günde yapıldı, elektif şartlarda grubunda ortalama 25.5 günde yapıldığı tespit edildi. (Tablo 8)

TABLO 8. Sorumlu arter dışındaki koroner artere girişim zamanlaması

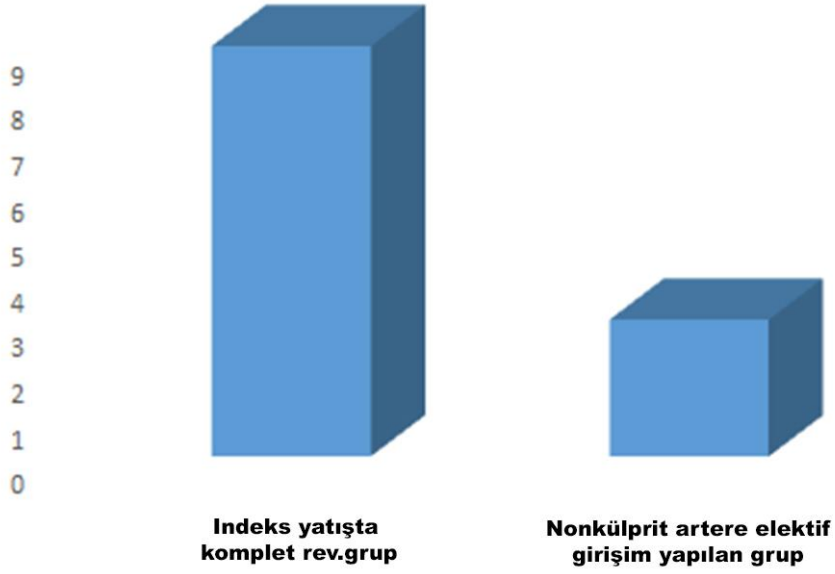
Değişkenler	İndeks yatış (n:62)	Elektif (n:40)
Girişimler arası ortalama gün sayısı	0.13	25.5

Hastaların 3 yıllık MACE açısından takibinde indeks yatışta komplet revaskülarizasyon yapılan grupta hastaların %1.6'sının (n=1) SVO geçirmesine karşın nonkülprit koroner artere elektif şartlarda girişim yapılan gruptaki hastaların %5'inin (n=2) SVO geçirdiği (Şekil 9),



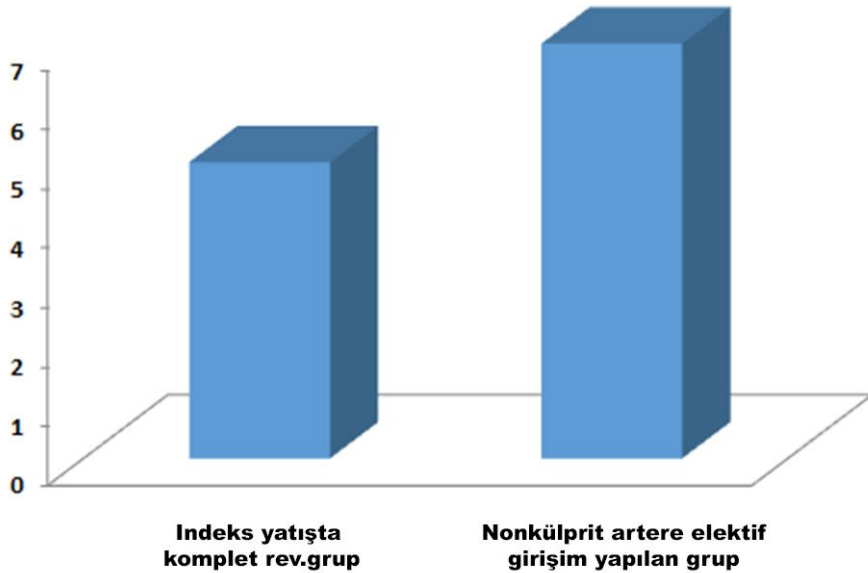
Şekil 9. İndeks yatışta revaskülarizasyon yapılan grup ile elektif yatışta revaskülarizasyon yapılan grubun serebrovasküler olay açısından karşılaştırmasını gösteren bar grafik

indeks yatışta komplet revaskülarizasyon yapılan grupta hastaların %14.5'inin (n=9) tekrar MI geçirmesine karşın nonkülprit koroner artere elektif şartlarda girişim yapılan gruptaki hastaların %7.5'inin(n=3) tekrar MI geçirdiği (Şekil 10),



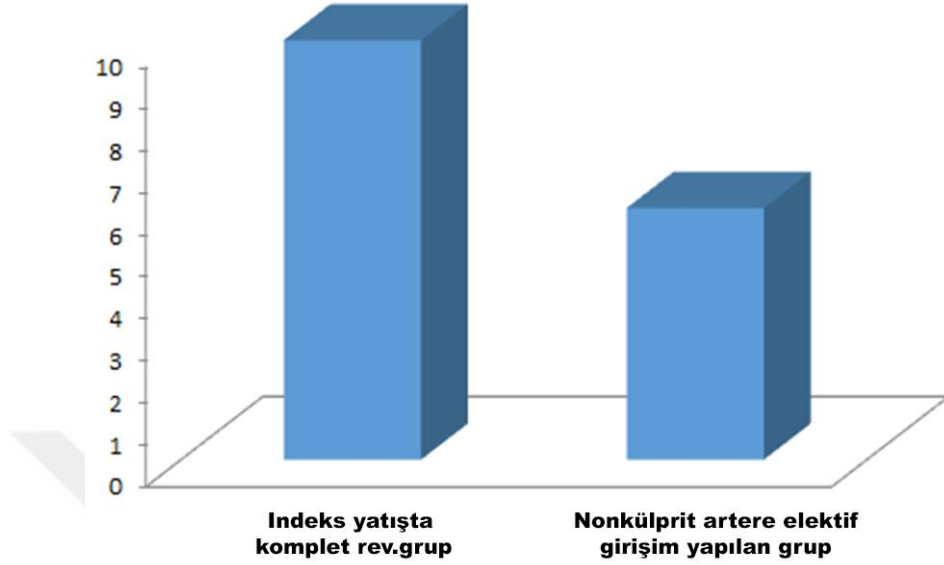
Şekil 10. İndeks yatışta revaskülarizasyon yapılan grup ile elektif yatışta revaskülarizasyon yapılan grubun tekrarlayan miyokard infarktüsü açısından karşılaştırmasını gösteren bar grafik

İndeks yatışta komplet revaskülarizasyon yapılan gruptaki hastaların %8.2'sinin (n=5) vefat etmesine karşın nonkölprit koroner artere elektif şartlarda girişim yapılan gruptaki hastaların %17.5'sinin (n=7) vefat ettiği (Şekil 11),



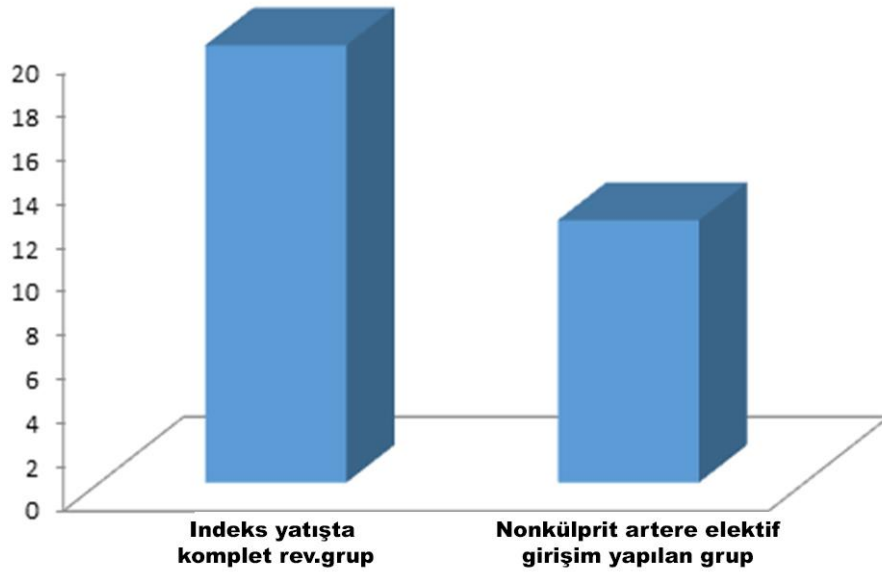
Şekil 11. İndeks yatışta revaskülarizasyon yapılan grup ile elektif yatışta revaskülarizasyon yapılan grubun mortalite açısından karşılaştırmasını gösteren bar grafik

indeks yatışta komplet revaskülarizasyon yapılan gruptaki hastaların %16.1'ine (n=10) MI dışı revaskülarizasyon yapılmasına karşın nonkölprit koroner artere elektif şartlarda girişim yapılan gruptaki hastaların %15'ine (n=6) MI dışı revaskülarizasyon yapıldığı (Şekil 12),



Şekil 12. İndeks yatışta revaskülarizasyon yapılan grup ile elektif yatışta revaskülarizasyon yapılan grubun MI dışı revaskülarizasyon açısından karşılaştırmasını gösteren bar grafik

indeks yatışta komplet revaskülarizasyon yapılan gruptaki hastaların %32.2'sinin (n=20) hastane yatışı olmasına karşın nonkölprit koroner artere elektif şartlarda girişim yapılan gruptaki hastaların %30.8'inin (n=12) hastane yatışı olduğu tespit edilmiştir (Şekil 13). (Tablo 9)



Şekil 13. İndeks yatışta revaskülarizasyon yapılan grup ile elektif yatışta revaskülarizasyon yapılan grubun hospitalizasyon açısından karşılaştırmasını gösteren bar grafik

TABLO 9. Çalışma popülasyonunda 3 yıllık takipte majör advers kardiyovasküler olayların karşılaştırması

Değişkenler	İndeks yatış (n:62)	Elektif (n:40)	P
SVO , (%)	1 (1.6)	2 (5)	0.323
Tekrar MI , (%)	9 (14.5)	3 (7.5)	0.269
Mortalite , (%)	5 (8.2)	7 (17.5)	0.158
MI dışı PCI/CABG, (%)	10 (16.1)	6 (15)	0.511
Hospitalizasyon, (%)	20 (32.2)	12 (30.8)	0.263

Tüm akut koroner sendromlarda major advers kardiyovasküler olaylar akut koroner sendrom kliniklerine göre gelişme oranına bakıldığında SVO, STEMI tanısı ile işlem yapılan hastaların %5.6'sında (n=2), NSTEMI tanısı ile işlem yapılan hastaların %1.8'inde(n=1), USAP tanısı ile işlem yapılanlarda hiç olmadığı tespit edilmiştir (p değeri =0.493). Tekrar

Mİ, STEMI tanısı ile işlem yapılan hastaların %11.1'inde (n=4), NSTEMI ile işlem yapılan hastaların %12.3'ünde (n=7), USAP tanısı ile işlem yapılan hastaların %11.1'inde (p değeri =0.984). Mortalite, STEMI tanısı ile işlem yapılan hastaların %16.7'sinde (n=6), NSTEMI ile işlem yapılan hastaların %8.9'unda(n=5), USAP tanısı ile işlem yapılan hastaların %11.1'inde(n=1) (p değeri =0.533) geliştiği tespit edilmiştir. Mİ dışı revaskülarizasyon, STEMI tanısı ile işlem yapılan hastaların %19.5'inde (n=7), NSTEMI ile işlem yapılan hastaların %14.1'inde(n=8), USAP tanısı ile işlem yapılan hastaların %11.1'inde(n=1) (p değeri =0.819) geliştiği tespit edilmiştir. Hospitalizasyon, STEMI tanısı ile işlem yapılan hastaların %41.6'sında (n=15), NSTEMI ile işlem yapılan hastaların %26.4'ünde (n=15), USAP tanısı ile işlem yapılan hastaların %22.2'inde(n=2) (p değeri = 0.532) geliştiği tespit edilmiştir. (Tablo 10)

TABLO 10. Major advers kardiyovasküler olayların akut koroner sendrom tipine göre karşılaştırması

Değişkenler	STEMİ	NSTEMİ	USAP	P
SVO , (%)	2 (5.6)	1 (1.8)	0 (0)	0.493
Tekrar Mİ , (%)	4 (11.1)	7 (12.3)	1 (11.1)	0.984
Mortalite , (%)	6 (16.7)	5 (8.9)	1 (11.1)	0.533
Mİ dışı PCI/CABG, (%)	7 (19.5)	8 (14.1)	1 (11.1)	0.819
Hospitalizasyon, (%)	15 (41.6)	15 (26.4)	2 (22.2)	0.532

STEMI tanısı ile işlem yapılan hastalarda, SVO; indeks yatışta komplet revaskülarizasyon yapılan grubun %0'ında (n=0) gelişmesine karşın nonkülprit koroner artere elektif şartlarda girişim yapılan grubun %9.5'inde(n=2) (p değeri = 0.756), Tekrar Mİ; %13.3'ünde (n=2) gelişmesine karşın %9.5'inde (n=2) (p değeri =0.988), Mortalite; %0'ında(n=0) gelişmesine karşın %28.6'sında(n=6) (p değeri=0.215), Mİ dışı revaskülarizasyon; %20'sinde (n=3) gelişmesine karşın %19'unda(n=4) (p değeri=0.908), Hospitalizasyon; %40'ında (n=6)

gelişmesine karşın %32.9'unda (n=9) (p değeri=0.713) geliştiği tespit edilmiştir.(Tablo 11 ve 12)

NSTEMİ tanısı ile işlem yapılan hastalarda, SVO; indeks yatışta komplet revaskülarizasyon yapılan grubun %2.5'inde (n=1) gelişmesine karşın nonkülprit koroner artere elektif şartlarda girişim yapılan grubun %0'ında (n=0) (p değeri = 0.988), Tekrar Mİ; %15'inde (n=6) gelişmesine karşın %5.9'unda (n=1) (p değeri =0.988), Mortalite; %12.5'inde(n=5) gelişmesine karşın %0'ında(n=0) (p değeri=0.215), Mİ dışı revaskülarizasyon; %15'inde (n=6) gelişmesine karşın %11.8'inde(n=2) (p değeri=0.908), Hospitalizasyon; %30'unda (n=12) gelişmesine karşın %17.7'sinde (n=3) (p değeri=0.713) geliştiği tespit edilmiştir.(Tablo 11 ve 12)

TABLO 11. İndeks yatışta komplet revaskülarizasyon yapılan hastalarda major advers kardiyovasküler olayların akut koroner sendrom tipine göre dağılımı ve karşılaştırılması

Değişkenler	STEMİ	NSTEMİ	USAP	P
SVO , (%)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	0.756
Tekrar Mİ , (%)	2 (13.3)	6 (15)	1 (14.3)	0.988
Mortalite , (%)	0 (0)	5 (12.5)	0 (0)	0.215
Mİ dışı PCI/CABG, (%)	3 (20)	6 (15)	1(14.3)	0.908
Hospitalizasyon, (%)	6 (40)	12 (30)	2 (28.6)	0.713

TABLO 12. Elektif şartlarda nonkülprit artere girişim yapılan hastalarda komplet revaskülarizasyon yapılan hastalarda major advers kardiyovasküler olayların akut koroner sendrom tipine göre dağılımı ve karşılaştırılması

Değişkenler	STEMİ	NSTEMİ	USAP	P
SVO , (%)	2 (9.5)	0 (0)	0 (0)	0.756
Tekrar Mİ , (%)	2 (9.5)	1 (5.9)	0 (0)	0.988

Mortalite , (%)	6 (28.6)	0 (0)	1 (50)	0.215
Mİ dışı PCI/CABG, (%)	4 (19)	2 (11.8)	0 (0)	0.908
Hospitalizasyon, (%)	9 (32.9)	3 (17.7)	0 (0)	0.713

USAP tanısı ile işlem yapılan hastalarda, SVO; indeks yatışta komplet revaskülarizasyon yapılan grubun %0'ında (n=0) gelişmesine karşın nonkülpit koroner artere elektif şartlarda girişim yapılan grubun %0'ında (n=0) (p değeri = 0.988), Tekrar Mİ; %14.3'ünde (n=1) gelişmesine karşın %0'ında (n=0) (p değeri =0.988), Mortalite; %0'ında (n=0) gelişmesine karşın %50'sinde (n=1) (p değeri=0.215), Mİ dışı revaskülarizasyon; %14.3'ünde (n=1) gelişmesine karşın %0'ında(n=0) (p değeri=0.908), Hospitalizasyon; %28.6'sında (n=2) gelişmesine karşın %0'ında (n=0) (p değeri=0.713) geliştiği tespit edilmiştir.(Tablo 7 ve 8)

5. TARTIŞMA

Akut koroner sendromlarda hem STEMI hem de NSTEMI ve USAP kliniğinden bağımsız olarak enfarktüstten sorumlu artere girişim gerek balon anjiyoplasti ve/veya stentleme ile tedavi edilerek kan akımının yeniden sağlanması esas tedavinin temelini oluşturmaktadır. Mevcut kılavuzlara göre şu an için STEMI hastalarında primer perkütan girişim sırasında sadece sorumlu lezyona girişim yapılması önerilmektedir. Ancak akut koroner sendromların %50'sine yakın bir kısmında çok damar hastalığı bulunmakta ve enfarkt ilişkili damar dışında diğer damarların revaskülarizasyonu ile ilgili indeks yatışta veya taburculuk sonrası 4-6 hafta içinde sorumlu damar dışındaki lezyonlara müdahale edilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır. [115] [116]

İndeks yatışta enfarktten sorumlu arter dışındaki diğer damar müdahalelerinin taburculuk sonrası elektif şartlarda yapılması ile major advers kardiyak olaylar (serebrovasküler olay, miyokart enfaktüsü, hastane yatışı, mortalite ve MI dışı tekrarlayan revaskülarizasyon) açısından karşılaştırılması açısından özellikle de akut koroner sendrom türüne göre herhangi bir ayırım açısından veriler çok çelişkili olmakla birlikte az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Enfarkt ilişkili damar açıldıktan sonra hastaya ve koroner anatomiye bağlı faktörler bundan sonraki tedavi şeklinizi belirlemektedir. Aynı seansta erken tam revaskülarizasyon, aşamalı tam revaskülarizasyon, medikal takip ve iskemi kılavuzluğunda revaskülarizasyon olarak üç

farklı yaklaşımla sorumlu olmayan darlıklara girişim yapılabilir. Her üç yönteminde kendine özgü avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Erken tam revaskülarizasyonun avantajları potansiyel olası kararsız lezyonların erken tedavisi, rezidü iskeminin giderilmesi, tekrar kateter girişimine gerek kalmaması, hasta için fiziksel ve psikolojik konfor sağlaması, kateter laboratuvarının yoğunluğunun azaltılması ve erken taburculuktur. Dezavantajları ise girişim sırasında olabilecek bir komplikasyon daha fazla miyokart disfonksiyonu ve sol ventrikül yetmezliğine ve hatta kardiyojenik şoka sebep olabilmesi, protrombotik ve proinflamatuvar süreç akut stent trombozu ihtimalini arttırabilir, akut dönemde lezyonlar olduğundan fazla değerlendirilebilir, daha yüksek kontrast madde kullanımı ve radyasyon maruziyetine sebep olabilir, operator için daha fazla stres sebebi olması sayılabilir. Basamaklı tam revaskülarizasyon veya aşamalı perkütan koroner girişimin avantajları ise tam revaskülarizasyon tekrar girişim ve tekrar hastaneye yatışı azaltabilir, akut dönemden daha güvenli olabilir, lezyon ciddiyeti ve girişim kararı daha doğru değerlendirilebilir; FFR ve IVUS gibi yöntemlerle objektif değerlendirme imkanı sağlanabilir. Dezavantajları ise özellikle FFR gibi yöntemler yok ise gereksiz girişimlere yol açabilir, ek prosedür gereksinimi olması, hastane yatış süreci uzayabilir veya tekrarı gerekebilir. Medikal takip ve semptom-iskemi kılavuzluğunda perkütan girişimin avantajları ise sorumlu olmayan damarlarda perkütan koroner girişim ilişkili komplikasyon olmaz, iskemi kanıtı varlığında girişim yapılmış olur, hasta, hasta yakını ve kalp takımı ile revaskülarizasyon seçenekleri tartışılabilir. Dezavantajları ise ciddi iskemik veya kararsız lezyonlar erken dönemde tedavisiz kalabilir. Klinik çalışmalarda infarkttan sorumlu damar dışı diğer damarların aynı seansta açılması, hastaneden çıkmadan farklı bir seansta açılması veya farklı bir yatış sürecinde açılması, iskemi varlığı araştırarak veya araştırmadan anjiyografi sonucuna göre açılması gibi çok farklı seçenekler masaya yatırılmıştır. Sonuca ulaşmayı zorlaştıran etkenlerin başında karşılaştırılan çalışmalardaki girişim zamanlamasının farklı olması ve girişim endikasyonunu koyduran yöntemlerin ise heterojen olması gelmektedir. Metaanalizlerde, primer PKG sırasında diğer damarlara müdahale edilmesi, hastaneden çıkmadan, başka seansta veya bir ay içinde müdahale yapılmasına göre daha kötü bulunmuştur. Buna karşın küçük randomize çalışmalarda fark bulunmamış veya akut dönemde revaskülarizasyon yapılması daha iyi bulunmuştur. [117] Meta analizlere göre; STEMI hastalarında tam revaskülarizasyon, sadece sorumlu damar girişimine göre uzun dönem mortalitede azalma ile ilişkilidir. Bununla beraber, primer girişim ile aynı seansta diğer koroner arterlere yapılan girişim, basamaklı yaklaşıma (yani infarkttan sorumlu olmayan koroner artere başka bir seansta müdahale

edilmesi) göre daha fazla hastane içi mortalite ile birlikte. [118] [119]

Meta analizlerde ve bazı küçük randomize çalışmalarda (HELP-AMI, PRAGUE-13) primer perkütan girişim esnasında enfarkttan sorumlu arter dışındaki diğer damarlara girişim, aynı yatışta başka zamanda veya bir ay içinde müdahale yapılmasına göre daha kötü veya farksız bulunmuştur. . [120] [121] [122]

PRAMI (Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction) çalışması, infarkttan sorumlu arter dışı damarlara girişimi değerlendiren ilk çalışmalardandır. [117] Çalışmaya 2008-2013 yılları arasında, akut STEMI hastaları alınmış ve hastalar sorumlu arter açıldıktan sonra önleyici perkütan koroner girişim yapılan (n=234) ve yapılmayan (n=231) olmak üzere iki gruba randomize edilmişlerdir. Ortalama 23 aylık takipte önleyici perkütan koroner girişim grubunda primer sonlanım olayı 21 hastada (%9), diğer grupta 53 hastada (%23) meydana gelmiştir [Hazard ratio-HR], 0,35; %95 güven aralığı [CI]: 0,21-0,58, P<0,001). Bu %14'lük mutlak risk azalması anlamına gelmektedir. Primer sonlanımı oluşturan miyokard infarktüsü (MI) (HR 0,32, %95 CI: 0,13-0,75, p=0,009) ve dirençli anginada da (HR 0,35, %95 CI: 0,18-0,69, p=0,002) anlamlı azalma saptanmıştır.

Kardiyak ölümdaki azalma anlamlılığa ulaşmamakla birlikte (HR 0,34, %95 CI: 0,11-1,08), p değeri 0,07 bulunmuştur. Tekrar revaskülarizasyon önleyici grupta daha az görülmektedir. PRAMI çalışması için en büyük eleştiri, düşük hasta sayısı ve kontrol grubunda gözlenen yüksek olay oranıdır. Özellikle kontrol grubunda iskemik risk altındaki önemli bir sol ventrikül (>%10) tedavisiz bırakılmış olabilir.

CvLPRIT (Complete versus Lesion only PRimary- PCI Trial) çalışmasında ise infarkt ilişkili arter dışında bir koroner arterinde daha >%70 darlığı olan STEMI hastaları alınmış ve sadece sorumlu artere müdahale (n=146) veya diğer damarlara da müdahale grubuna (n=150) randomize edilmişler. [123] Tam revaskülarizasyona randomize edilen hastalarda, önce sorumlu arter açılmış, klinik kontrendikasyon yoksa aynı anda diğer koroner lezyonlara da müdahale edilmiş. Operatör, klinik nedenlerle, primer girişim sırasında diğer damarların açılmasını uygun görmezse, diğer koroner arterlere hasta taburcu olmadan girişim yapılmış. Primer sonlanım olan majör olumsuz olaylar (ölüm, MI, kalp yetmezliği, hedef damar revaskülarizasyonu) 12 aylık takipte sadece sorumlu artere müdahale edilen grupta %21,2, tam revaskülarizasyon yapılan grubunda %10 bulunmuş (p=0,009). Tüm nedenli ölüm, tekrar miyokard infarktüsü veya kalp yetmezliğinden (KY) oluşan sonlanım da tamamlanmış revaskülarizasyon grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. (p=0,025).

PRAMI ve CvLPRIT çalışmalarında, primer perkütan girişim sırasında diğer damarlara müdahale edilmesi sadece sorumlu artere müdahale edilmesine göre daha yararlı bulunmuştur. Bu iki çalışmada diğer damarlara müdahale kararı anjiyografik olarak verilmiştir.

DANAMI-3-PRIMULTI çalışmasında ise STEMI hastalarında, hastaneden çıkmadan önce, başka bir seansta, FFR kılavuzluğunda diğer damarlara müdahale edilmesinin yararı araştırılmıştır. [124] Çalışmaya, 627 hasta alınmış, 313'ü sorumlu arter dışı damara müdahale yapılmaması, 314'ü ise müdahale yapılması şeklinde gruplara randomize edilmiştir. FFR kılavuzluğunda müdahaleye randomize edilen hastaların %31'inde FFR değeri $>0,80$ bulunmuştur ve bunlara herhangi bir girişim yapılmamıştır. FFR kılavuzluğunda müdahale ortalama 2 gün sonra yapılmıştır. Ortalama 27 aylık takipte primer sonlanım, müdahale yapılmayan grupta %22, müdahale grubunda %13 olmuştur (HR 0,56, %95 CI: 0,38-0,83, $p=0,004$). Primer sonlanımı oluşturan klinik olaylar bireysel değerlendirildiğinde, tüm nedenli ölüm için ($p=0,43$), ölümcül olmayan MI için ($p=0,87$) ve revaskülarizasyon için ($p<0,0001$) olmuştur. Tam revaskülarizasyon grubundaki üstünlük tekrar girişimdeki azalmadan kaynaklanmaktadır.

COMPARE-ACUTE (FFR Guided Acute Complete Revascularization Versus Culprit Lesion Only Treatment in Patients Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multi Vessel Disease) çalışmasında da primer perkütan koroner girişime giden STEMI hastalarında sorumlu arter dışındaki darlıklara FFR kılavuzluğunda girişim yapılmasının faydası araştırılmıştır.[125] Bu çalışmada DANAMI 3-PRIMULTI çalışmasındakinden farklı olarak total revaskülarizasyon grubunda girişim çoğunlukla primer perkütan koroner girişim sırasında uygulanmıştır. Çalışmaya STEMI olan 885 hasta alınmıştır, infarktten sorumlu arter dışı damarların tam revaskülarizasyonu ($n=295$) veya sorumlu arter dışındaki damara girişim yapılmaması ($n=590$) gruplarına randomize edilmiştir. Hastaların tamamında sorumlu arter olmayan damar darlıklarına FFR yapılmıştır. Primer sonlanım tam revaskülarizasyon yapılan grupta %8, tam revaskülarizasyon yapılmayan grupta %21 olmuştur ($p<0,001$). Sonuç olarak STEMI'de primer perkütan girişim sonrası sorumlu arter dışı darlıklara FFR kılavuzluğunda girişim yapılması kardiyovasküler olaylarda azalma sağlamıştır. Bu azalma esas itibariyle, DANAMI-PRIMULTI çalışmasında olduğu gibi, tekrar koroner girişimdeki azalmaya bağlıdır.

Bütün bu randomize kontrollü çalışmalar değerlendirildiğinde sorumlu arter dışındaki önemli koroner arter lezyonlarına müdahale zamanlaması konusunda (primer girişim sırasında veya

taburculuk öncesi başka bir seansta) daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2019 yılında yayınlanan COMPLETE (*Complete vs. Culprit-only Revascularization to Treat Multivessel Disease After Early PCI for STEMI*) çalışmasında toplam 4041 STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda sadece enfarkt ilişkili artere müdahale ile komplet revaskülarizasyon mortalite açısından karşılaştırılmıştır. STEMI tanısı ile enfarkt ilişkili artere başarılı müdahale edilen çok damar hastalığı olan hastaları, komplet revaskülarizasyon (enfarkt ilişkili olmayan artere indeks ilk yatışta veya 45 günden daha geç olmamak üzere bir başka yatışta girişim yapılanlar) (n=2016) ve başka revaskülarizasyon yapılmayan (sadece enfarkt ilişkili artere müdahale) (n=2025) gruplarına randomize edilmiştir. Nonkülpit koroner arterdeki darlık \geq %70 ise önemli kabul edilmiş, %50-70 arası darlıklara FFR yapılmıştır. Birinci primer sonlanım kardiyovasküler ölüm veya MI, ikinci primer sonlanım KV ölüm, MI veya iskemi nedenli revaskülarizasyon toplamıdır. Medyan 3 yıllık takipte birinci primer sonlanım, komplet revaskülarizasyon grubunda %7.8, sadece enfarkt ilişkili darlığa müdahale grubunda %10.5, ikinci primer sonlanım sırasıyla %8.9 ve %16.7 saptanmıştır. Komplet revaskülarizasyonun faydası, sorumlu olmayan damara müdahale zamanından bağımsız olarak saptanmıştır. [110]

2021 yılında yayınlanan 1163 hasta ile yapılan FLOWER-MI (*Flow Evaluation to Guide Revascularization in Multivessel ST-Elevation Myocardial Infarction*) çalışmasında ise STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda nonkülpit koronere FFR kılavuzluğunda girişim (n=586) veya anjiyografi kılavuzluğunda girişim (n=577); bir yıllık ölüm, ölümcül olmayan Mİ veya acil revaskülarizasyon gerektiren hastaneye yatış açısından karşılaştırılmıştır ve anlamlı üstünlük görülmemiştir. [111]

Özetlemek gerekirse PRAMI çalışması STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan koroner arterin *primer girişim sırasında* açılmasının, açılmamasına üstünlüğünü göstermişken; CvLPRIT çalışması nonkülpit koroner artere *indeks yatışta* girişim yapılmasının, indeks yatışta sadece külpit lezyona müdahaleden üstünlüğünü göstermiştir. Enfarkt ilişkili olmayan koroner arterin ciddiyeti FFR kılavuzluğunda belirlenen DANAMI-3-PRIMULTI çalışmasında, STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan koroner artere *indeks yatışta (taburculuk öncesi)* girişim yapılması faydalı bulunmuştur. Nonkülpit koronerin ciddiyeti FFR kılavuzluğunda belirlenen diğer çalışma olan COMPARE-ACUTE çalışmasında da enfarkt ilişkili olmayan koroner artere *aynı seansta veya indeks yatışta 72 saat içinde* girişim yapılması, hiç girişim yapılmamasına üstün

saptanmıştır. Konuyla alakalı en büyük randomize çalışma olan COMPLETE çalışmasında ise STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda nonkülprit koroner artere, *indeks yatışta veya 45 gün içinde başka yatışta* müdahalenin, sadece külprit lezyona müdahaleye üstünlüğü gösterilmiştir. FLOWER-MI çalışması enfarkt ilişkili olmayan koroner artere girişimde, FFR kılavuzluğunda girişim veya anjiyografi kılavuzluğunda girişim arasında mortalite açısından anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Bu çalışmalar ışığında ESC (*European Society of Cardiology*) 2023 AKS kılavuzu, STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan koroner artere primer PKG sırasında veya 45 gün içinde (Sınıf I, Kanıt Düzeyi A) müdahale önerir (anjiyografi kılavuzluğunda girişim). 2021 AHA (*American Heart Association*) kılavuzu ise STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan koroner artere planlı-basamaklı girişim önerir (Sınıf I, Kanıt Düzeyi A). [112]

Almanya’da yapılan ALKK-PCI kayıt çalışmasında kardiyojenik şokla komplike olmuş akut MI hastalarında çoklu damar PKG, artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. [126] Kardiyojenik şoklu hastaların alındığı CULPRIT- SHOCK çalışmasında primer PKG sırasında sadece sorumlu damara müdahale edilmesi ile tüm darlıklara müdahale edilmesi karşılaştırılmıştır. [127] Primer sonlanım (30 gün içerisinde ölüm veya renal replasman tedavisi gerektiren böbrek yetmezliği) sadece sorumlu darlığa müdahale edilen grupta %45,9, tüm darlıklara müdahale edilen grupta %55,4 olmuştur (p=0,01). Ölüm, sadece sorumlu artere müdahale edilen grupta %43,3, tüm damarlara müdahale edilen grupta %51,6 (p=0,03), renal replasman tedavisi sırasıyla %11,6 ve %16,4 (p=0,07) bulunmuştur. Tekrar miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği nedeniyle tekrar hastaneye yatış, kanama ve inme iki grupta benzerdir. Sonuç olarak akut miyokart enfarktüsüne bağlı şokta olan çok damar hastalarında primer girişim sırasında sadece sorumlu arterin açılması ve gerekirse aşamalı şekilde diğer koroner lezyonlara başka seansta müdahale edilmesi daha iyi netice vermektedir.

ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ile başvuran hastalarda sorumlu damara müdahale sırasında diğer darlıklara müdahale edilmesini araştıran randomize çalışma sayısı çok azdır. SMILE [12] (Impact of Different Treatment in Multivessel Non ST Elevation Myocardial Infarction Patients: One Stage Versus Multistaged Percutaneous Coronary Intervention) çalışmasında, NSTEMI ile başvuran hastalarda sorumlu darlığa müdahale sırasında diğer darlıklara da müdahale edilmesi ile diğer darlıklara 3-7 gün içinde müdahale edilmesi karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım; bir yıllık takipte kardiyak ölüm, ölüm, reinfarktüs, kararsız angina nedeniyle hastaneye tekrar yatış, hedef damar revaskülarizasyonu ve inme toplamıdır. Primer sonlanım tek aşamalı müdahale grubunda %13,63, çok aşamalı

müdahale grubunda %23,19 olmuştur (HR 0,549, %95 CI 0,363-0,828, p=0,004). Bir yılda hedef damar revaskülarizasyonu çok aşamalı müdahale grubunda daha fazladır (%15,2'ye karşı %8,33, p=0,01). Primer sonlanımın iki ana ögesi olan kardiyak ölüm ve miyokart enfarktüsü iki grupta benzerdir. Bu konudaki öneriler; AHA/ACC 2014 NSTEMI kılavuzunda akut koroner sendrom hastalarında tam revaskülarizasyonun seçilmiş hastalarda uygulanabileceği şeklindedir (Sınıf IIbB). Buna karşın, 2015 ESC NSTEMI kılavuzunda çok damar hastalığı tespit edilen akut koroner sendrom hastalarında revaskülarizasyon stratejisinin; klinik durum, komorbiditeler, ve hastalık ciddiyetine göre lokal kalp takımı tarafından belirlenmesi önerilmiştir [128] [129]

Sonuç olarak, sorumlu arter dışındaki koroner arterlerinde ciddi darlık olan hastalara, perkütan koroner girişim başarıyla yapıldıktan sonra, aynı anda (daha özellikli hastalara) veya taburculuk öncesi başka seansta, diğer damarlara müdahale yapılmasının uygun bir yaklaşım olduğu söylenebilir.

Bununla birlikte, anlaşılacağı üzere çalışmaların hepsi STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan artere girişim yapılmasının, girişim yapılmamasına üstünlüğünü göstermişken, enfarkt ilişkili olmayan artere girişimin optimal zamanlaması konusunda öneride bulunmamaktadır.

NONSTE-AKS ve çok damar hastalığı olan hastalar genellikle bu çalışmalara dahil edilmemiştir. Enfarkt ilişkili olmayan koroner artere girişim konusunda, STEMI ve çok damar hastalığı olan hastalarda birçok randomize çalışma ve net kılavuz önerileri mevcut iken NONSTE-AKS ve çok damar hastalığı olan hastalarda randomize çalışma yoktur, kanıtlar yetersizdir. ESC-2023 AKS kılavuzu NONSTE-AKS ve çok damar hastalığı olan hastalarda Sınıf IIa endikasyon ile perkütan girişim sırasında komplet revaskülarizasyon önermektedir.

Çalışmamızda literatürdeki STEMI çalışmalarına benzer olarak 3 yıllık takipte major kardiyovasküler advers olaylar (serberovasküler olay, tekrarlayan MI, mortalite, hospitalizasyon ve MI dışı revaskülarizasyon) açısından elektif şartlarda yapılan enfarktten sorumlu arter dışındaki koroner damarlara müdahalenin indeks yatışta yapılan müdahale ile arasında bir fark olmadığı görülmüştür. Diğer çalışmalardan farkı NSTEMI hastalarının da çalışmaya dahil edilmesi ve akut koroner sendrom tipinden bağımsız olarak indeks yatışta yapılan tam revaskülarizasyon ile elektif şartlarda (ortalama 25 gün) yapılan tam revaskülarizasyonun 3 yıllık takipte major advers olaylar açısından benzer bulunmasıdır.

Çalışmamızın diğer çalışmalardan farklı olarak zayıf yönleri retrospektif olması, diğer damarlara müdahale konusunda FFR veya IVUS gibi yöntemlerin kullanılmamış olması ve hasta sayısının düşük olmasıdır. Güçlü yönleri ise 3 yıllık takip içermesi, literatürdeki akut koroner sendrom tipinden bağımsız geniş spektruma sahip olması sayılabilir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda akut koroner sendromu olan ve çok damar hastalığı saptanan hastalarda enfarkt ilişkili olmayan koroner artere indeks yatışta girişim yapılması ile elektif şartlarda (ortalama 25 gün) girişim yapılması arasında 3 yıllık takipte major advers kardiyovasküler olaylar (tekrar Mİ, SVO, ölüm, MI dışı revaskülarizasyon, kardiyak hospitalizasyon) açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bulgularımızın prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile de desteklenmesi gerekmektedir. Literatüre akut koroner sendrom tipinden bağımsız olarak hem ST eleve olmayan akut koroner sendromları hem de STEMI'leri birlikte değerlendirmesi sebebiyle anlamlı katkılar verecektir.

7.KAYNAKLAR

1. World Health Organization: The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva, World Health Organization, 2008.
2. Özkan, A.A., *Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji*. Türk Kardiyol Dern Arş, 2013. **41**(1): p. 1-3.
3. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017
4. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285-93.
5. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77(6):1213-1220
6. Cannon CP, Braunwald E. Time to reperfusion: the critical modulator in thrombolysis and primary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis* 1996;3(2):117-125
7. Kofoed, KF · Kelbaek, H · Hansen, PR · et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018; 138:2741-2750
8. Naito R, Miyauchi K. <ArticleTitle Language="En">Coronary artery disease and type 2 diabetes Mellitus. *Int Heart J*. 2017;58:475–80. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-191>.
9. Ryu KS, Bae JW, Jeong MH, et al. Risk Scoring System for Prognosis Estimation of Multivessel Disease Among Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Int Heart J*. 2019;60:708–14.
10. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J* 2019;40: 2671–2683. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz363>
11. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
12. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, et al. Single-staged compared with multi-staged PCI in multivessel NSTEMI patients: the SMILE trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:264–272. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.082>
13. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165–2175
14. Kim MC, Jeong MH, Ahn Y, et al. What is optimal revascularization strategy in patients with multivessel coronary artery disease in non-ST-elevation myocardial

- infarction? Multivessel or culprit-only revascularization. *Int J Cardiol* 2011; 153: 148–153.
15. Lee HJ, Song YB, Hahn JY, et al. Multivessel vs single-vessel revascularization in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and multivessel disease in the drug-eluting stent era. *Clin Cardiol* 2011; 34: 160–165
 16. Ross, R., *Cell biology of atherosclerosis*. Annual review of physiology, 1995. 57: p. 791-804
 17. Roth, G.A.; Johnson, C.; Abajobir, A.; Abd-Allah, F.; Abera, S.F.; Abyu, G.; Ahmed, M.; Aksut, B.; Alam, T.; Alam, K.; et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 70, 1–25.
 18. Mozaffarian, D. Global scourge of cardiovascular disease: Time for health care systems reform and precision population health. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 70, 26–28.
 19. Onat A, Can G. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. (ed) Onat A. “TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük” içinde. İstanbul, Logos yayıncılık Tic. A.Ş. 2017:21-28.
 20. Onat A, Karakoyun S, ve ark. TEKHARF 2014 taraması ve coğrafi bölgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı. *Türk Kardiyol Dern Arş – Arch Turk Soc Cardiol* 2015;43(4):326–32.
 21. Vallance, P., 1996. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ et al. Oxford text book of medicine, 3rd ed. Oxford Medical Publications. 2, 2295-2300.
 22. Erol, Ç., 2004. Klinik Kardiyoloji. Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı. 3, 9-15.
 23. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, et al. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;93:2393-2402.
 24. Majesky MW: Developmental basis of vascular smooth muscle diversity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1248, 2007.
 25. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 2005;85:9-23.
 26. Gimbrone MA, Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J Pathol* 1999;155:1-5.
 27. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1652-1659.
 28. Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, et al. Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1. *Circulation* 1996;94:1682-1689.
 29. Tsao PS, Wang B, Buitrago R, et al. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation* 1997;96:934-940.
 30. Cardona-Sanclemente LE, Born GV. Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on the uptake of LDL and fibrinogen by arterial walls and other organs of the rat. *Br J Pharmacol* 1995;114:1490-1494.
 31. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-1206.
 32. Bhagat K, Vallance P. Nitric oxide 9 years on. *J R Soc Med* 1996;89:667-673.
 33. Hobbs AJ, Higgs A, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:191-220.

34. Koeng, W., 1999. Atherosclerosis involves more than just lipids: Focus on inflammation. *Eur. Heart. J.* 19-26.
35. Stroes ES, Koomans HA, de Bruin TW, et al. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995;346:467-471.
36. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567-574.
37. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers [see comments]. *Circulation* 1996;94:6-9.
38. Poon M, Zhang X, Dunsky KG, et al. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1997;96:2514-2519.
39. Rath M, Niendorf A, Reblin I, et al. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989;9:579-592.
40. Camejo, G., Hurt-Camejo, E., Wiklund, O., Bondjers, G., 1998. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis*. 139, 205-222.
41. Boring L, Gosling J, Cleary M, et al. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394:894-897.
42. Galkina E, Ley K: Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2292, 2007.
43. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
44. Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354:610, 2006.
45. Glissner CA, von Hundelshausen P, Ley K: Platelet chemokines in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1920, 2008.
46. Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O., Braunwald, E., 2005. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 925.
47. Manabe I, Nagai R: Regulation of smooth muscle phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 5:214, 2003.
48. Mulvihill ER, Jaeger J, Sengupta R, et al: Atherosclerotic plaque smooth muscle cells have a distinct phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1283, 2004.
49. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
50. Erol, Ç., 2004. *Klinik Kardiyoloji. Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı.* 3, 9-15.
51. Warner SJ, Friedman GB, Libby P. Immune interferon inhibits proliferation and induces 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1174-1182.
52. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, et al. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1223-1230.
53. Libby P, Sukhova G, Lee RT, et al. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25[Suppl 2]:S9-S12

54. Geng YJ, Wu Q, Muszynski M, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:19-27.
55. Boyle JJ, Bowyer DE, Weissberg PL, et al. Human blood-derived macrophages induce apoptosis in human plaque-derived vascular smooth muscle cells by Fas-ligand/Fas interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1402-1407.
56. Robbins, Temel Patoloji, Kan Damarları 9; 327, Nobel Tıp Kitapevi
57. Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2000;102:1186–91. doi: 10.1161/01.cir.102.10.1186. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
58. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-1363.
59. Hasdai, D., et al., A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *European heart journal*, 2002. 23(15): p. 1190-1201.
60. Fox, K.A., et al., Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European heart journal*, 2002. 23(15): p. 1177-1189.
61. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40:237–269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
62. Hermann, L.K., et al., *Comparison of frequency of inducible myocardial ischemia in patients presenting to emergency department with typical versus atypical or nonanginal chest pain*. *The American journal of cardiology*, 2010. 105(11): p. 1561-1564.
63. World Health Organization. The future of CVD. In: Mackay J, Mensah G (eds). *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
64. European Heart Network. *European Cardiovascular Disease Statistics*. 2012 edition.
65. Türkiye İstatistik Kurumu 2010 verileri. TÜİK 2010. [http:// www.tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr).
66. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA ve ark. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2013;41.
67. Halpern EJ, Deutsch JP, Hannaway MM, et al. Cardiac risk factors and risk scores vs cardiac computed tomography angiography: a prospective cohort study for triage of ED patients with acute chest pain. *Am J Emerg Med*. 2013 Oct;31(10):1479-85.
68. Shaikh MK, Hanif B, Shaikh K, Khan W, Parkash J. Validation of Grace Risk Score in predicting in-hospital mortality in patients with non STelevation myocardial infarction and unstable angina. *J Pak Med Assoc*. 2014 Jul;64(7):807-11.
69. Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validation of the GRACE risk score for predicting death within 6 months of follow-up in a contemporary cohort of patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Jun;63(6):640-8.
70. Granger, C.B., et al., *Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events*. *Archives of internal medicine*, 2003. 163(19): p. 2345-2353.

71. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Nov 30;144(22):e368e454.
72. Thygesen, K., et al., *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018. **72**(18): p. 2231-2264.
73. Lambrecht, S., et al., *Different causes of death in patients with myocardial infarction type 1, type 2, and myocardial injury*. *The American Journal of Medicine*, 2018. **131**(5): p. 548-554.
74. Saaby, L., et al., *Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction*. *The American journal of medicine*, 2013. **126**(9): p. 789-797.
75. White, H.D. and D.P. Chew, *Acute myocardial infarction*. *The Lancet*, 2008. **372**(9638): p. 570-584.
76. Yang, X., et al., *Type 4a myocardial infarction: incidence, risk factors, and long-term outcomes*. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2017. **89**(5): p. 849-856
77. Eckner, D., et al., *Clinical implications of the fourth universal definition of myocardial infarction*. *Herz*, 2020. **45**(6): p. 520-527.
78. Thygesen K. 'Ten Commandments' for the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction 2018. *Eur Heart J*. 2019; 40(3): 226, doi: 10.1093/eurheartj/ehy856.
79. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017; 38(3): 143–153, doi: 10.1093/eurheartj/ehw149, indexed in Pubmed: 28158518.
80. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18- 26. CrossRef
81. Diercks DB, Peacock WF, . Frequency and consequences of recording an electro-cardiogram. 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am JCardiol* 2006;97:437-442.
82. Shlipak MG, Lyons WL, Go AS, Chou TM, Evans GT, Browner WS. Should the electrocardiogram be used to guide therapy for patients with left Bundle-branch block and suspected myocardial infarction? *JAMA* 1999;281:714-719
83. Lopes RD, Siha H, Fu Y, Mehta RH, Patel MR, Armstrong PW, Granger CB. Di-agnosing acute myocardial infarction in patients with left Bundle branch block.*Am J Cardiol* 2011;108:782-788.
84. Widimsky P, Rohac F, Stasek J, Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right Bundle branch block: should new onset right Bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J* 2012;33:86-95.
85. Yan AT, Yan RT, Kennelly BM, Anderson FA Jr., Budaj A, Lopez-Sendon J, Br-ieger D, Allegrone J, Steg G, Goodman SG. Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2007;154:71-78.
86. Amsterdam EA, Wenger NK. The 2014 American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Clinical Cardiology*. 2015;38(2):121-123
87. Amsterdam EA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):e139-e228
88. Canto JG et al. Atypical presentations among medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(3):248-253
 89. Sgarbossa EB, Birnbaum Y, Parrillo JE. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction: Current concepts for the clinician. *American Heart Journal*. 2001;141(4):507-517
 90. Rubini Gimenez M et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high- sensitivity cardiac troponin I. *The American Journal of Medicine*. 2015;128(8):861-870 e4
 91. Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, Erlinge D, Witt N, et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;377:1240–1249. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706222>
 92. Kubica A, Kosobucka A, Niezgodna P, Adamski P, Buszko K, Lesiak M, et al. Analgesic Efficacy and safety of MORphiNe versus methoxyflurane in patients with acute myocardial infarction: the rationale and design of the ANEMON-SIRIO 3 study: a multicentre, open-label, phase II, randomised clinical trial. *BMJ Open* 2021;11:e043330. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043330>
 93. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, Pizarro G, Fernández-Friera L, Mateos A, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* 2013;128:1495–1503. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.003653>
 94. Terkelsen, C., et al., *Primary PCI as the preferred reperfusion therapy in STEMI: it is a matter of time*. *Heart*, 2009. **95**(5): p. 362-369.
 95. MERCANOĞLU, F., *ST yükselmeli miyokart enfarktüsü*. *Pratik Klinik Kardiyoloji*, ed. K. Adalet. 2021. 325-372.
 96. Chilian, W.M., *Coronary microcirculation in health and disease: summary of an NHLBI workshop*. *Circulation*, 1997. **95**(2): p. 522-528.
 97. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1016–1027. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407024>
 98. Corrigendum to: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:3096. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz507>
 99. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
 100. Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, O’Gara PT, Smith PK, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:2247–2257. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02334-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02334-5)
 101. Secemsky EA, Butala N, Raja A, Khera R, Wang Y, Curtis JP, et al. Temporal changes and institutional variation in use of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction with multivessel coronary artery disease in the United States: an NCDR

research to practice project. *JAMA Cardiol* 2021;6: 574–580.

<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.5354>

102. Thiele H et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: The Leipzig Immediate versus Early and Late Percutaneous Coronary Intervention Trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI trial). *European Heart Journal*. 2012;33(16):2035-2043
103. Holmes DR Jr, Berger PB, Hochman JS, Granger CB, Thompson TD, Califf RM, et al. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100:2067–2073.
104. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–634. <https://doi.org/10.1056/nejm199908263410901>
105. Thiele H, Akin I, Sandri M, de Waha-Thiele S, Meyer-Saraei R, Fuernau G, et al. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2018;379:1699–1710. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808788>
106. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG; the PRAMI Investigators. Randomized Trial of Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19;369(12):1115-23. doi: 10.1056/NEJMoa1305520.
107. Gershlick AH, Khan JN. Randomized Trial of Complete Versus Lesion-Only Revascularization in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for STEMI and Multivessel Disease: The CvLPRIT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 17;65(10):963-72. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.038.
108. Engstrøm T, Kelbæk H. DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 15;386(9994):665-71.
109. Smits PC, Abdel-Wahab M; Compare-Acute Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1234-1244. doi: 10.1056/NEJMoa1701067
110. Mehta SR, Wood DA,; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1907775.
111. Puymirat E, Cayla G ; FLOWER-MI Study Investigators. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021 Jul 22;385(4):297-308. doi: 10.1056/NEJMoa2104650.
112. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., , et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2022;79:e21–e129. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.006.
113. Siebert VR, Borgaonkar S, Jia X, Nguyen HL, Birnbaum Y, Lakkis NM, et al. Meta-analysis comparing multivessel versus culprit coronary arterial revascularization for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2019;124:1501–1511. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.07.071>

114. Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakhit R, et al. Complete versus culprit-only lesion intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1989–1999. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.089>
115. Widimsky P, Holmes DR Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J* 2011;32:396-403.
116. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;104:507-13.
117. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al; the PRAMI Investigators. Randomized Trial of Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013;369(12):1115-23.
118. Villablanca PA, Briceno DF, Massera D, Hlinomaz O, Lombardo M, Bortnick AE, et al. Culprit-lesion only versus complete multivessel percutaneous intervention in ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2016;220:251-9.
119. Vaidya SR, Devarapally SR, Arora S. Infarct related artery only versus complete revascularization in ST-segment elevation myocardial infarction and multi vessel disease: a metaanalysis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7(1): 16-26.
120. Di Mario C, Mara S, Flavio A, Imad S, Antonio M, Anna P, et al. Single vs multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicenter randomised HEpacoat for culprit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *Int J Cardiovasc Intervent* 2004;6(3-4):128-33.
121. Hlinomaz O. Multivessel coronary disease diagnosed at the time of primary PCI for STEMI: complete revascularization versus conservative strategy: the PRAGUE 13 trial. Presented at: EuroPCR; May 19, 2015; Paris, France.
122. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, van Valkenhoef G, Hillege HL, van der Horst IC, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(7):692-703.
123. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized Trial of Complete Versus Lesion-Only Revascularization in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for STEMI and Multivessel Disease: The CvLPRIT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(10): 963-72.
124. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, et al; DANAMI- 3-PRIMULTI Investigators. Complete revascularization versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an openlabel, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9994):665-71.
125. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al; Compare-Acute Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017;376(13):1234-44.
126. Zeymer U, Hochadel M, Thiele H, Andresen D, Schühlen H, Brachmann J, et al. Immediate multivessel percutaneous coronary intervention versus culprit lesion intervention

in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results of the ALKK-PCI registry. *EuroIntervention* 2015;11(3):280-5.

127. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al; CULPRITSHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2017.
128. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. ACC/AHA Task Force Members; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130(25): 2354-94.
129. 16) Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.