

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST- YÜKSELMELİ VE ST-YÜKSELMESİZ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ
HASTALARININ TABURCULUK VE BİR YILLIK TAKİPDEKİ TEDAVİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. UFUK TAN BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2015

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ST- YÜKSELMELİ VE ST-YÜKSELMESİZ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ
HASTALARININ TABURCULUK VE BİR YILLIK TAKİPDEKİ TEDAVİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. UFUK TAN BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MEHMET AKİF DÜZENLİ

KONYA 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Hasan GÖK olmak üzere tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam ve eğitimim sırasında değerli fikirleriyle bana yol gösteren, sabırla bilgi ve becerilerini paylaşan değerli hocam, tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Mehmet Akif Düzenli' ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam Prof. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR 'e teşekkür ederim.

Bu zorlu süreç boyunca her türlü güçlüğü beraber atlattığımız, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, tezimin hazırlanması süresince yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr.Kürşat AKBUĞA' ya teşekkür ederim.

Tez istatistiğinin analizinde ve gerekli düzeltmeler hususunda sabırla benimle ilgilenen sayın Adnan KARAIBRAHİMOĞLU'na teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	..ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENELBİLGİLER.....	3
2.1. Akut göğüs ağrısı ve ısrarcı ST- segment yükselmesi olan hastalar.....	3
2.2. Akut göğüs ağrılı, ancak ısrarcı ST-segment yükselmesi olmayan hastalar.....	3
2.3.Epidemiyoloji.....	4
2.4.Fizyopatoloji.....	6
2.5.Tanı.....	6
2.6.Tedavi.....	10
2.6.1.Anti iskemik ilaçlar.....	10
2.6.2.Antitrombotik ilaçlar.....	13
2.6.3.Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri.....	16
2.6.4.Aldesteron antagonistleri.....	16
3. MATERYAL VE METOD:	19
3.1. Hasta Alımı.....	19
3.2. Etik Kurul Kararı.....	19
3.3. İstatiksel analiz.....	20
4. BULGULAR.....	21
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
6.KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR

ADEI	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AKS	Akut koroner sendrom
ARB	Anjiyotensin II Reseptör Blokörü
ASA	Asetilsalisilikasit
BT	Bilgisayarlı tomografi
DM	Diyabetes mellitüs
EKG	Elektrokardiyografi
HL	Hiperlipidemi
İV	İntravenöz
KABGO	Koroner by-pas greft operasyonu
KAH	Koroner arter hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KDH	Kalp damar hastalıkları
KKH	Koroner kalp hastalığı
KMRG	Kradyak manyetik rezonans görüntüleme
MI	Miyokard enfarktüsü
MRA	Mineralokortikoid reseptor antagonisti
NSTEMI	ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü
PKG	Perkütan girişim
SoV	Sol ventrikül
STEMI	ST yükselmeli miyokard enfarktüsü

TABLolar

Tablo 1: Miyokart enfarktüsü sonrası (veya Kalp yetersizliğinde) hastalığın seyrini değiştiren ilaçların başlıca randomize çalışmalarda kullanılan kanıtı dayalı dozları

Tablo 2: MI türlerinin hasta bilgileri, morbiditeler ve bir yıllık takipteki ilaç kullanımlarının tanımlayıcı lleri

Tablo 3: İlaç kullanımlarının MI türü ayrıntısında cinsiyet dağılımları

Tablo 4: NSTEMI türü hastalarda yaş ve takip sürelerinin ilaç kullanma durumlarına göre tanımlayıcı lleri

Tablo 5: STEMI türü hastalarda yaş ve takip sürelerinin ilaç kullanma durumlarına göre tanımlayıcı lleri

Tablo 6: Taburculukta ve bir yıl sonra kullanılmaya devam edilen ilaçların oranları

Tablo 7: Beşli ilaç kullanımı ile morbiditeler arasındaki ilişki

Tablo 8: Beta bloker ve ADEİ hedef doz ve MI türü ve tedavileri arasındaki ilişki

Tablo 9: Beta bloker ve ADEİ ilaçlarının etkinlikleri ile morbiditeler arasındaki ilişki

ŞEKİLLER

Şekil 1: Akut koroner sendrom spektrumu

Şekil 2: MI türüne göre hasta yaşı ortalamaları

Şekil 3: MI türlerine göre hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 4: MI türlerine göre hastaların HT durumları

Şekil 5: STEMI türü hastalarda tedavi yöntemlerine göre yaş ortalaması

Şekil.6: STEMI türü hastalarda taburculukta kullanılan ACE inhibitörüne göre yaş ortalamaları

Şekil.7: STEMI türü hastalarda taburculukta kullanılan beşli ilaç durumuna göre yaş ortalaması

Şekil 8: STEMI türü hastalarda bir yıl sonrasında klopidogrel kullanma durumuna göre yaş ortalaması

Şekil 9: Taburculukta beşli ilaç kullanan hastaların KBY dağılımları

Şekil 10: Taburculukta beşli ilaç kullanan hastaların tedavi yöntemlerine göre dağılımı

- Şekil 11:** Bir yıl sonrasında beşli ilaç kullanan hastalarda HL dağılımı
- Şekil 12:** Bir yıl sonrasında beşli ilaç kullanan hastalarda kronik böbrek yetmezliği dağılımı
- Şekil 13:** Bir yıl sonrasında beşli ilaç kullanan hastalarda tedavi yöntemleri dağılımı
- Şekil 14:** STEMI türü hastalarda cinsiyetlere göre ADE inhibitörü etkinliği dağılımı
- Şekil 15:** NSTEMI türü hastalarda taburculukta beta bloker hedef doza göre yaş ortalaması
- Şekil 16:** ADE inhibitörü hedef doza göre hastalarda HT dağılımı
- Şekil 17:** ADE inhibitörü hedef doza göre hastalarda KBY dağılımı



ÖZET

ST- YÜKSELMELİ VE ST-YÜKSELMESİZ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ HASTALARININ TABURCULUK VE BİR YILLIK TAKİPDEKİ TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Hastanemizde tanı almış ve takip edilmiş ST- elevasyonlu ve ST-elevasyonsuz miyokard enfarktüsü hastalarının taburculuk reçeteleri ve 1 yıl sonraki kontrolde kullandığı ilaçları karşılaştırıp, ilaç- hasta uyumunu; MI türü, cinsiyet ve yaş grupları arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem: Geriye dönük olarak hastane elektronik kayıt sisteminden ST yükselmeli ve ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü tanılı 903 hasta tarandı. Epikrizlerden ve telefon vizitleri ile 413 hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların taburculuk ilaçları ve 1 yıl sonraki poliklinik kontrollerindeki ilaçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 413 hastanın %25'i (n=101) kadın, %75'i (n=312) erkekti. MI türü dağılımları %38,5 (n=159) oranında NSTEMI, %61,5 (n=254) oranında ise STEMI' idi. Hastalarda üç tip tedavi yöntemi uygulandı. Perkütan girişim (PKG) %80,4 (n=332) hastaya uygulandı. Medikal ve KABGO yöntemleri ile tedavi edilen hastaların sayısı birbirine yakındı (sırasıyla %9,9; n=41 ve %9,6 n= 40). Hastaların taburcu olduklarında yalnızca 2 (%0,5) hasta ASA almıyordu. Beta bloker kullananların oranı %94,4 (n=390), ADEİ/ARB kullananların oranı %86,7 (n=358). Statin kullananların oranı %97,1 (n=401), Klopidoğrel kullananların oranı %97,8'di (n=404). Taburculuğunda beşli ilaç (ASA, beta bloker, ADEİ/ARB, statin, klopidogrol) kullanan hastaların oranı ise %78,7 (n=325) idi. Bir yıl sonrasında ASA kullananların oranı %88,1'e (n=364), statin %66 (n=273), beta bloker %80,9 (n=334), ADEİ/ARB %69,7 (n=288), klopidogrel %81,3 (n=336) oranına düştü. Bir yıl sonra beşli ilaç kullanan hasta sayısı oranları ise oldukça düşüktü (%45). Taburculuk ve 1 yıl sonraki ilaç kullanım oranları farkı da anlamlıydı. Beta bloker hedef dozuna 68 hastada (%16,5) ve ADEİ/ARB hedef dozuna 74 (%17,9) hastada ulaşıldığı görüldü. STEMI türü hastalarda ADEİ/ARB inhibitörü hedef dozu ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulundu ($P=0,006$). Kadınlardaki hedef doz (%28,6) erkeklere göre (%12,7) daha yüksekti. Beta bloker hedef doza göre hastaların yaş ortalaması farkı anlamlıydı ($p=0,015$).

Sonuç: Bu çalışmada akut koroner sendromlu hastaların önemli bir oranında bir yıl sonunda tedavi uyumunun bozulduğu tespit edildi. Bir yıl sonra tedaviye uyum kadınlarda erkeklerden daha fazla, yaşla ters ilişkili tespit edildi. Bu hastalarda mortalite ve morbitideyi azaltmak için eğitici çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: akut koroner sendrom, tedavi, hedef doz

ABSTRACT

EVALUATION AND COMPARISON OF THE MEDICAL TREATMENTS OF ST ELEVATION MYOCARD INFARCTION AND NON- ST ELEVATION MYOCARD INFARCTION PATIENTS AT DISCHARGE AND END OF ONE YEAR

Aim: Our aim is comparing the discharge prescriptions and 1 year prescriptions of the patients diagnosed STEMI or NONSTEMI and followed up in our hospital. Also our aim is examining the drug adherence according to MI type, gender and age groups.

Method : Nine hundred and three non-stemi and stemi patients were retrospectively screened from our hospital's electronic record system. Of the 903 patients, data that belong to 413 of them were reached via phone visits and electronic records. Discharge prescriptions and drug treatments after one year from discharge were compared.

Findings: Twenty five percent (n = 101) of the total 413 patients enrolled in the study were female and 75% (n = 312) of them were male. STEMI patients were %61,5 (n=254) and NON-STEMI patients were %38,5 (n=159) of the study population. Patients underwent three types of treatment. Three hundred and thirty two patients (%80,4) underwent PCI. Number of patients treated with medical treatment and CABGO were close (%9,9; n=41 and %9,6 n=40 respectively). At discharge only 2 (%0.5) patients were not receiving ASA. At discharge, medical treatment percentages were as follows: b-bloker %94,4 (n=390), ACEI/ARB %86,7 (n=358), Statin %97,1 (n=401), clopidogrel %97,8 (n=404). Seventy eight percent of the patients (n=325) were using all of the five drugs(both asa, b-blocker, ACEI/ARB, statin and clopidogrel) at discharge. At the end of 1 year, ASA usage decreased to %88.1 (n=364), b-blocker usage decreased to %80,9 (n=334), statin usage decreased to %66 (n=273), clopidogrel usage decreased to %81,3 (n=336), ACEI/ARB usage decreased to %69,7 (n=288),. At the end of 1 year, the percentage of patients taking all five groups of drugs were very low.(%45). Drug adherence difference was statistically significant between discharge and at the end of 1 year. B-blocker target dose was achieved in 68 (%16,5) patients and ACEI/ARB target dose was achieved in 74 (%17,9) patients. Achieved ACEI/ARB target dose and gender were statistically significantly related in STEMI patients (p= 0,006), as percentages of target dose reached in women (%28,6) was more than men (%12,7). The mean age were different according to the achievement of b-blocker target dose (p=0,015)

Conclusion: in this study we found that drug adherence of a very big portion of acute coronary syndrome patients deteriorates at the end of 1 year. Drug adherence among women was more than men and the drug adherence was inversely associated with age at the end of one year after discharge. This group of patients should be educated for reducing mortality and morbidity

Keywords: Acute coronary syndrome, treatment, target dose

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) dünyada ve ülkemizde en önde gelen ölüm sebebidir. Avrupa'da 75 yaş altı ölümlerin kadınlarda %45, erkeklerde %38'den kardiyovasküler hastalıklar sorumludur (Perk 2012). Türkiye İstatistik Kurumu'nun ICD 10 ana tanı kodlarına göre yaptığı araştırmada dolaşım sistemi hastalıkları %39.9 ile (kadınlarda %44.4, erkeklerde %36.2) ölüm nedenleri arasında açık ara en üst sıradadır. İkinci sıradaki neoplazmalara bağlı ölüm oranı %21.1'dir (GÜLTEKİN 2014). TEKHARF çalışması 2007-2008 tarama verileri KAH'nin halkımızda 1990'dan beri yılda %6.4 hızında arttığını göstermektedir (Aydın 2013). KAH prevalansı 1990 yılına kıyasla 50 yaş üstü grupta %80 oranında artmıştır (Aydın 2013). 2015 yılında yaklaşık 20 milyon kişinin kalp krizi ve inme başta olmak üzere KDH nedeniyle öleceği öngörülmektedir.(Organization 2006, Organization 2009).

Koroner Kalp Hastalığının (KKH) risk etmenleri olan sigara kullanımı, fiziksel inaktivite, sağlıksız beslenme, artmış kan basıncı, kan glukozu ve lipidleri ile şişmanlığın önlenmesi birincil korumada önemlidir (Şimşek 2012). Birincil korumanın gerçekleştirilemediği durumda ortaya çıkan KKH'nin tedavisinin temel amacı ise yeni akut koroner olayların gelişmesinin önlenmesi, iskeminin kontrol altına alınması, yaşam kalitesi ve yaşam süresinin artırılmasıdır. KKH olduğu bilinen başka bir söyleyişle miyokard infarktüsü geçirmiş ya da koroner darlık saptanmış kişilerde yeni bir koroner olayın olmasını ya da ölümü önlemek amacıyla yapılan tedavilere ikincil koruma adı verilmektedir. İkincil korumada uygun diyet, fizik aktivite ve sigaranın bırakılması ile birlikte uygun ilaç tedavisinin yapılması önemlidir (Akgün 2002). Yapılan çalışmalarda KKH olan kişilerde beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), lipid düşürücü statinler gibi ilaçlarla pıhtılaşmayı önleyen aspirin gibi ilaçların hastalarda sağ kalımı artırdığı saptanmıştır (Smith 2011). Dolayısıyla KKH hastalarında tedavi rehberlerinde önerilen tedavilerin alınma düzeyleri ile ilgili bilgi önemlidir. Sınırlı sayıda data bu ilaçların kullanım başarısının düşük olduğunu göstermekte. AMI hastalarındaki taburculuk reçeteleri ve bu reçetelerin ihtivasi temel başarı ölçütü olarak alınmaktadır (Smith 2011). Kısıtlı sayıda veri göstermektedir ki bu reçeteler uygun şekilde yazılmakta fakat zamanla hastaların bu reçetelere uyumu azalmaktadır.(Butler 2002, Mitra 2002, Simpson 2003, Wei 2004). Akut MI sonrası hastaların %24'ü taburculuğun ilk haftasında ilaçlarının tamamını almamakta, 1/3'ü ise 1 ay içinde en az 1 ilacı bırakmakta (Grégoire 2002, Newby 2006).

Ülkemizde bu konuyla ilgili çalışmalar yetersizdir. Biz bu çalışmada artık sağlık hizmetlerine ulaşmanın oldukça kolay olduğu ülkemizde kendi merkezimizdeki AKS tanımlı hastaların kullandığı ilaç rejimlerini ve ilaç uyumluluklarını incelemeyi amaçladık.



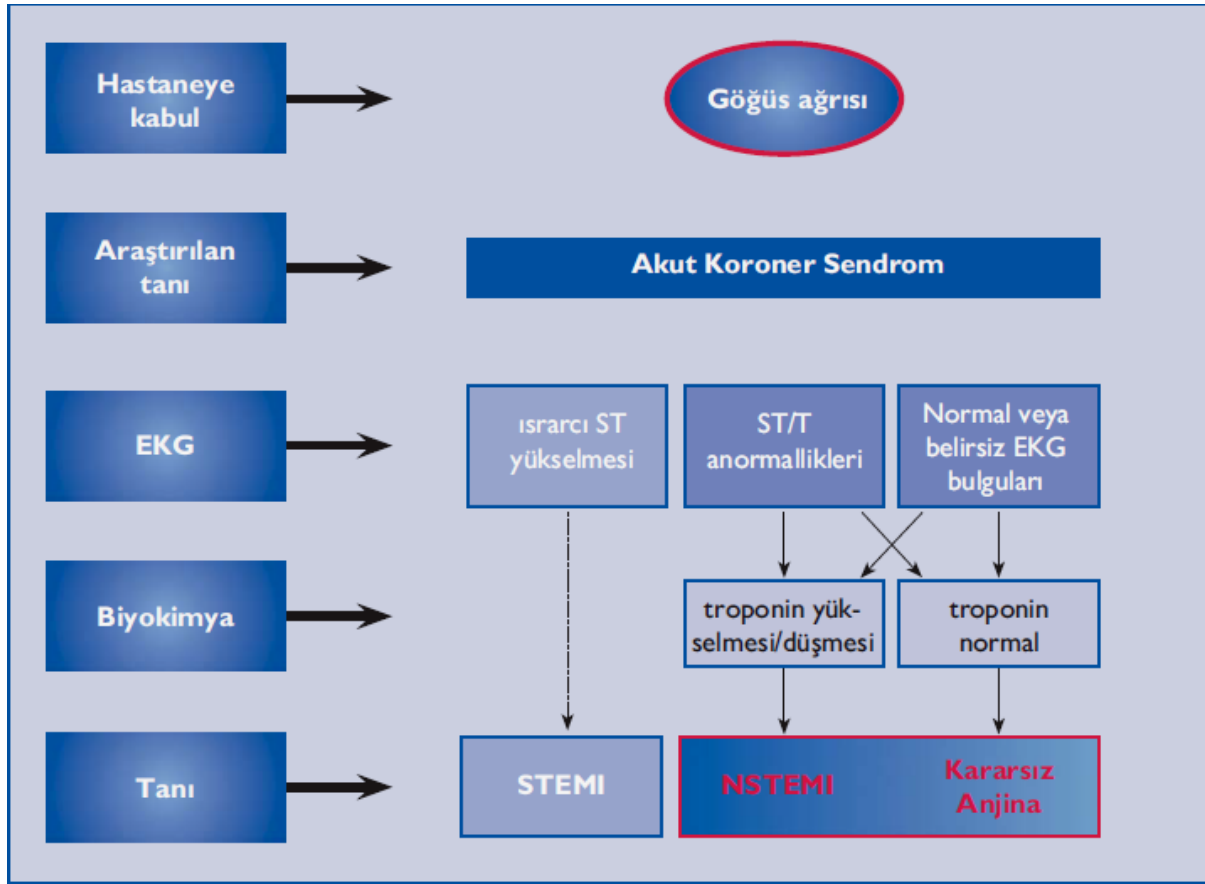
2.GENEL BİLGİLER

Akut koroner sendromlar (AKS) farklı klinik belirtileriyle çok yaygın görülen ortak bir fizyopatolojik temeli paylaşırlar. Patoloji, görüntülemeler ve biyolojik gözlemler farklı derecelerde örtüşen tromboz ve distal embolizasyonla birlikte ateroskleroz plağının yırtılması ve aşınmasının miyokardın yetersiz kanlanmasına neden olduğunu göstermiştir. İşte bu fizyopatolojik mekanizmalar AKS'deki klinik durumlardan çoğunun temelini oluşturmaktadır. Bu durum aterosklerotik hastalığın yaşamı tehdit edici formunu oluşturabilmesi nedeniyle, klinisyenin bireysel hastaya göre düzenlenmiş farmakolojik tedavi ve koroner revaskularizasyon stratejilerine ilişkin zamanında karar vermesine olanak tanımak amacıyla risk sınıflandırma ölçütleri geliştirilmiştir. Zincirleme tanı ve tedavi süreçlerini başlatan öncü belirti göğüs ağrısı olmasına rağmen hastaların sınıflandırılması elektrokardiyografiye (EKG) dayanmaktadır.

İki hasta kategorisine rastlanılabilir:

2.1. Akut göğüs ağrısı ve ısrarcı (>20 dk) ST- segment yükselmesi olan hastalar. Bu duruma ST-yükselmeli AKS (STEAKS) denmekte ve genellikle akut total koroner oklüzyonu yansıtmaktadır. Bu hastaların çoğunda eninde sonunda ST-yükseltili MI (STEMI) gelişecektir. Tedavide amaç birincil anjiyoplasti veya fibrinolitik tedaviyle hızlı, tam ve süregelen bir reperfüzyon sağlamaktır.

2.2. Akut göğüs ağrılı, ancak ısrarcı ST-segment yükselmesi olmayan hastalar. Bu hastalar daha çok ısrarcı veya geçici ST segment çökmesi veya negatif T dalgası, düz T dalgaları, yanıtıcı normalleşmiş T dalgaları veya tamamen normal EKG bulgularıyla başvururlar. Bu hastalarda ilk strateji iskemi ve semptomları hafifletmek, bir seri EKG ile hastayı takip etmek, miyokart nekrozu belirteçlerinin ölçümlerini tekrarlamaktan ibarettir. Başlangıçta troponinlerin ölçümüne dayanan NSTE-AKS tanısı, ST-yükselmez MI (NSTEMI) veya kararsız anjinada olduğu gibi daha fazla irdelenecektir . Bazı hastalarda eninde sonunda semptomların nedeni olarak koroner kalp hastalığı ekarte edilecektir.



Şekil.1 Akut koroner sendrom spektrumu

2.3.Epidemiyoloji

KAH dünyada ve ülkemizde en önde gelen ölüm sebebidir. Avrupa'da 75 yaş altı ölümlerin kadınlarda %45, erkeklerde %38'den kardiyovasküler hastalıklar sorumludur (Nichols 2013). Türkiye İstatistik Kurumu'nun ICD 10 ana tanı kodlarına göre yaptığı araştırmada dolaşım sistemi hastalıkları %39.9 ile (kadınlarda %44.4, erkeklerde%36.2) ölüm nedenleri arasında açık ara en üst sıradadır. İkinci sıradaki neoplazmalara bağlı ölüm oranı %21.1'dir (Bayrak 2010). TEKHARF çalışması 2007-2008 tarama verileri KAH'nin halkımızda 1990'dan beri yılda %6.4 hızında arttığını göstermektedir(Aydın 2013). KAH prevalansı 1990 yılına kıyasla 50 yaş üstü grupta %80 oranında artmıştır (Aydın 2013).

2009 yılı istatistiklerine göre ABD'de AKS tanısı ile taburcu edilen hasta sayısı 1.200.000 olup prevalans erkeklerde daha yüksek bulunmuştur.(Roger 2011), (Roe 2005) ST yükselmeli AKS oranı yonteme ve dahil edilenlerin yaş sınırına göre değişik veri kayıt sistemlerinde farklılıklar göstermektedir. NRMI-4 (National Registry of Myocardial Infarction) bu oran %29 iken GWTG (Get With The Guidelines) projesinde %32, GRACE

çalışmasında %38 bulunmuştur(Roe 2005),(LaBresh 2007),(Fox 2007). Buna karşın Euro Heart Survey-ACS de bu oran %48 ile tüm AKS'lerin yaklaşık yarısıdır (Mandelzweig 2006). ST yükselmeli AKS oranında yıllar içinde bir düşüş görülmektedir. Kaiser Permanente Northern California çalışmasında STEMI payının 1999-2008 yılları arasında %48.5'den %24'e gerilediği bildirilmiştir (Yeh 2010). Veriler AKS'nin yaş ve cinsiyete göre de farklılıklar içerdiğini göstermiştir. Erkeklerde STEMI daha sıkken kadınlarda NSTEMI'ler daha sıktır (Elsaesser 2004, Andreotti 2008). Buna karşın yaşlı erkeklerde de NSTEMI'ler STEMI'ye göre daha sık bulunmuştur (Arslanian-Engoren 2006).

Gelişen farmakolojik tedaviler ve reperfüzyon stratejilerini değerlendiren çok sayıda çalışma hem Avrupa hem Amerika'da kanıta dayalı ayrıntılı tedavi kılavuzlarının oluşturulmasını sağlamıştır. GRACE kayıtları tüm AKS yelpazesinde gerek farmakolojik gerekse girişimsel tedavi yaklaşımlarında uygulamada önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir (Fox 2010). Bu değişiklikler hastane içi ölüm, kardiyojenik şok ve NSTEMI'de yeni MI gelişimi oranlarında önemli düşüşler sağlamıştır. STEMI'de kanıta dayalı tedavi ve perkütan girişim oranları artmış bu da ölüm, kardiyojenik şok, kalp yetersizliği ve akciğer ödemi oranlarında istatistiki olarak anlamlı düşüslere neden olmuştur (Fox 2010). Kılavuzlara dayalı tedavinin kısa ve uzun dönem sonuçlara olumlu etkisi ve tekrar olay riskini azalttığı bilinmesine rağmen kılavuza dayalı tedavi uygulamaları hala istenilen düzeyde değildir. NSTEMI'lerin %25'inde kanıta dayalı tedavi uygulanmamaktadır (Fox 2010). Altmış beş bin hastayı kapsayan CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) çalışmasında kılavuzlara uyumun ancak %74 olduğu görülmüştür.(Peterson 2006).] Türkiye açısından bakıldığında her ne kadar eldeki veriler kısıtlı olsa da sorunun önemi ortadadır. AKS'lerin sadece akut tedavisi açısından değil ikincil korunma açısından da açık söz konusudur. EUROASPIRE III Türkiye kolu verileri kardiyovasküler korunma hedeflerinin gerisinde kaldığını göstermiştir.(Tokgözoğlu 2010).

Sonuç olarak, AKS'lerin kısa ve uzun dönem mortalite ve morbiditeleri yüksektir. İlk MI sonrası ilk bir yılda kadınlarda %23 erkeklerde %18 olan mortalite, 5 yılda kadınlarda %43 erkeklerde %33'e çıkmaktadır (Lloyd-Jones 2009).

2.4 Fizyopatoloji

AKS, aterosklerozun yaşamı tehdit edici belirtisini temsil eder. Genellikle yırtılmış veya aşınmış aterosklerotik koroner plak, akut trombozu tetikleyerek, vazokonstriksiyonla birlikte veya yalnız başına durumu ağırlaştırır, kan akımında ani ve kritik bir azalmaya neden olur. Karmaşık plak parçalanması sürecinde enflamasyonun önemli bir fizyopatolojik öge olduğu ortaya konmuştur. Nadiren, AKS ateroskleroz dışı bir nedene (örn: arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, doğuştan anomaliler, kokain kötüye kullanımı veya kalp kateterizasyonu gibi) bağlı olabilir. Mevcut tedavi stratejilerinin doğru biçimde kullanılması için kırılabilir plak, koroner tromboz, kırılabilir hasta, endotel işlev bozukluğu, hızlı seyirli ateroskleroz, ikincil NSTE-ACS mekanizmaları ve miyokart hasarı gibi kilit fizyopatolojik kavramların anlaşılması gerekir. ACS'nin habercisi olan lezyonlar genellikle anjiyografik değerlendirmede ince başlıklı fibroaterom, geniş bir plak, kısa bir lümen veya bu karakteristik özelliklerin kombinasyonu şeklinde hafif belirtilerdir (Stone 2011).

2.5.Tanı

Öncelikle miyokart enfarktüsünün tanısına yönelik bir çalışma yapılmalıdır. Bu, genellikle 20 dk. veya daha uzun süren, nitrogliserine yanıt vermeyen göğüs ağrısı öyküsüne dayanmaktadır. Önemli ipuçları KAH öyküsü, ağrının boyna, alt çeneye ve sol kola yayılmasıdır. Ağrı şiddetli olmayabilir. Bazı hastalar bulantı/kusma, nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı veya senkop gibi daha az tipik belirtilerle karşımıza çıkar. Bu hastalar daha geç başvurma eğilimlidir ve daha sıklıkla kadın, diyabetik veya yaşlı hastalardır ve tipik göğüs ağrısı ile başvuran hastalara göre, reperfüzyon tedavisi ve diğer kanıta dayalı tedavileri daha az sıklıkta almaktadırlar. Kayıtlar STEMI hastalarının %30'a kadarının tipik olmayan belirtilerle karşımıza çıktığını göstermektedir (Brieger 2004).

Bir 12 derivasyonlu elektrokardiyografiye (EKG), ilk tıbbi temas sırasında mümkün olan en kısa süre içinde elde edilmeli ve yorumlanmalıdır (Diercks 2006). Erken evrelerde bile, EKG seyrek olarak normal bulunur. Tipik olarak, akut miyokart enfarktüsünde, iki ilişkili derivasyonda J noktasında ölçülen ST-segment yükselmesi, 40 yaş altı erkeklerde ≥ 0.25 mV, 40 yaş üstü erkeklerde ≥ 0.2 mV veya kadınlarda V2-V3 derivasyonlarında ≥ 0.15 mV ve/veya diğer derivasyonlarda ≥ 0.1 mV [sol ventrikül (SoV) hipertrofisi veya sol dal bloğu (SoDB) yokken] bulunmalıdır (Thygesen 2007). İnferyor miyokart enfarktüsü hastalarında, eşlik eden sağ ventrikül enfarktüsünü tespit etmek için sağ göğüs

derivasyonların (V3R ve V4R) kaydedilmesi önerilir.(Lopez-Sendon 1985, Thygesen 2007). Benzer şekilde, V1-V3 derivasyonlarında ST-segment çökmesi, özellikle de terminal T dalga pozitifliği mevcutsa (ST-yükselmesi eşdeğeri) miyokart iskemisini akla getirir ve eşlik eden V7-V9 derivasyonlarındaki ≥ 0.1 mV ST yükselmesi ile doğrulanabilir (Thygesen 2007).

NSTE AKS'de pratik tanı yöntemi EKG'ye dayanarak (EKG'de ısrarcı ST yükselmesinin olmaması) diğer tanıların dışlanması şeklindedir. Biyolojik belirteçler (troponinler) NSTEMI ve kararsız anjınayı birbirlerinden daha iyi ayırt eder. Ayırıcı tanıları dışlamak veya değerlendirmeye dahil etmek için görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Tanı, bulgular ve risk sınıflandırması birbirleriyle yakından ilişkilidir.

Tanısal araçlar

Fizik muayene

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Kalp yetersizliği veya hemodinamik kararsızlık doktoru tanı ve tedaviyi hızlandırmaya teşvik etmelidir. Fizik muayenenin önemli bir hedefi de göğüs ağrısı, iskemiye bağlı olmayan kalp bozuklukları (örn. akciğer embolisi, aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapağı hastalıkları) veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalp dışı nedenleri örn: pnömotoraks, pnömoni, plevral efüzyonu dışlamaktır. Bu açıdan üst ve alt ekstremitelerden ölçülen kan basınçları arasında farklılıklar, düzensiz nabız, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonla ağrı ve karın içi kitleler NSTEMI-AKS dışı tanılara işaret eden fiziksel bulgulardır. Soluk deri, aşırı terleme ve tremor gibi diğer fiziksel bulgular anemi ve tirotoksikoz gibi durumu ağırlaştırıcı patolojileri gösterebilir.

Biyolojik belirteçler

Kardiyak troponinler tanıyı belirleme ve riski sınıflandırmada önemli bir rol oynamakta, NSTEMI ile kararsız anjinanın ayırımına olanak sağlamaktadır. Troponin kreatin kinaz (CK) veya izoenzimi CKMB ve miyogloblin gibi klasik kalp enzimlerine göre daha özgül ve duyarlı bir belirteçtir. Kardiyak troponin düzeylerinin yükselmesi miyokart hücre hasarını göstermektedir. Yırtılmış veya aşınmış bir plaktan kopan trombositlerden zengin trombüslerin distalde emboliler oluşturması sonucu NSTEMI-AKS gelişebilmektedir. O halde troponin aktif trombüs oluşumunu gösteren bir belirteç olabilir.(Okamoto 2004) Miyokart iskemisi ortamında (göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri veya yeni oluşmuş kalp duvarı hareket

anormallikleri) troponin düzeylerindeki artış miyokart enfarktüsünün göstergesidir (Thygesen 2008).

Miyokart enfarktüsü hastalarında ilk kez bulgular ortaya çıktıktan sonraki yaklaşık 4 saat içinde troponinler yükselir. Kontraktıl bileşenlerde proteoliz nedeniyle troponinler 2 hafta kadar yüksek düzeyde kalabilir. NSTEMI-AKS'de küçük çaplı troponin yükselmeleri genellikle 48-72 saat içinde kaybolmaktadır. Troponin T ile troponin I arasında önemli bir farklılık yoktur. Çalışma sonuçlarındaki farklılıklar değişik çalışmaya katılma kriterleri, örneklem kalıplarındaki değişkenlikler, farklı tanısal sınır değerleri olan analizlerin kullanılmasıyla açıklanmaktadır.

Klinik ortamda tanıyı dışlama (negatif öngördürücü değer) veya doğru tanı koydurma yetisi yüksek bir test çok büyük önem taşımaktadır. Miyokart enfarktüsü için kardiyak troponinin tanı koydurucu sınır değeri, üst referans sınırdaki kesinsizlik (değişkenlik katsayısı) oranı \leq % 10 olan bir analiz yöntemiyle ölçüldüğünde normal referans popülasyonunda 99. yüzdeleri aşan (üst referans sınırı) değerdir (Thygesen 2008). Bir kaç çalışmada bu sınır değerinin faydası kanıtlanmıştır (Keller 2009, Reichlin 2009). Eski kuşak troponin T ve I analizlerinin birçoğu kesinlik kriterlerini yerine getirememektedir.

Yakın zamanda kullanıma sunulmuş yüksek veya çok yüksek duyarlı analizlerin alt ölçüm sınırları 10-100 kat daha aşağı çekilmiş olup analiz kesinliği gerekliliklerini karşılamaktadırlar. Bu nedenle şimdilerde göğüs ağrısı olan kişilerde miyokart enfarktüsü tanısı daha sık ve daha erken dönemde konabilmektedir (Keller 2009, Reichlin 2009). Prospektif çalışmalar bu yeni analizlerin özellikle ağrının ortaya çıkışından sonraki erken dönemdeki üstünlüğünü göstermiştir (Keller 2009, Reichlin 2009). Hasta kabulde tek bir testin miyokart enfarktüsü için negatif öngördürücü değeri % 95'den yüksek olup en azından önceki analizlerde bir dizi ölçümle ancak sağlanan yüksek bir orandır. Sadece çok erken dönemdeki hasta gözden kaçabilmektedir. Hasta başvurusundan sonraki 3 saat içinde yapılan ikinci bir testle miyokart enfarktüsü için testin duyarlılığı % 100'e ulaşmaktadır (Giannitsis 2010, Weber 2011).

Görüntüleme

İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri

İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri içinde hızlı ve yaygın biçimde bulunabilirliği nedeniyle akut ortamda ekokardiyografi en önemli görüntüleme yöntemidir. KAH hastalarında sol ventrikül fonksiyonu en önemli prognostik değişken olup ekokardiyografiyle kolayca ve doğru biçimde değerlendirilebilir. Deneyimli ellerde iskemi sırasında geçici segmental hipokinezi veya akinezi saptanabilir. Ayrıca, ayırıcı tanılar arasında aort diseksiyonu, akciğer embolisi, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve perikart efüzyonu da tanımlanabilir (Cheitlin 2003). O halde acil servislerde veya göğüs ağrısı ünitelerinde rutin olarak ekokardiyografi olanağı bulunmalı ve her hastada kullanılmalıdır. AKS'den kuşkulandığı halde 12 derivasyonlu EKG'leri tanıya götürmeyen kardiyak biyolojik belirteçleri negatif sonuçlu hastalarda hasta o sırada göğüs ağrısı çekmiyorsa stres görüntüleme testi yapılabilir. Çeşitli çalışmalar stres ekokardiyografisini kullanmış stres ekokardiyogramlar normal olmasına rağmen yüksek oranda negatif öngördürücü değerler ve/veya mükemmel sonuçlar almıştır (Nucifora 2007). Kalbin manyetik rezonans görüntülemesi (KMRG) bir çekim seansında fonksiyonel durumu, perfüzyon ve nedbe dokusu varlığını hep birlikte değerlendirebilir. Ancak bu görüntüleme tekniği henüz yaygın biçimde kullanılmamaktadır. Çeşitli çalışmalar AKS'yi tespit veya dışlama açısından MRG'nin yararlı olduğunu göstermiştir (Kwong 2003). Ayrıca KMRG miyokart dokusunun canlılığını koruyup korumadığını ve miyokarditi de saptayabilmektedir.

Benzer şekilde nükleer miyokart perfüzyon görüntülemenin de yararlı olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bu hizmetlerden 24 saat yaygın biçimde yararlanılamamaktadır. EKG değişiklikleri, süregelen iskemi veya miyokart enfarktüsü kanıtı olmaksızın göğüs ağrısıyla gelen hastalar arasında önceliklerine göre sıralama yapmak için istirahatte çekilen miyokart sintigrafisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (Udelson 2002). Tetiklenebilir iskemi hakkında bilgi vermesi açısından bir stres-istirahat çalışmasının avantajları vardır.

Halen iskeminin belirlenmesi için birden fazla dedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı kullanılmamakla birlikte bu cihaz koroner atardamarların doğrudan görüntülenmesini sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalar tarama testleri normal olduğu halde yüksek negatif öngördürücü değerler ve/veya mükemmel sonuçlar bildirmişlerdir (Meijboom 2007, Rubinshtein 2007, Chang 2008, Hoffmann 2009, Hollander 2009). Buna göre yeterli uzmanlık

birikimiyle uygulanan BT anjiyografisi göğüs ağrısının AKS ve diğer nedenlerinin ayrımında yardımcı olabilir.

İnvaziv görüntüleme (koroner anjiyografi)

Koroner anjiyografi KAH'ın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından altın standart bir incelemedir. AKS'de sıklıkla var olan dinamik bileşeni dışlamak için koroner anjiyografinin koroner atardamar içine damar genişletici ilaçlar (nitratlar) vermeden önce ve sonra çekilmesi önerilir. Hemodinamik açıdan risk altında olan hastalar (örn: akciğer ödemi, hipotansiyon veya ağır yaşamı tehdit edici ritim düzensizlikleri) için koroner içi enjeksiyonların sayısını sınırlamak ve sol ventrikül anjiyografisi uygulamasından kaçınmak için aort içine balon yerleştirdikten sonra anjiyografik inceleme önerilebilir. Yüksek riskli hastalarla ayırıcı tanının kesin olmadığı hastalarda tanısal amaçlı acil anjiyografi çekilmelidir. Semptomları devam eden veya tanısal EKG değişiklikleri yokluğunda akut trombotik tıkanmaların (örn: sirkumfleks atardamar) tanımlanması açısından anjiyografi özellikle önem taşımaktadır.

2.6.Tedavi

2.6.1.Anti iskemik ilaçlar

Antiiskemik ilaçlar ya miyokardın oksijen talebini (kalp hızını, kan basıncını, ön yükü düşürerek veya miyokardın kasılma yetisini zayıflatarak) azaltmakta ya da (koroner vazodilatasyonu tetikleyerek) miyokarda giden oksijen miktarını artırmaktadır.

Beta blokerler

Beta blokerler rekabet yoluyla dolaşımdaki katekolaminlerin miyokart üzerine etkilerini engellemekte ve kalp hızını, kan basıncını ve kalbin kasılma yetisini azaltarak miyokardın oksijen tüketimini azaltmaktadır. STEMI ve kararlı anjina hastalarıyla yapılan erken dönem çalışmalardan beta blokerlerin yararlı etkilerine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir (Yusuf 1985, Yusuf 1988). İki çift-kör randomize çalışma kararsız anjinada plaseboyla beta blokerleri karşılaştırmıştır (Telford 1981, Lubsen 1987). Bir meta analiz beta bloker tedavisinin, hastalığın STEMI'ye ilerlemesine ilişkin görece riskinde %13 azalmaya neden olduğunu ileri sürmüştür (Yusuf 1988). Bu oldukça küçük çaplı çalışmalarda NSTE-AKS'den ölüm oranları üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmemiş olmasına rağmen selektif olmayan miyokart

enfarktüsü hastalarında beta blokerlerle yapılan daha geniş çaplı randomize çalışmaların verileri uyarlanabilir (Herlitz 1985). 2001 ile 2004 yılı arasında 509 ABD hastanesindeki NSTEMI/kararsız anjina hastalarının tedavisini takip eden CRUSADE kayıtlarında, doktorları tarafından akut beta blokaj tedavisi almak üzere seçilen hastaların hastanede ölüm oranları %34 oranında azalmıştı (Miller 2007).

Sistemik bir gözden geçirme, akut veya kuşku edilen miyokart enfarktüsü olgularında erken dönemde beta bloker kullanımının hastanede yatanların ölüm oranlarını düşürmede yararlı olduğuna ilişkin ikna edici kanıtlar bulamamış, mevcut kanıtların ilk 8 saat içinde AKS belirtileri gösteren hastalara beta bloker vermeyi desteklemediği sonucuna varmıştır (Brandler 2010). Bir çalışmada ise STEMI hastalarında akut dönemde verilen metoprololun etkileri değerlendirilmiştir (COMMIT Miyokart enfarktüsünde klopidogrel ve metoprolol çalışması). Bu çalışmada kontrol grubuna göre metoprolol grubunda metoprolol anlamlı derecede daha yüksek (% 5.0) kardiyojenik şok oranlarına neden olmuştur (Chen 2005). COMMIT çalışma verilerini dışlayan bir duyarlılık analizi hastane hastalarında mortalitenin toplu göreceli riskini beta bloker kullanımı lehine değiştirmiştir (Brandler 2010). Klavuzlar kontrendikasyonları olmayan tüm STEMI hastalarında hastanede yatarken beta blokerlerle oral tedavi düşünülmeli ve bu tedaviye daha sonra da devam edilmesini vurgulamaktadır.

Beta bloker kullanımının yeniden infarktüs geçirme riskini azalttığını gösteren kapsamlı kanıtlar bulunmaktadır (Fox 2004). ACC/ AHA AMI klavuzları beta bloker kullanmayanlarda kalp yetmezliği geliştiğini vurgulamaktadır. Taburculuk sonrası efor kalitesini artırmak için reçetelerde beta bloker oranlarında artış izlenmektedir. ACC/ AHA AMI klavuzları beta bloker kullanımını süresiz önermektedir. Sınırlı sayıda data bu ilaçların kullanım başarısının düşük olduğunu göstermektedir (Butler 2002, Mitra 2002, Simpson 2003, Wei 2004).

Nitratlar

Kararsız anjinada nitratların kullanılması geniş ölçüde fizyopatolojik düşünceler ve klinik deneyime dayanmaktadır. Nitratlar ve benzer ilaç sınıflarının tedavideki yararları periferik ve koroner dolaşım üzerine etkileriyle ilişkilidir. Başlıca tedavi edici etkisi de olasılıkla, miyokart ön yükü ve sol ventrikül diyastol sonu volümde azalmaya ve sonuçta miyokardın oksijen tüketiminde azalmaya yol açan venodilatör etkilerle ilişkilidir. Ayrıca, nitratlar hem

normal hem de aterosklerotik koroner atardamarları genişletmekte ve koroner kollateral kan akışını hızlandırmaktadır.

GRACE verileri kronik nitrat kullanımının STEMI'den, NSTE-AKS'ye doğru gidişle ve kalp nekroz belirteçlerinin daha düşük düzeyde salınımıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Ambrosio 2010). Hastaneye kabulü gerektiren NSTE-AKS hastalarında semptomların giderilmesi ve ST çökmesinin düzelmesi açısından intravenöz (i.v.) nitratlar dil altı nitratlardan daha etkilidir (Cotter 1998). Yan etkiler oluşmadıkça (kayda değer baş ağrısı ve hipotansiyon) semptomlar (anjina ya da nefes darlığı) geçene kadar doz arttırımı yapılır. Kronik nitrat tedavisinin kısıtlanması, hem uygulanan doza hem de tedavinin süresiyle ilişkili bir tolerans sorunudur. Aşırı vazodilatasyon ve kan basıncında kritik düzeyde düşüş riski nedeniyle fosfodiesteraz -5 inhibitörleri (sildenafil, vardenafil veya tadalafil) alanlara nitratlar verilmemelidir.

STEMI'de nitratların rutin kullanımının herhangi bir değeri olduğu gösterilememiştir ve bu nedenle önerilmemektedir. İntravenöz nitratlar, akut dönemde hipertansiyonu veya kalp yetersizliği olan hastalarda, hipotansiyon, sağ ventrikül enfarktüsü veya son 48 saat içinde fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü kullanımı olmaması koşuluyla, kullanılabilir. Akut ve stabil evrede, anginal belirtileri kontrol etmede nitratlar kıymetli ajanlar olarak kullanılmaya devam etmektedir.

Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri damar genişletici ilaçlardır. Ayrıca, bazı kalsiyum kanal blokerleri atriyoventriküler ileti ve kalp hızını doğrudan etkilemektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin farklı kimyasal yapıda farklı farmakolojik etkilere sahip üç alt sınıfı mevcuttur [dihidropiridinler (nifedipin gibi), benzodiyazepinler (diltiazem) ve feniletilaminler (verapamil gibi)]. Her bir alt sınıfa ait ilacın vazodilatasyona neden olma, miyokart kasılma yetisini azaltma ve atriyoventriküler iletiyi geciktirme dereceleri farklı farklıdır. Dihidropiridin içermeyen ilaçlar atriyoventriküler bloku tetikleyebilmektedir. Nifedipin ve amlodipin periferik atardamarlarda maksimal, diltiazem ise minimal vazodilatasyona neden olmaktadır. Alt sınıfların hepsi denk düzeyde koroner vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu nedenle vazospastik anjinada kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmektedir. Semptomların giderilmesinde diltiazem ve verapamil benzer etkinlik göstermekte ve beta blokerlere eşdeğer olduğu görülmektedir (Théroux 1985, Parodi 1986).

STEMI sürecinde erken dönemde kalsiyum antagonistlerinin kullanımını araştıran çalışmaların bir meta-analizinde zararlı olma yönünde bir eğilim gözlenmiştir (Yusuf 1991). Akut fazda profilaktik amaçlarla kalsiyum antagonistlerinin kullanımı ile ilgili hiçbir durum yoktur. Kronik dönemde, verapamil enfarktüs tekrarını ve ölümü önlemede faydalı olabilir (Infarction 1990). Bu nedenle, özellikle tıkaçıcı havayolu hastalığı gibi, beta blokerlerin kontrendike olduğu hastalarda, kalp yetersizliği yoksa, bozulmuş SoV işlevleri olan hastalarda dikkatli olmak kaydıyla, kalsiyum antagonistleri mantıklı bir seçenektir. Diğer taraftan, STEMI sonrası dihidropiridinlerin rutin kullanımı yarar sağlamamıştır ve yalnızca hipertansiyon ya da angina gibi belli endikasyonlarda reçete edilmelidir (Poole-Wilson 2004).

Diğer antianjinal ilaçlar

Bir potasyum kanal açıcısı olan nikorandil kararlı anjinalı hastalarda birincil bileşik son noktanın sıklığını azaltmış olmasına rağmen AKS hastalarında hiçbir zaman test edilmemiştir (Group 2002). İvabradin sinüs düğümünde birincil ritim düzenleyici (pacemaker) iletiyi seçicilikle engellediğinden beta blokerlerin kontrendike olduğu seçili hastalarda kullanılabilir (Borer 2006).

Ranolazin geç dönemde oluşan sodyum akışını engelleyerek antianjinal etkiler göstermektedir. MERLIN –TIMI 36 çalışmasında (ST-yükselmez Akut Koroner Sendromlarda Daha az İskemi için ranolazinin Metabolik Etkinliği) önemli kardiyovasküler olayları azaltmada etkili olmamasına rağmen yinelenen iskemi oranlarını düşürmüştür (Morrow 2007).

2.6.2. Antitrombotik ilaçlar

Aspirin

İkincil korunmada gösterilmiş faydaları göz önüne alındığında , aspirin STEMI olan tüm hastalarda süresiz olarak kullanılmalıdır (Baigent 2009). Aspirin dozu tartışmalıdır. Tedavinin ilk birkaç günü hakkında , büyük , randomize bir çalışma olan Tekrarlayan Olayları Azaltmak için Klopidoğrel ve Aspirin Optimal Doz Kullanımı - İskemik Sendromlarda Stratejileri Değerlendirmek Üzere Yedinci Organizasyon [the Clopidogrel and aspirin Optimal Dose usage to reduce recurrent events-Seventh organization to assess strategies in ischaemic

syndromes (CURRENT/OASIS 7)] çalışması, düşük dozlar (75-100 mg/gün) ile göreceli yüksek dozları (300-325 mg/gün) karşılaştırdığında zorlu klinik sonuçlarda bir fark göstermede başarısız olmuştur (Mehta 2010). Ancak, düşük dozlarla daha az gastrointestinal kanama görülmüştür. Uzun dönemde, genellikle düşük dozlar (70-100 mg) kullanılır.

Trombosit agregasyon verisi, diyabetik hastalarda hızlı trombosit devinimine bağlı olarak, trombosit inhibisyonunu sağlamak için daha yüksek veya daha sık aspirin dozları gerekebileceğini düşündürmüştü (Capodanno 2011, Henry 2011). Böyle bir stratejinin klinik yararını destekleyen kanıt yoktur. Aspirine aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalara desensitizasyon yapılabilir ve tedavi kesintisiz devam edebilir (Silberman 2005, Page 2007, Rossini 2008). Aspirini gerçekten tolere edemeyen hastalar uzun dönemli ikincil korunma için aspirin yerine klopidogrel (75 mg/gün) alabilir.(Committee 1996).

Klopidogrel

Tiklodipin AKS'de ilk olarak araştırılan tiyepiridin sınıfı ilaç olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle yerine klopidogrel geçmiştir. Çapraz reaksiyonlar mümkün olmasına rağmen klopidogrelle alerjik kişilerde bugün bile tiklodipin kullanılabilir. CURE (Kararsız Anjında Yinelenebilir Olayları Önlemek için Klopidogrel) Çalışmasında 60 yaş üstü, önceden KAH geçirmiş, kardiyak belirtileri yüksek veya EKG'de ST-segment yükselmesi olmayan NSTEMI-ACS hastalarında klopidogrel hidrojensülfatın 300 mg'lık yükleme dozu ardından aspirine ilaveten 9-12 ay günde 75 mg'lık idame dozu, aspirinle karşılaştırıldığında kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü veya inme olaylarının görülme sıklığını azaltmıştır (Yusuf 2001). Miyokart enfarktüsü riskinde önemli oranda azalma olmuş, kardiyovasküler mortalite ve inme oranlarında da azalma eğilimi görülmüştür. Hasta alt kümelerinin ve risk gruplarının hepsinde (yaşlılar, kardiyak biyobelirteçleri normal veya yükselmiş olanlarla PKG uygulananlar veya uygulanmayanlarda ST-segment sapmaları gösterenler, diyabet hastaları) sürekli olarak bu yararlılık gözlenmiştir. İlk 30 gün ve ardışık 11 ay boyunca bu yarar gözlenmiştir (Yusuf 2003). Klopidogrel kestikten sonra özellikle konservatif tedavi gören hastalarda olaylar yinelenebilir (Ho 2008). Ancak tedavinin 12 aydan uzun süreli devam etmesini destekleyen sağlam kanıtlar yoktur.

Prasugrel

Kimyasal yapısı klopidogrel'in aktif metabolitine benzeyen prasugrel aktif metabolitinin oluşması için iki metabolizma aşamasından geçmesi gerekmektedir (Mega 2010). Birinci metabolik aşama yalnızca plazma esterazlarına gerek duyarken, karaciğerdeki ikinci aşamaya CYP enzimleri aracılık etmektedir. Sonuçta, klopidogrel'e göre prasugrel daha hızlı ve sürekli bir trombosit inhibisyonu sağlamaktadır (Wiviott 2007). TRITON-TIMI-38 (Prasugrel ile trombosit inhibisyonunu optimal düzeye çıkararak tedavi sonuçlarında elde edilen iyileşmenin değerlendirilmesi-Miyokart enfarktüsünde tromboliz çalışması) çalışmasında daha önce klopidogrel kullanmamış koroner anjiyografiden sonra birincil PKG uygulanacak STEMI veya yakın zamanda geçirilmiş STEMI veya orta-yüksek derecede riskli NSTE-AKS hastalarında önce 60 mg'lık yükleme dozunda, daha sonra günde 10 mg dozda verilen prasugrel ile 300 mg yükleme ve 75 mg günlük dozlarda verilen klopidogrel karşılaştırılmıştır (Wiviott 2007). Bu çalışmaya konservatif tedavi gören NSTE-AKS hastaları dahil edilmemiştir. Yetmiş iki saat içinde iskemi semptomlarını geçirmiş, TIMI risk skoru ≥ 3 , ST segment deviasyonu ≥ 1 mm veya kardiyak biyobelirteçleri yükselmiş hastalar bu çalışmaya alınmıştır. NSTE-AKS kohortunda (10 074 hasta) PKG için uygun anatomiyi tespitle kateterizasyon laboratuvarından çıktıktan 1 saat sonrasına kadar çalışma ilacı verilebilmiştir. Klopidogrel ile tedavi edilen hastaların % 11,2'si ve prasugrel hastalarının % 9,3'ünde birincil bileşik son nokta (kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü veya inme) gerçekleşmiş ve esasen bunu miyokart enfarktüsü riskinde anlamlı düşüş sağlamıştır (Wiviott 2007).

Serebrovasküler olaylar geçirmiş hastalarda prasugrel'in zararlı olduğuna ilişkin net kanıtlar vardı. Ayrıca, 75 yaş üstü hastalarla düşük kilolularda (<60 kg) net olarak belirgin bir klinik yarar sağlanamamıştır. Diyabet hastalarında kanama riskinde artış olmaksızın daha büyük bir yarar sağlanmıştır. Böbrek bozukluğu olan (CrCl <60 ml/dk) veya olmayan (CrCl >60 mL/dk) hastalar arasında ilacın etkinliği açısından herhangi bir fark yoktu.

Tikagrelor

Tikagrelor yeni bir kimyasal yapıya sahip ilaç sınıfına ait, oral yolla alınan, geri dönüşlü olarak P2Y₁₂ inhibitörüne bağlanan plazma yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olan bir siklopentil triyazolopirimidin bileşiğidir. P2Y₁₂ inhibisyonunun düzeyi plazma tikagrelor düzeyi ve daha düşük oranda aktif metabolitiyle belirlenmektedir. Prasugrelle olduğu gibi

klopidogrelle karşılaştırıldığında etkisi daha çabuk ve tutarlı biçimde başlar. Ayrıca, etkisini daha hızlı gösterdiğinden trombosit fonksiyonunun normale dönmesi de daha hızlı olmaktadır .(Gurbel 2009). Tikagrelor, CYP3A inhibitörleri yoluyla metabolize edilen simvastatin gibi ilaçların düzeylerini yükseltmektedir. Buna karşın diltiazem gibi ılımlı etkili CYP3A inhibitörleri tikagrelor düzeylerinin yükselmesine ve etkisinin ortadan kalkma hızının yavaşlamasına neden olmaktadır.

PLATO (Trombosit inhibisyonu ve hasta sonuçları) çalışmasında orta-yüksek risk altında olan konservatif veya invaziv tedavi planlanmış NSTE-AKS hastaları veya birincil PKG planlanmış STEMI hastaları yükleme dozu 300 mg, günlük dozu 75 mg olan klopidogrel veya yükleme dozu 180 mg, günlük dozu günde iki kez 90 mg olan tikagrelöre randomize edilmiştir. Tedavi 12 ay kadar sürmüştür. Tikagrelor kullananlarda stent tromboz oranlarında azalma hastalığının daha erken döneminde görülmüştür (Cannon 2010). Miyokart enfarktüsü ve ölüm olaylarının azalması açısından en büyük yarar giderek artan oranda 12. aylarda görülmüş, olay oranı eğrileri 12. aylarda birbirlerinden uzaklaşmayı sürdürmüştür.(Wallentin 2009)

Tikagrelor olumsuz etkileri; Küçük çaplı veya KABG ile ilişkili olmayan önemli kanama oranlarında artış dışında tikagrelor ile oluşan olumsuz etkiler nefes darlığı, ventriküler duraksamaların sıklığında artış ve ürik asit düzeylerinde asemptomatik artışları içerir (Husted 2006, Cannon 2007, Wallentin 2009). Tikagrelorla tetiklenen nefes darlığı en büyük sıklıkla (% 15'e kadar) tedavinin ilk haftası içinde meydana gelmektedir. Nefes darlığı geçici olabildiği gibi tedavinin kesilmesine kadar devam edebilirse de nadiren tedavinin kesilmesine neden olacak derecede şiddetlenmektedir (Wallentin 2009, Storey 2010).

2.6.3. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin azalmış ejeksiyon fraksiyonu (\leq %40) olan veya erken dönemde kalp yetersizliği gelişen hastalarda kullanılması gerektiği kesin olarak kanıtlanmıştır. STEMI 'de erken ADE inhibisyonu çalışmalarının sistematik bir gözden geçirmesi, bu tedavinin güvenli, iyi tolere edilebilir olduğuna ve 30 günlük mortalitede küçük fakat anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir; yararlı etkinlerin çoğu ilk haftada gözlenmektedir (Collins 1995). ADE inhibitörlerini tüm hastalara mı, yoksa yalnızca yüksek riskli hastalara mı vermek gerektiği konusundaki düşünceler farklılık göstermektedir. ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalara anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)

verilmelidir (Sipahi 2010). Ateroskleroza olan tüm hastalarda ADE inhibitörlerinin kullanımı düşünülmelidir, fakat, nispeten hafif düzeyde yarar sağladıkları göz önüne alındığında normotansif, kalp yetersizliği olmayan veya SoV sistolik işlev bozukluğu ya da diyabeti olmayan hastalarda STEMI sonrası uzun dönem kullanımları elzem olarak düşünülmemelidir. İki çalışma, STEMI’de ADE inhibitörlerine alternatif olarak ARBleri değerlendirmiştir: Miyokart Enfarktüsünde Anjiyotensin II Antagonisti Losartan ile Optimal Tedavi [the Optimal Therapy In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL)] çalışmasında, losartan (50 mg) kaptopril (50 mg günde üç kez) ile karşılaştırıldığında üstünlük sağlamada olduğu kadar, aşağı olmadığını göstermede de başarısız olmuştur (Dickstein 2002). Bunun tersine, Akut Miyokart Enfarktüsünde Valsartan çalışması [the VALsartan In Acute myocardial iNfarc-tion Trial] tek başına valsartan (160 mg günde iki kez), tam doz kaptopril (50 mg günde üç kez) veya her ikisi (80 mg günde iki kez ve 50 mg günde üç kez) karşılaştırmıştır.(Pfeffer 2003) Mortalite her üç grupta benzer, fakat ilaç bırakma oranı kaptopril alan grupta daha sık bulunmuştur. Bu nedenle valsartan, çalışmada kullanılan dozlarda, kalp yetersizliği klinik bulguları gözlenen ve/veya ejeksiyon fraksiyonu \leq %40 olan hastalarda, özellikle ADE inhibitörlerini tolere edemeyenlerde, ADE inhibitörlerine bir alternatif sunmaktadır.

ADEİ, kontrendikasyon yoksa tüm hastalarda kılavuzların önerisiyle başlanmalıdır.

ADE inhibitör kullanımının yeniden infarktüs geçirme riskini azalttığını gösteren kapsamlı kanıtlar bulunmaktadır(Fox 2004).ACC/ AHA AMI klavuzları ADE inhibitörü kullanmayanlarda kalp yetmezliği geliştiğini vurgulamaktadır. Taburculuk sonrası efor kalitesini artırmak için reçetelerde ADE inhibitörü, ACC/ AHA AMI klavuzları kullanımını süresiz önermekte. Sınırlı sayıda data bu ilaçların kullanım başarısının düşük olduğunu göstermekte (Fox 2004).

2.6.4.Aldosteron antagonistleri

Eplerenon AMI Sonrası Kalp Yetersizliği Etkinlik ve Sağ kalım çalışmasında [The Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and SURvival Study (EPHESUS)] STEMI sonrası SoV işlev bozukluğu (ejeksiyon fraksiyonu \leq %40) ve kalp yetersizliği veya diyabet olan 6642 hasta, seçici aldosteron blokeri olan eplerenon veya plaseboya randomize edilmiştir (Pitt 2003). Ortalama 16 aylık izlem sonrasında, toplam mortalitede %15 oranında bir göreceli azalma ve ölüm ile kardiyovasküler olaylar nedeniyle hospitalizasyondan oluşan birleşik

sonlanım noktasında %13 azalma sağlanmıştır. Ciddi hiperkalemi epleronon alan grupta daha sıktır. Sonuçlar STEMI sonrası ejeksiyon fraksiyonu \leq %40 ve kalp yetersizliği ya da diyabet olan hastalarda kreatinin konsantrasyonunun erkeklerde <221 mmol/L (2,5 mg/dL) ve kadınlarda <177 mmol/L (2,0 mg/dL) ve potasyum $<5,0$ mEq/L olması şartıyla aldosteron blokajının düşünölebileceğini desteklemektedir. Serum potasyumunun rutin izlemi gerekmektedir.

Akut koroner sendrom sonrası beta bloker ,ADEİ/ARB, aldesteron antagonisti gibi ilaçların sekonder korumdaki hedef dozları Tablo 1’ de verilmiştir.

Tablo.1. Miyokart enfarktüsü sonrası (veya Kalp yetersizliğinde) hastalığın seyrini değiştiren ilaçların başlıca randomize çalışmalarda kullanılan kanıta dayalı dozları

	Başlangıç dozu (mg)	Hedef dozu (mg) fraksiyonu
ACE İNHİBİTÖRLERİ		
Kaptopril	6,25 t.i.d	50 t.i.d
Enalapril	2,5 b.i.d	10-20 b.i.d
Lisinopril	2.5-5.0 o.d	20-35 o.d
Ramipril	2.5 o.d	5 b.i.d
Trandalopril	0.5 o.d	4 o.d
BETA BLOKERLER		
Bisoprolol	1.25 o.d	10 o.d
Karvedilol	3.125 b.i.d	25-50 b.i.d
Metoprolol süksinat	12.5/25 o.d	200 o.d
Nebivolol	1.25 o.d	10 o.d
ARB		
Kandesartan	4 ya da 8 o.d	32 o.d
Valsartan	40 b.i.d	160 b.i.d
Losartan	50 o.d	150 o.d
MRA		
Eplerenon	25 o.d	50 o.d
Spirinolakton	25 o.d	25-50 o.d

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta alımı

Çalışmaya 2011-2015 yılları arasında, 18-100 yaş arasında, STEMI ve NSTEMI tanılı ve Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde yatmış olan hastalar dahil edildi. 1 yıllık takibe gelmeyenler, kayıtlarına ulaşılamayanlar, sonradan MI tanısından uzaklaşıp miyoperikardit vb. tanı alanlar, 18-100 yaş sınırlarında olmayanlar ve k vitamini antagonisti ve yeni kuşak oral antikoagulan kullananlar dışlandı.

Geriye dönük olarak HBYS'den 903 hasta tarandı epikrizlerden ve telefon vizitleri ile 413 hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların taburculuk ilaçları ve 1 yıl sonraki poliklinik kontrollerindeki ilaçları karşılaştırıldı. Kontrollere gelmeyenlere telefon vizitleri yapıldı. Çalışmanın değişkenleri yaş, cinsiyet, tanı, KKH öyküsü varlığı, risk etmenleri (hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL), sigara kullanımı, aile öyküsü, kronik böbrek yetmezliği (KBY)) varlığı, başvuru sırasında, primer anjiyoplasti (başarılı revaskülarizasyon yapılanlar dahil edildi), medikal tedavi uygulanma durumu, by - pass cerrahisi varlığı ve çıkışta reçete edilen ilaçlar ve yaklaşık 12 ay sonraki kullandığı ilaçlar ve etkinlik düzeyleriydi.

Çalışmamız, retrospektif kesitsel düzende tasarlanmış ve Meram Tıp Fakültesi kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde yatan STEMI ve NSTEMI tanısı alan toplam 413 hastadan alınan bilgiler ile hazırlanmıştır. Veriler, hastaların dosya bilgileri ve çeşitli ilaç kullanım bilgilerinden yararlanılarak toplanmıştır. Hastaların güç (power) analizi yapılarak örneklem kümesi belirleme çalışması yapılamamış, belirlenen süre içerisinde tespit edilen hastaların tamamı çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların taburculuklarındaki ilaç kullanım bilgisi ile bir yıl sonraki ilaç kullanım bilgileri sorularak değişimler ile MI türü, cinsiyet ve yaş arasındaki ilişkiler ortaya çıkarmaya çalışılmıştır.

3.2. Etik kurul kararı

Tez çalışmamız NEÜ Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18/09/2015 tarih ve 2015/322 sayılı onayı alınarak yapıldı.

3.3. İstatiksel analiz

Çalışmanın tüm analizleri SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri kategorik durumda frekans ve yüzde oranları; sayısal durumda ise ortalama±ss (ortanca, min, maks) şeklinde tablolar kullanılarak sunuldu. Tüm kesikli ve sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov test yöntemi ile analiz edildi. Hastalara ait iki ana grup belirlendiğinden grup karşılaştırmaları normal dağılıma uygun olan durumlarda Student t-testi, normal dağılmayan değişkenler için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amacıyla Monte Carlo düzeltilmeli Ki-Kare analizi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlere ait kategorik değişkenler arasındaki değişimin anlamlı olup olmadığını belirlemek amacıyla çapraz tablolar hazırlanarak McNemar test istatistiği hesaplandı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve büyüklüğünün tespit edilmesi için Pearson Korelasyon, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman's Rho Korelasyon analizleri yapıldı. Farklılığı anlamlı bulunan veya ilişki oranı anlamlı bulunan sonuçlar, ilgili grafikler (sütun, saçılım grafikleri) ile görselleştirildi. Çalışmanın tamamında tip-I hata düzeyi %5 alınarak $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

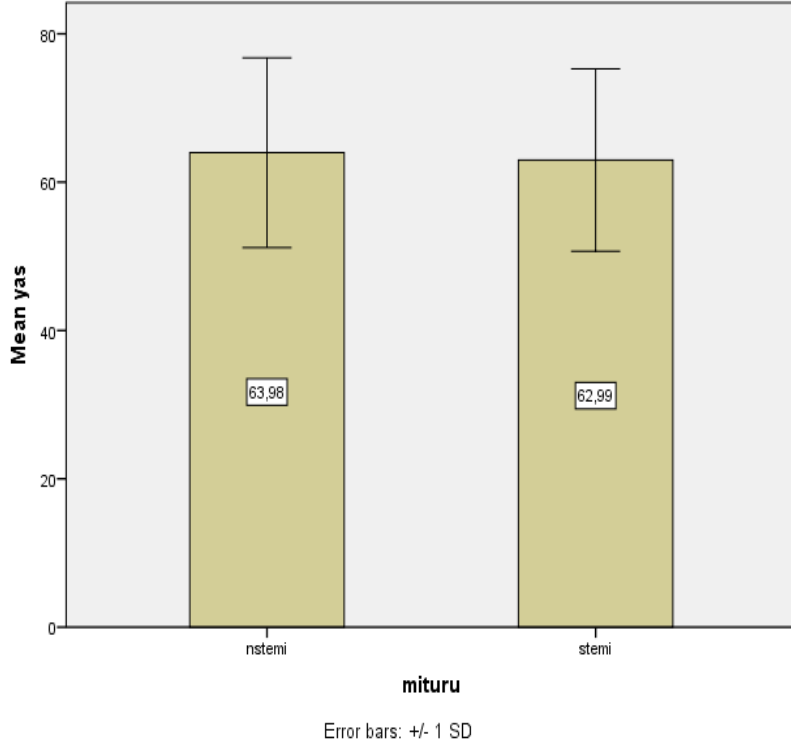
4.BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 413 hastanın %25'i (n=101) kadın, %75'i (n=312) erkekti. Çalışmamızın ana konusu olan MI türü dağılımları ise %38,5 (n=159) oranında NSTEMI, %61,5 (n=254) oranında ise STEMI' idi. Hastalarda üç tip tedavi yöntemi uygulandı. En yüksek oranda (%80,4; n=332) PKG uygulandı. Medikal ve KABGO yöntemleri ile tedavi edilen hastaların sayısı birbirine yakındı (sırasıyla %9,9; n=41 ve %9,6 n= 40).

Hastaların taburcu olduklarında kullandıkları ilaçların bilgisi alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar değerlendirildiğinde; yalnızca 2 (%0,5) hasta ASA almıyordu. Beta bloker kullananların oranı %94,4 (n=390) idi. ADEİ/ARB kullananların oranı ise biraz daha düşüktü (%86,7; n=358). Statin kullananların oranı oldukça yüksekti (%97,1; n=401). Klopidegrel (Tikagrelor ve prasugrel kullananlar dahil) kullananların sayısı statin kullananlar ile benzerdi (%97,8; n=404). Taburculuğunda beşli ilaç (ASA, beta bloker, ADEİ/ARB, statin, klopidegrol) kullanan hastaların oranı ise %78,7 (n=325) idi. Bir yıl sonrasında ASA kullanmaya devam edenlerin oranı %88,1'e (n=364) düşmüştü. Statin kullanmaya devam edenlerin oranı ise daha ciddi bir düşüş göstermişti (%66; n=273). Bir yıl sonrasında hala beta bloker kullanmaya devam edenlerin oranı çok belirgin olmamakla birlikte %80,9'a (n=334) düştü. ADEİ/ARB kullanmaya devam edenlerin oranı %69,7' e (n=288) düşmüştü. Klopidegrol kullanmaya devam edenlerin oranı ciddi olarak düşmüştü (%81,3;n=336). En fazla azalma beşli ilaç kullanımında meydana gelmiştir. Bir yıl sonra beşli ilaç kullanan hasta sayısı %45' e (n=186) düştü. Hastaların sahip olduğu morbiditeler incelendiğinde yarıya yakınında (%48,2; n=199) HT olduğu görüldü. Yaklaşık üçte birinde KAH (%31; n=128) vardı. HL ve DM olan hastaların oranı da yaklaşık üçte bir kadardı (%30; n=124 ve %28,3; n=117 sırasıyla). KBY olan hasta oranı fazla değildi (%11,1; n=46). 40 hastanın (%9,7) aile öyküsünde MI vardı. Hastalarımızda sigara kullanma oranı %28,9 (n=119)'du.

MI türlerinin demografik özellikler, morbiditeler ve ilaç kullanımına göre karşılaştırmaları için analizler yapıldı. Hastaların yaş ve takip süreleri sayısal değerler aldığından ve normal dağılım göstermediğinden (K-S testi; $p>0,05$) grup karşılaştırmaları için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile yapıldı (şekil 2). NSTEMI hastalarının yaş ortalaması (64) STEMI hastalarından bir yıl daha büyüktü, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,341$). Hastaların takip süresi ortalamaları da birbirine çok yakındı ve aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,447$). Kategorik değerler alan diğer değişkenler ile MI türleri arasındaki ilişkinin tespiti için ki-kare analiz yöntemi kullanıldı. Sadece cinsiyet ve hipertansiyon hastası olup olmamaları ile MI türü arasında anlamlı ilişki

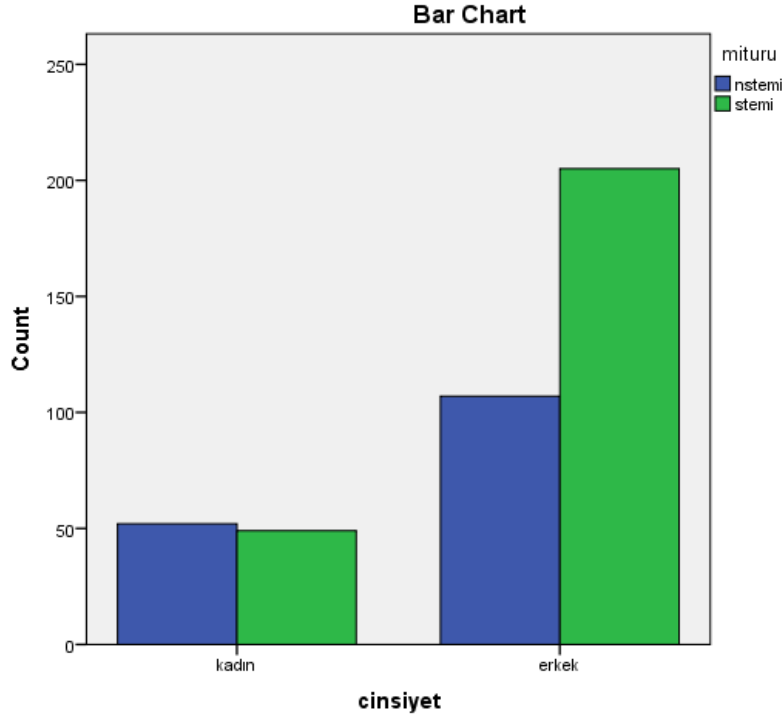
bulundu. NSTEMI türü hastalarda kadınların oranı (%32,7) daha yüksek, STEMI hastalarında ise erkeklerin oranı (%80,7) daha yüksekti ($p=0,002$), (şekil 3). NSTEMI hastalarında HT olanların oranı (%59,1) daha yüksekti ($p<0,001$), (şekil 4). Hastaların taburcu olduklarında kullandıkları ilaçlar ve bir yıl geçtikten sonraki takiplerinde kullandıkları ilaçların oranları ile MI türleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ayrıca diğer morbiditeler ile de anlamlı ilişki bulunmazken genellikle NSTEMI hastalarında komorbidite oranlarının biraz daha yüksek olduğu izlendi (Tablo.2).



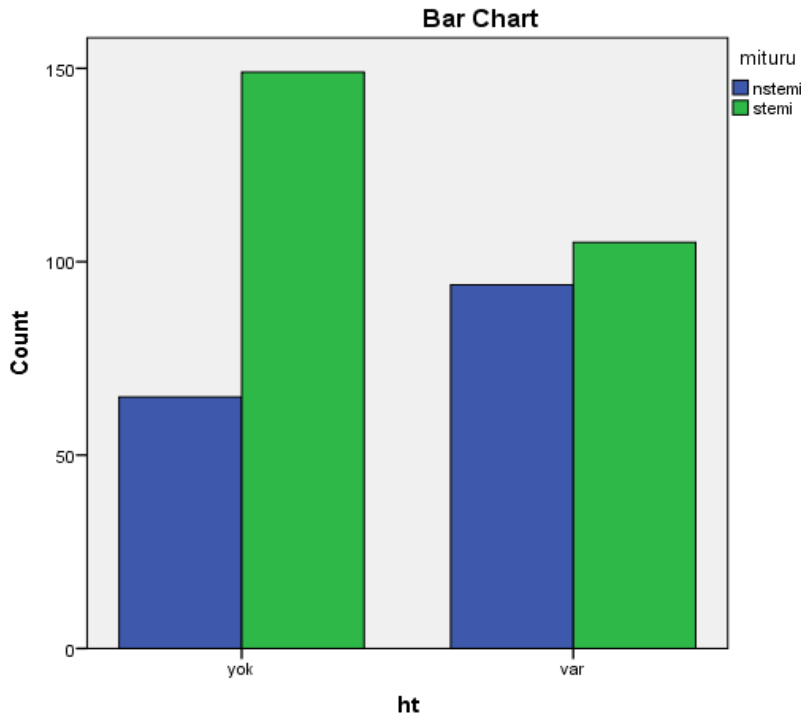
Şekil.2 MI türüne göre hasta yaşı ortalamaları

Tablo.2 MI türlerinin hasta bilgileri, morbiditeler ve bir yıllık takipteki ilaç kullanımlarının tanımlayıcı ölçüleri

		MI Türü		
		NSTEMI (n=159)	STEMI(n=254)	p
Değişkenler				
Yaş	Ortalama±ss	63,98±12,79	62,99±12,29	0,341
	Ortanca, min, maks	63; 30; 90	62,50; 29; 94	
Takip süresi	Ortalama±ss	12,38±0,99	12,46±1,03	0,447
	Ortanca, min, maks	12; 9; 15	12; 10; 16	
Cinsiyet	Erkek (%)	107 (%67,3)	205 (%80,7)	0,002*
	Kadın (%)	52 (%32,7)	49 (%19,3)	
	Aile öyküsü	19 (11,9)	21 (%8,3)	0,219
Morbiditeler	Hipertansiyon	94 (%59,1)	105 (%41,3)	<0,001*
	KAH	55 (%34,6)	73 (%28,7)	0,211
	Hiperlipidemi	48 (%30,2)	76 (%29,9)	0,954
	DM	52 (%32,7)	65 (%25,6)	0,119
	Sigara	47 (%29,6)	72 (%28,5)	0,810
	KBY	15 (%9,4)	31 (%12,2)	0,384
Tedavi	Medikal	27 (%17)	14 (%5,5)	
	PKG	111 (%69,8)	221 (%87)	0,200
	KABGO	21 (%13,2)	19 (%7,5)	
İlaç	ASA taburcu	157 (%98,7)	254 (%100)	0,074
	Beta bloker taburcu	147 (%92,5)	243 (%95,7)	0,166
	ADEİ/ARB.	136 (%85,5)	222 (%87,4)	0,587
	Statin taburcu	154 (%96,9)	247 (%97,2)	0,819
	Klopidogrel	153 (%96,2)	251 (%98,8)	0,079
	Beşli ilaç taburcu	118 (%74,2)	207 (%81,5)	0,079
	ASA bir yıl	138 (%86,8)	226 (%89)	0,505
	Statin bir yıl	100 (%63,3)	172 (%67,7)	0,357
	Beta bloker bir yıl	131 (%82,4)	203 (%79,9)	0,535
	ADEİ/ARB. bir yıl	116 (%73)	172 (%67,7)	0,260
	Klopidogrel bir yıl	131 (%82,4)	203 (%80,6)	0,643
	Beşli ilaç bir yıl	73 (%45,9)	113 (%44,5)	0,777



Şekil.3 MI türlerine göre hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil.4 MI türlerine göre hastaların HT durumları

Hastaların taburcu olduklarında ve bir yıl geçtikten sonra kullanmaya devam ettikleri ilaçların bilgisi ile cinsiyet arasındaki ilişkiler ki-kare analizi ile test edildi. Sonuçlar da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte MI türlerine göre analiz yapıldığında bir yıl sonraki beşli ilaç kullanımında cinsiyetler arası oranlar da anlamlı fark yoktu (Tablo.3).



Tablo.3 İlaç kullanımlarının MI türü ayrıştırısında cinsiyet dağılımları

NSTEMI	Cinsiyet			
	Kadın (n=52)	Erkek (n=107)	p	
ASA taburcu	51 (%98,1)	106 (%99,1)	0,601	
Beta bloker taburcu	49 (%94,2)	98 (%91,6)	0,555	
ADEİ/ARB. taburcu	43 (%82,7)	93 (%86,9)	0,479	
Statin taburcu	50 (%96,2)	104 (%97,2)	0,725	
Klopidogrel taburcu	50 (%96,2)	103 (%96,3)	0,973	
Beşli ilaç taburcu	38 (%73,1)	80 (%74,8)	0,820	
ASA bir yıl	45 (%86,5)	93 (%86,9)	0,948	
Beta bloker bir yıl	44 (%84,6)	87 (%81,3)	0,609	
ADEİ/ARB bir yıl	36 (%69,2)	80 (%74,8)	0,462	
Statin bir yıl	33 (%64,7)	67 (%62,6)	0,800	
Klopidogrel bir yıl	43 (%82,7)	88 (%82,2)	0,945	
Beşli ilaç bir yıl	23 (%44,2)	50 (%46,7)	0,768	
Tedavi	Medikal	12 (%23,1)	15 (%14)	0,214
	PKG	34 (%65,4)	77 (%72)	
	KABGO	6 (11,5)	15 (%14)	
STEMI	(n=49)	(n=205)		
ASA taburcu	49 (%100)	205 (%100)	---	
Beta bloker taburcu	48 (%98)	195 (%95,1)	0,382	
ADEİ/ARB . taburcu	45 (%91,8)	177(%86,3)	0,299	
Statin taburcu	48 (%98)	199 (%97,1)	0,734	
Klopidogrel taburcu	49 (%100)	202 (%98,5)	0,395	
Beşli ilaç taburcu	43 (%87,8)	164 (%80)	0,210	
ASA bir yıl	43 (%87,8)	183 (%89,3)	0,762	
Beta bloker bir yıl	40 (%81,6)	163 (%79,5)	0,740	
ADEİ/ARB bir yıl	37 (%75,5)	135 (%65,9)	0,195	
Statin bir yıl	31 (%63,3)	141 (%68,8)	0,459	
Klopidogrel bir yıl	39 (%79,6)	164 (%80,8)	0,850	
Beşli ilaç bir yıl	22 (%44,9)	91 (%44,4)	0,949	
Tedavi	Medikal	4 (%8,2)	10 (%4,9)	0,988
	PKG	40 (%81,6)	181 (%88,3)	
	KABGO	5 (%10,2)	14 (%6,8)	

NSTEMI hastalarında tedavi türlerine göre yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ancak medikal tedavide yaş medyanı 66, PKG türünde 63 ve KABGO yönteminde ise 60 idi. Tablo 4’te NSTEMI grubunda ilaç kullanan hastalarda yaş ile takip süreleri arasındaki ilişki gösterilmiştir

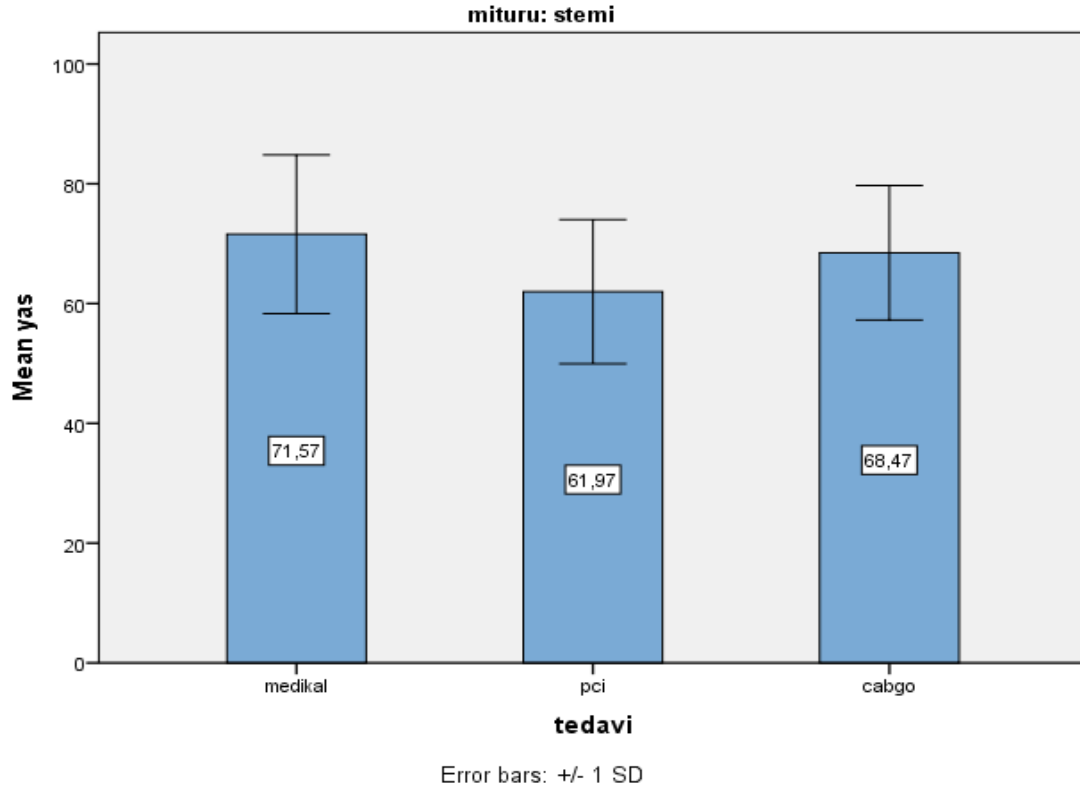
STEMI grubunda PKG yöntemi kullanılarak tedavi edilen hastaların yaş ortalaması diğer yöntemlere kıyasla önemli ölçüde düşük bulundu. En yüksek yaş ortalaması grubu medikal tedavi grubunda tespit edildi (Şekil.6-8). Ayrıca PKG grubunda ilaç kullanım oranları diğer tedavi gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,003$). Bu grubun da taburculukta ADEİ/ARB kullanan-kullanmayan, taburculukta beşli ilaç kullanan-kullanmayan ve bir yıl sonra klopidogrel kullanan-kullanmayan hastalar arasındaki yaş ortalamaları anlamlı olarak farklıydı (62;62;62 ve $p=0.001$, $P=0.002$, $p=0.017$ sırasıyla). Tablo 5’te STEMI grubunda ilaç kullanan hastalarda yaş ile takip süreleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo.4 NSTEMI türü hastalarda yaş ve takip sürelerinin ilaç kullanma durumlarına göre tanımlayıcı ölçüleri

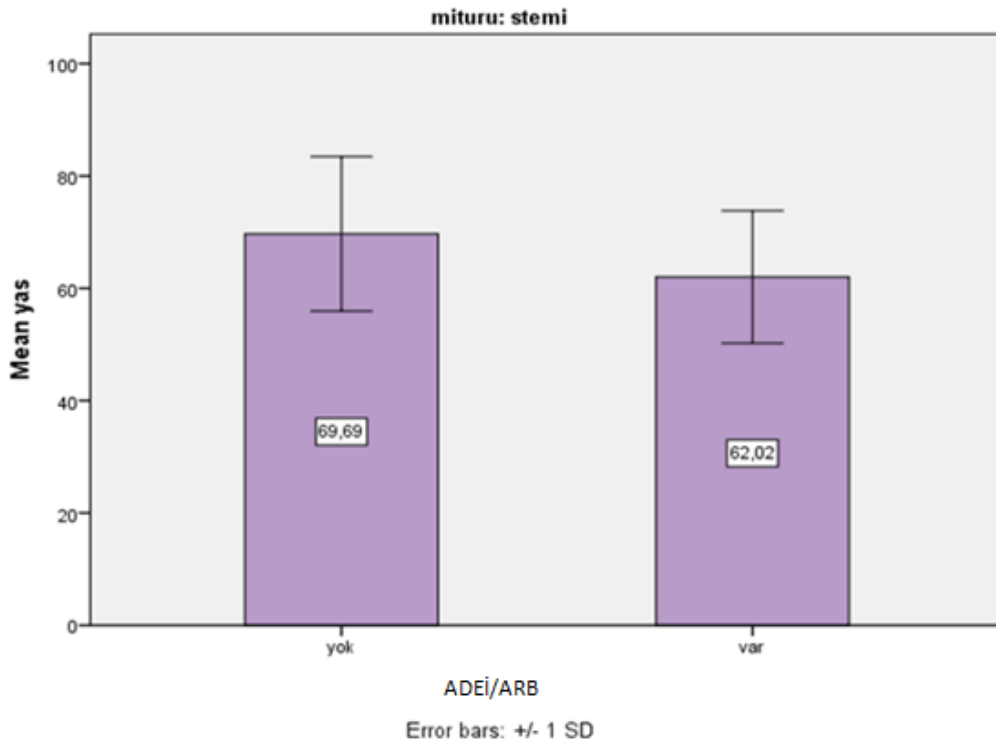
NSTEMI				
	Yaş		Takip süresi	
	Ortalama±ss	<i>p</i>	Ortalama±ss	<i>P</i>
Tedavi				
Medikal	66±14	<i>0,598</i>	13±0,97 (12;11;15)	<i>0,255</i>
PKG	64±13		12±1,03 (12;9;15)	
KABGO	63±13,		12±0,81 (12;11;14)	
ASA taburcu	64±13	<i>0,301</i>	12±1,00 (12;9;15)	<i>0,583</i>
Beta-bloker taburcu	64±13	<i>0,477</i>	12±1,02 (12;9;15)	<i>0,871</i>
ADEİ/ARB taburcu	64±13	<i>0,576</i>	12±1,03 (12;9;15)	<i>0,824</i>
Statin taburcu	68±16	<i>0,518</i>	12±0,98 (12;9;15)	<i>0,021*</i>
Klopidogrel taburcu	64±13	<i>0,100</i>	12±0,99 (12;9;15)	<i>0,239</i>
Beşli ilaç taburcu	64±13	<i>0,762</i>	12±1,03 (12;9;15)	<i>0,227</i>
ASA bir yıl	64±13	<i>0,218</i>	12±0,99 (12;10;15)	<i>0,082</i>
Beta bloker bir yıl	63±12	<i>0,427</i>	12±0,96 (12;10;15)	<i>0,716</i>
ADEİ/ARB bir yıl	64±13	<i>0,883</i>	12±0,98 (12;10;15)	<i>0,061</i>
Statin bir yıl	62±13,	<i>0,050</i>	12±1,06 (12;10;15)	<i>0,964</i>
Klopidogrel bir yıl	64±13	<i>0,958</i>	12±0,98 (12;10;15)	<i>1,000</i>
Beşli ilaç bir yıl	62±13	<i>0,181</i>	12±1,02 (12;10;15)	<i>0,125</i>

Tablo.5 STEMI türü hastalarda yaş ve takip sürelerinin ilaç kullanma durumlarına göre tanımlayıcı ölçüleri

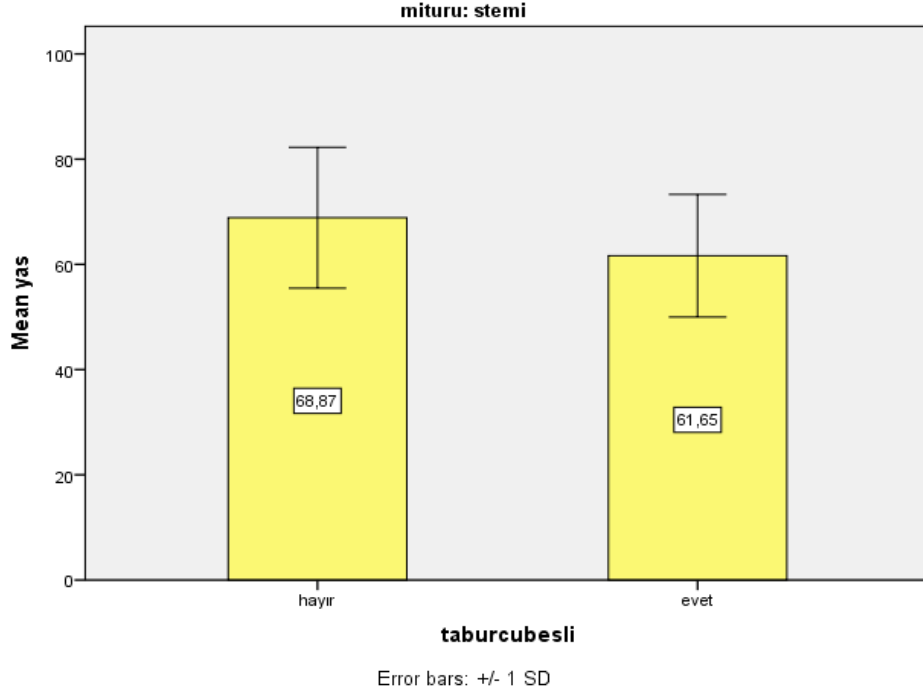
	Yaş		Takip süresi	
	Ortalama±ss	<i>p</i>	Ortalama±ss	<i>p</i>
Tedavi				
Medikal	72±13 (73;46;91)	0,003*	12±0,84	0,872
PKG	62±12 (62;29;94)		12±1,06	
KABGO	68±11 (71;47;85)		12±0,90	
ASA taburcu	63±12 (62,50;29;94)	--	12±1,03	--
Beta bloker taburcu	64±12 (62;29;94)	0,145	12±1,04	0,905
ADEİ/ARB taburcu	62±12 (62;29;91)	0,002*	12±1,04	0,955
Statin taburcu	63±12 (62;29;91)	0,661	12±1,04	0,666
Klopidogrel taburcu	63±12 (62;29;94)	0,072	12±1,04	0,350
Beşli ilaç taburcu	62±12 (61;29;91)	0,001*	12±1,06	0,819
ASA Inh. bir yıl sonra	63±12 (62;29;94)	0,557	12±1,07	0,354
Beta bloker bir yıl sonra	63±12 (62;29;94)	0,546	12±1,04	0,356
ADEİ/ARB. bir yıl sonra	63±12 (63;29;94)	0,410	12±1,12	0,505
Statin bir yıl sonra	62±11 (62;39;91)	0,265	12±1,13	0,383
Klopidogrel bir yıl sonra	62±11 (62;29;94)	0,017*	12±1,05	0,364
Beşli ilaç bir yıl sonra	62±11 (62;39;88)	0,158	12±1,13	0,038*



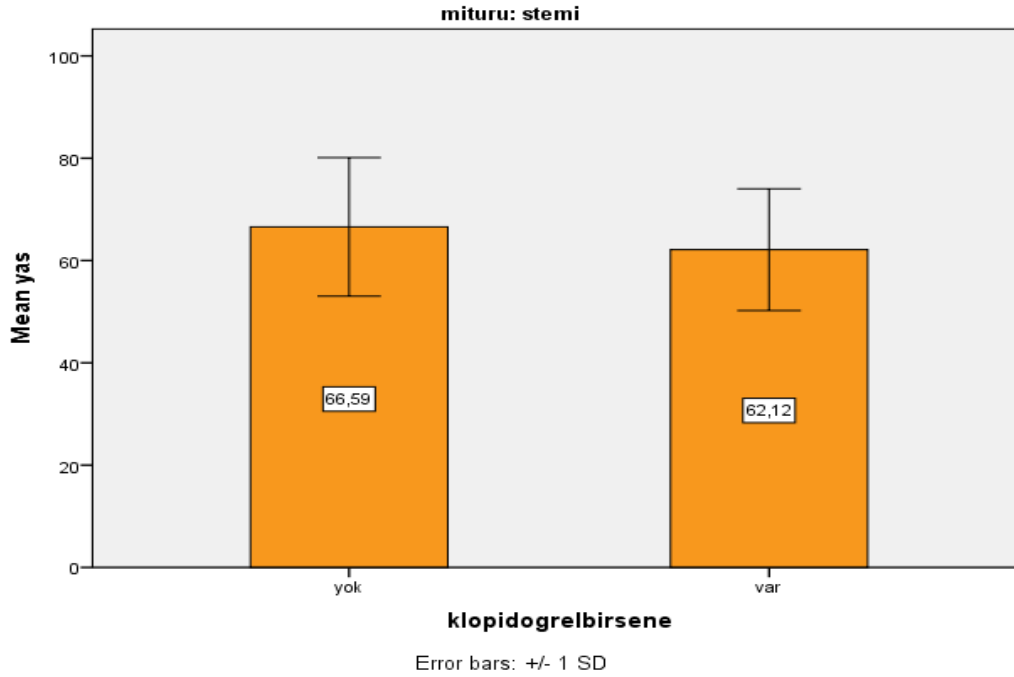
Şekil.5 STEMI türü hastalarda tedavi yöntemlerine göre yaş ortalaması



Şekil.6 STEMI türü hastalarda taburculukta kullanılan ADEİ/ARB göre yaş ortalamaları



Şekil.7 STEMI türü hastalarda taburculukta kullanılan beşli ilaç durumuna göre yaş ortalaması



Şekil.8 STEMI türü hastalarda bir yıl sonrasında klopidogrel kullanma durumuna göre yaş ortalaması

Hastaların taburculukta ve bir yıllık takipde ilaç kullanımları MI türlerine göre değerlendirildiğinde; bir yıl geçtikten sonra ilaç kullanım oranlarının tüm ilaç türlerinde her iki MI türünde de düştüğü görüldü. Hem ilaçların ayrı ayrı her birinde hem de beşli ilaç kullanımında anlamlı düşüş vardı ($p<0,01$). STEMI grubunda hastaların tamamı ASA kullanımına devam etti. NSTEMI türü hastalarda oransal olarak en fazla azalma beşli ilaç kullanımında görülürken (%40) en az düşüş beta bloker kullanımında görüldü (%18). STEMI türü hastalarda ise en fazla düşüş yine beşli ilaç kullanımında olurken (%34), en az oransal azalma Klopidoğrel kullanan hastalarda (%17) gerçekleşti (Tablo.6).

Tablo.6 Taburculukta ve bir yıl sonra kullanılmaya devam edilen ilaçların oranları

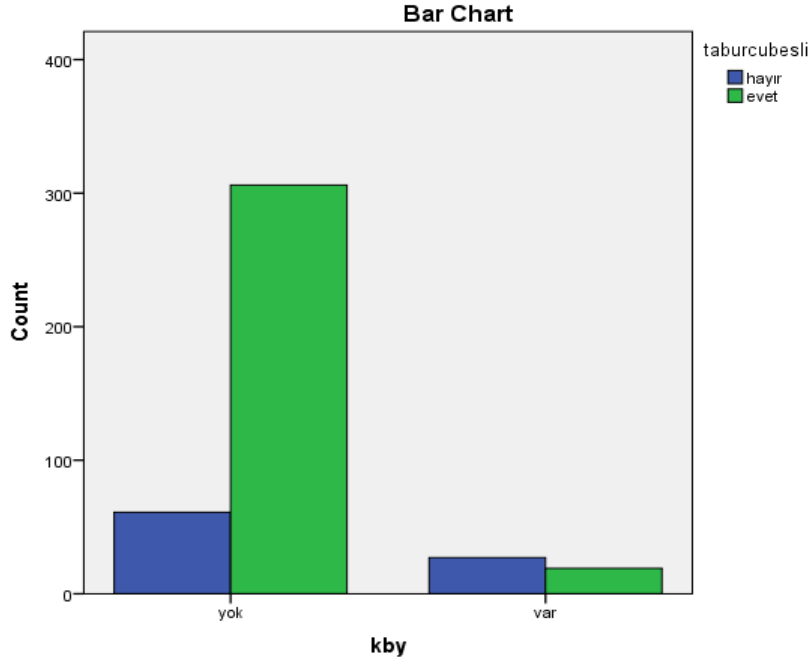
İlaç (n _{NSTEMI} , n _{STEMI})	NSTEMI				STEMI			
	Yok	Var	Sonra/Önce	p	Yok	Var	Sonra/ Önce	p
ASA (159/254)	1	137	138/158	<0,001*	0	226	226/254	---
Beta bloker (159/254)	4	123	127/155	0,007*	6	198	204/248	<0,001*
ADEİ/ARB (159/254)	9	102	111/150	0,006*	19	159	178/235	<0,001*
Statin (158/254)	4	99	103/154	<0,001*	3	168	171/251	<0,001*
Klopidoğrel (159/252)	4	129	133/155	<0,001*	3	203	206/249	<0,001*
Beşli ilaç (159/254)	28	60	78/131	<0,001*	38	104	142/216	<0,001*

Tablo.7’da beşli ilaç kullanımı ile hastaların morbiditeleri arasındaki ilişkiler incelendi. Hastalar taburcu olduklarında kullandıkları beşli ilaç oranları ile KBY ve tedavi türleri arasında anlamlı ilişki vardı. KBY oranı beşli ilaç kullananlara (%5,8) göre kullanmayanlarda (%30,7) daha yüksekti ($p<0,001$). Tedavi türlerinden medikal ve KABGO yöntemlerinde beşli ilaç kullanmayanların oranları daha yüksek iken; (sırasıyla %14,8 ve %17) PKG yönteminde ise beşli ilaç kullananların oranı (%83,7) daha yüksekti ($p=0,004$).

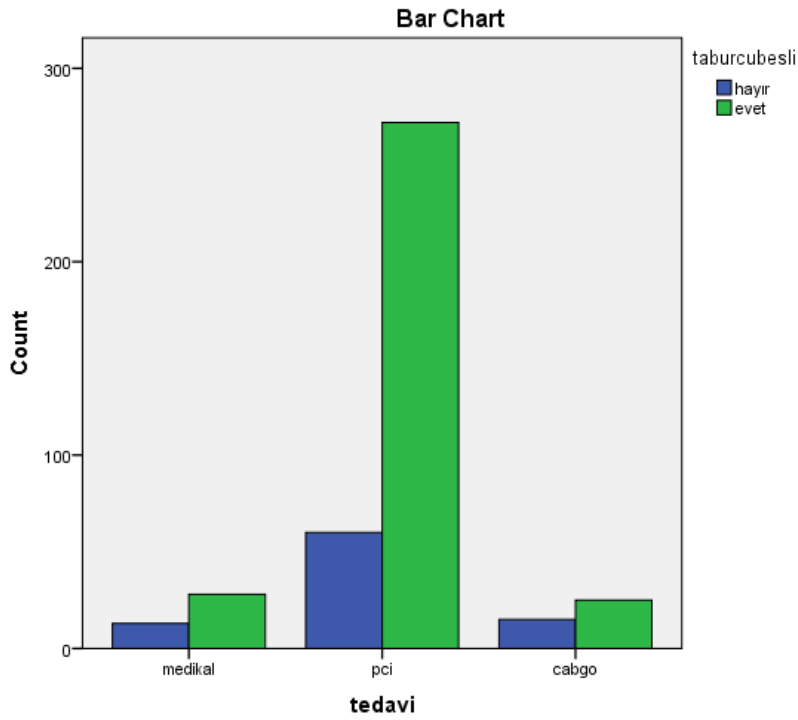
Diğer morbiditeler ile taburculukta kullanılan beşli ilaç arasında anlamlı ilişki yoktu. Ancak HT ve DM beşli ilaç kullanmayanlarda da yüksek iken KAH, HL, aile öyküsü ve sigara kullanımı oranları beşli ilaç kullananlarda daha yüksekti. Bir yıl sonra beşli ilaç kullanan hastaların HL, KBY ve tedavi türleri ile anlamlı ilişkisi vardı. HL'si olan hastalardan beşli ilaç kullananların oranı daha yüksekti (%39,2). KBY si olan ve medikal tedavi grubunda ki hastaların beşli ilaç kullanım oranları anlamlı olarak daha düşüktü. Ancak PKG türü tedavi yöntemindeki hastalardan ilaç kullananların oranı daha yüksekti (%86,6). Anlamlı sonuçlara ilişkin sütun grafikleri Şekil.9-13 arasında gösterilmiştir.

Tablo.7 Beşli ilaç kullanımı ile morbiditeler arasındaki ilişki

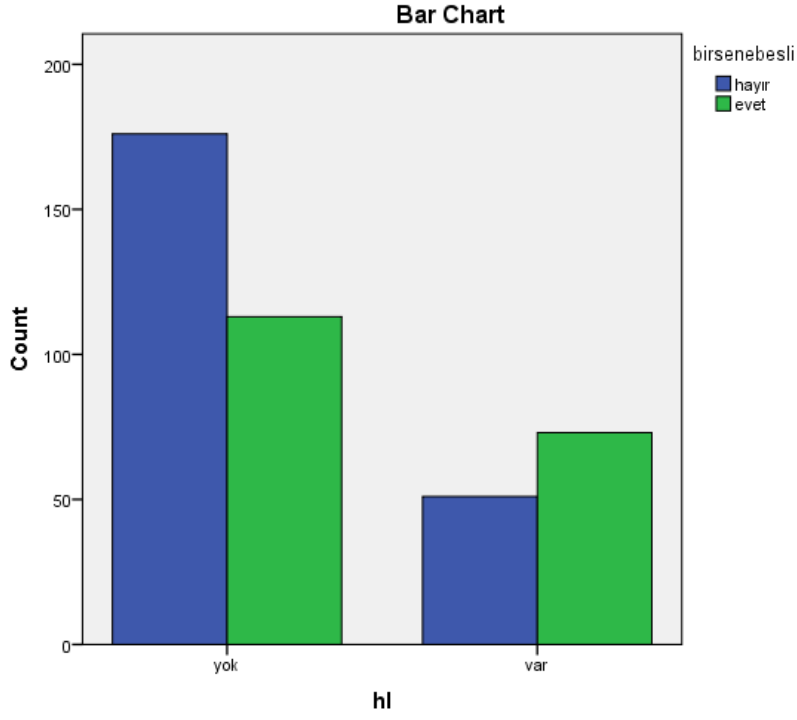
	Beşli İlaç Taburcu (413)			Beşli İlaç 1 yıl sonra (413)		
	Hayır (%)	Evet (%)	<i>p</i>	Hayır (%)	Evet (%)	<i>p</i>
HT	50 (%56,8)	149 (%45,8)	0,068	101 (%44,5)	98 (%52,7)	0,098
KAH	22 (%25)	106 (%32,6)	0,171	63 (%27,8)	65 (%34,9)	0,116
HL	20 (%22,7)	104 (%32,0)	0,093	51 (%22,5)	73 (%39,2)	<0,001*
DM	27 (%30,7)	90 (%27,7)	0,581	70 (%30,8)	47 (%25,3)	0,212
Aile	5 (%5,7)	35 (%10,8)	0,153	17 (%7,5)	23 (%12,4)	0,096
Sigara	24 (%27,3)	95 (%29,3)	0,707	65 (%28,8)	54 (%29,0)	0,952
KBY	27 (%30,7)	19 (%5,8)	<0,001*	37 (%16,3)	9 (%4,8)	<0,001*
Tedavi						
Medikal	13 (%14,8)	28 (%8,6)	0,004*	26 (%11,5)	15 (%8,1)	0,010*
PKG	60 (%68,2)	272 (%83,7)		171 (%75,3)	161 (%86,6)	
KABGO	15 (%17,0)	25 (%7,7)		30 (%13,2)	10 (%5,4)	



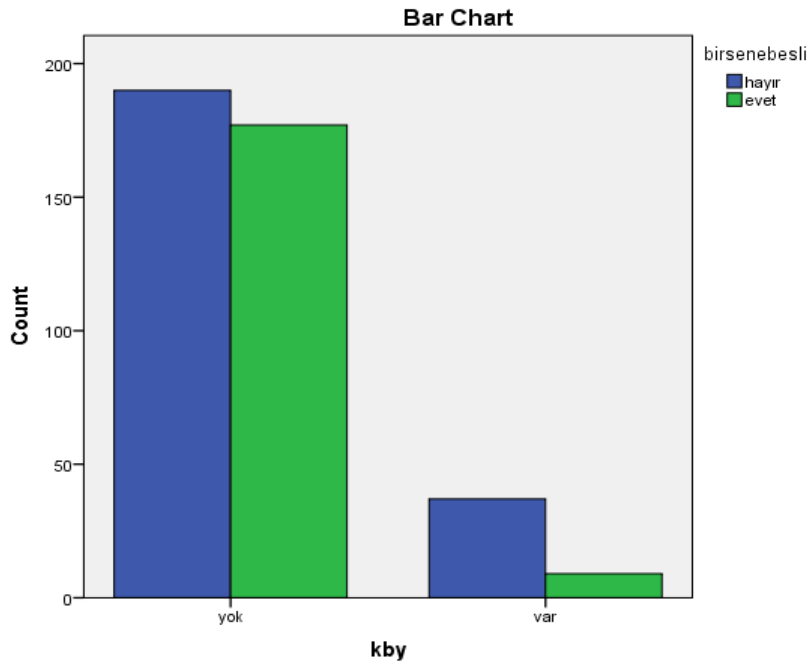
Şekil.9 Taburculukta beşli ilaç kullanan hastaların KBY dağılımları



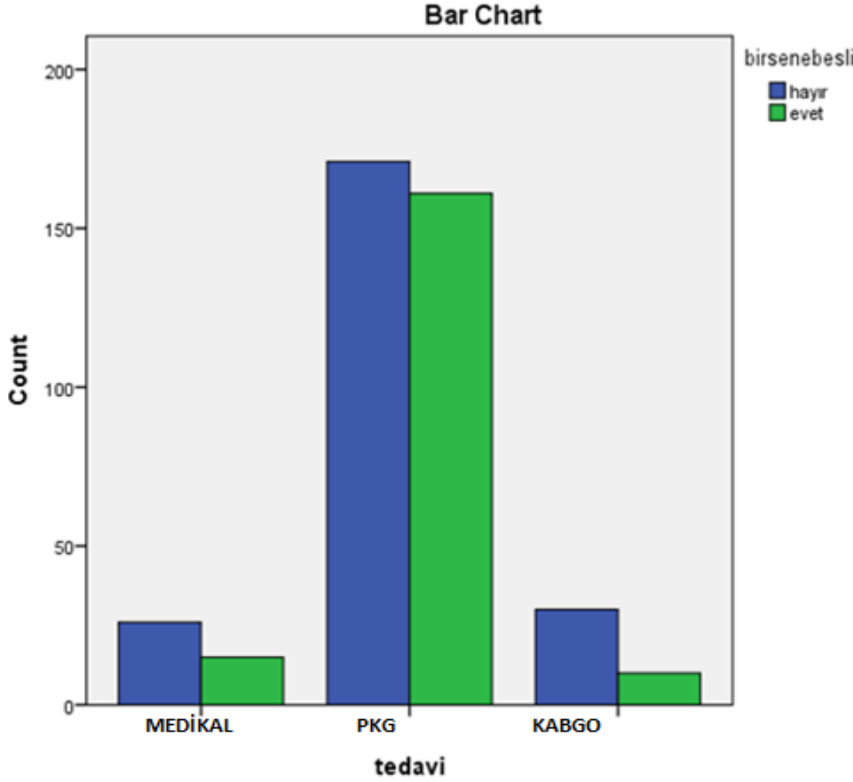
Şekil.10 Taburculukta beşli ilaç kullanan hastaların tedavi yöntemlerine göre dağılımı



Şekil.11 Bir yıl sonrasında beşli ilaç kullanan hastalarda HL dağılımı



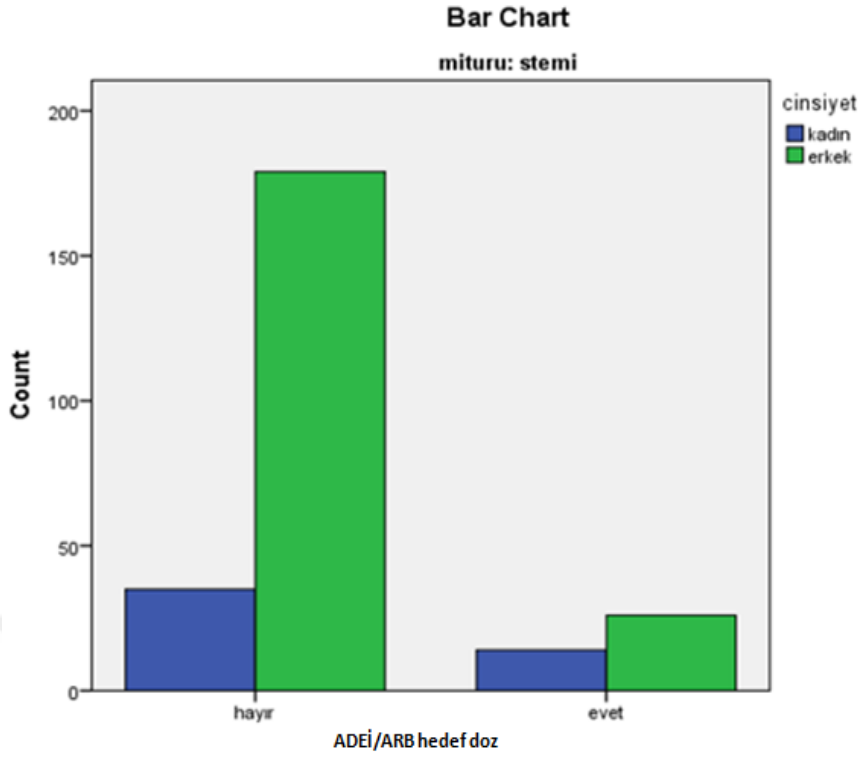
Şekil.12 Bir yıl sonrasında beşli ilaç kullanan hastalarda kronik böbrek yetmezliği dağılımı



Şekil.13 Bir yıl sonrasında beşli ilaç kullanan hastalarda tedavi yöntemleri dağılımı

Çalışmada beta bloker hedef dozuna 68 hastada (%16,5) ve ADEİ/ARB hedef dozuna 74 (%17,9) hastada ulaşıldığı görüldü. MI türleri ayrıntısında gerçekleştirilen analiz bulgularına göre yalnızca STEMI türü hastalarda ADEİ/ARB hedef dozu ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulundu (0,006). Kadınlardaki hedef doz oranı (%28,6) erkeklere göre (%12,7) daha yüksekti (Şekil.14) Beta bloker ve ADEİ/ARB hedef doz ve MI türü ve tedavileri arasındaki ilişki Tablo.8 ' de gösterilmiştir. Beta bloker hedef doza göre hastaların yaş ortalaması farkı anlamlıydı ($p=0,015$). Hedef dozun olduğu grupta 58 civarında iken hedef dozun olmadığı grupta 65 yaşın üzerinde idi (Şekil.15).Yaşlılarda beta bloker kullanımı daha düşüktü.

MI hastaları için iki önemli ilaç olan beta bloker ve ADEİ/ARB hedef dozu, morbiditeler ile ilişkileri incelendi. Oranlar ve anlamlılık değerleri Tablo.8'de verildi. Beta bloker hedef doz ile morbiditeler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Hedef dozun olduğu ve olmadığı hastaların morbidite oranları birbirine yakındı. HT 'si olan hastalarda ADEİ/ARB hedef doza ulaşanların oranı anlamlı yüksekti ($p<0,001$). KBY' si olan hastalarda ADEİ/ARB hedef doza ulaşanların oranı anlamlı düşüktü ($p=0,033$). HT' si olan hastalarda ADEİ/ARB' nin hedef doza ulaşanların oranı (%81,1) olmayanlara göre (%41) daha yüksekti. KBY hastalarında ise durum tam tersi olup ilacı hedef dozda kullanmayan hastalarda oran (%12,7) daha yüksekti (Şekil.16-17).



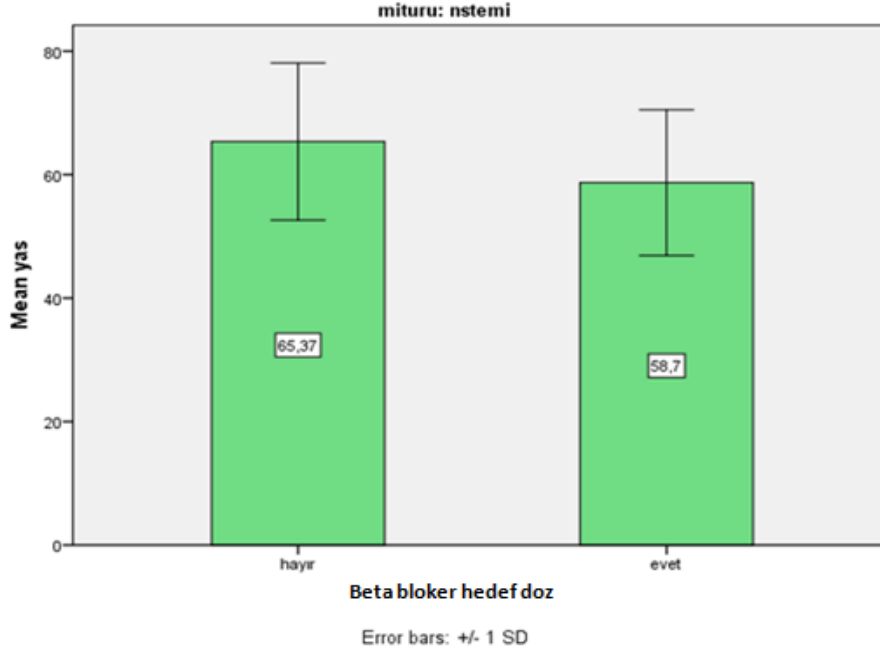
Şekil.14 STEMI türü hastalarda cinsiyetlere göre ADEI/ARB hedef doz dağılımı

Tablo.8 Beta bloker ve ADEİ/ARB hedef doz ve MI türü ve tedavileri arasındaki ilişki

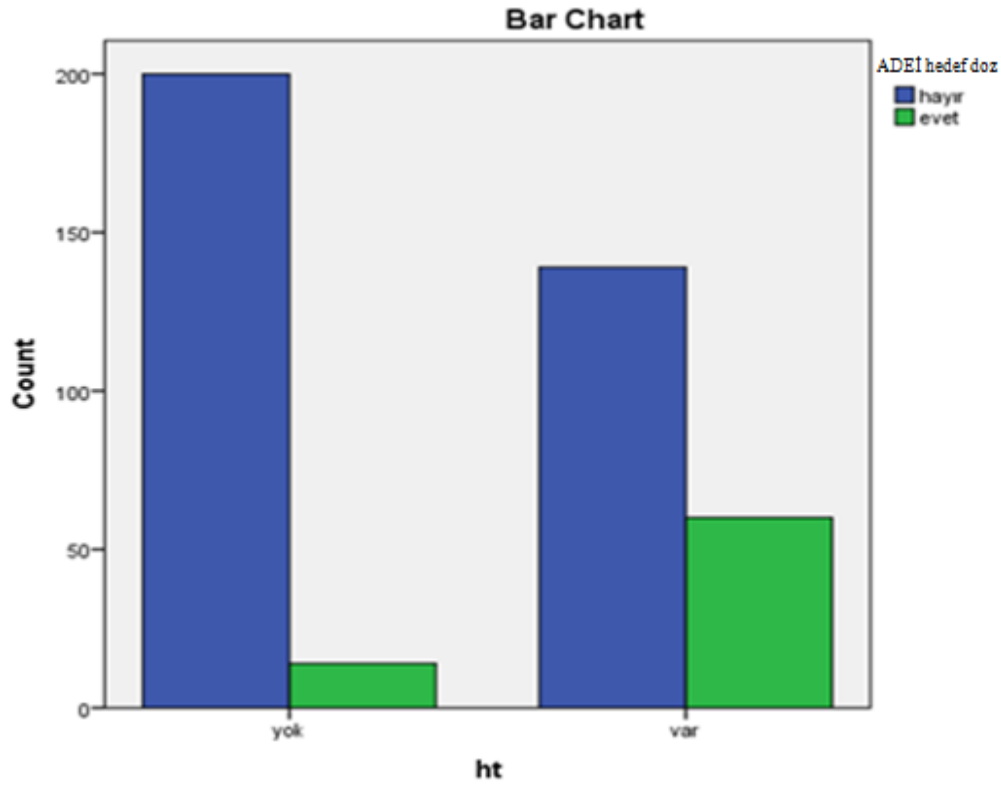
MI Türü			
	NSTEMI (n=159)	STEMI (n=254)	p
Beta-bloker hedef doz	33 (%20,8)	35 (%13,8)	0,063
ADEİ/ARB hedef doz	34 (%21,4)	40 (%15,7)	0,147
NSTEMI			
Cinsiyet			
	Kadın (n=52)	Erkek (n=107)	p
Beta-bloker hedef doz	14 (%26,9)	19 (%17,8)	0,183
ADEİ/ARB hedef doz	12 (%23,1)	22 (%20,6)	0,717
Beta-bloker hedef doz	Yaş	58,70±11,80	0,015*
	Tedavi Süresi	12,58±0,96	0,300
ADEİ/ARB hedef doz	Yaş	61,82±12,34	0,380
	Tedavi Süresi	12,18±0,96	0,192
STEMI			
	Kadın (n=49)	Erkek (n=205)	p
Beta-bloker hedef doz	9 (%18,4)	26 (%12,7)	0,301
ADEİ/ARB hedef doz	14 (%28,6)	26 (%12,7)	0,006*
Beta-bloker hedef doz	Yaş	61,57±9,28	0,492
	Tedavi Süresi	12,49±1,26	0,830
ADEİ/ARB hedef doz	Yaş	65,32±12,24	0,149
	Tedavi Süresi	12,40±1,05	0,994

Tablo.9 Beta bloker ve ADEİ/ARB ilaçlarının etkinlikleri ile morbiditeler arasındaki ilişki

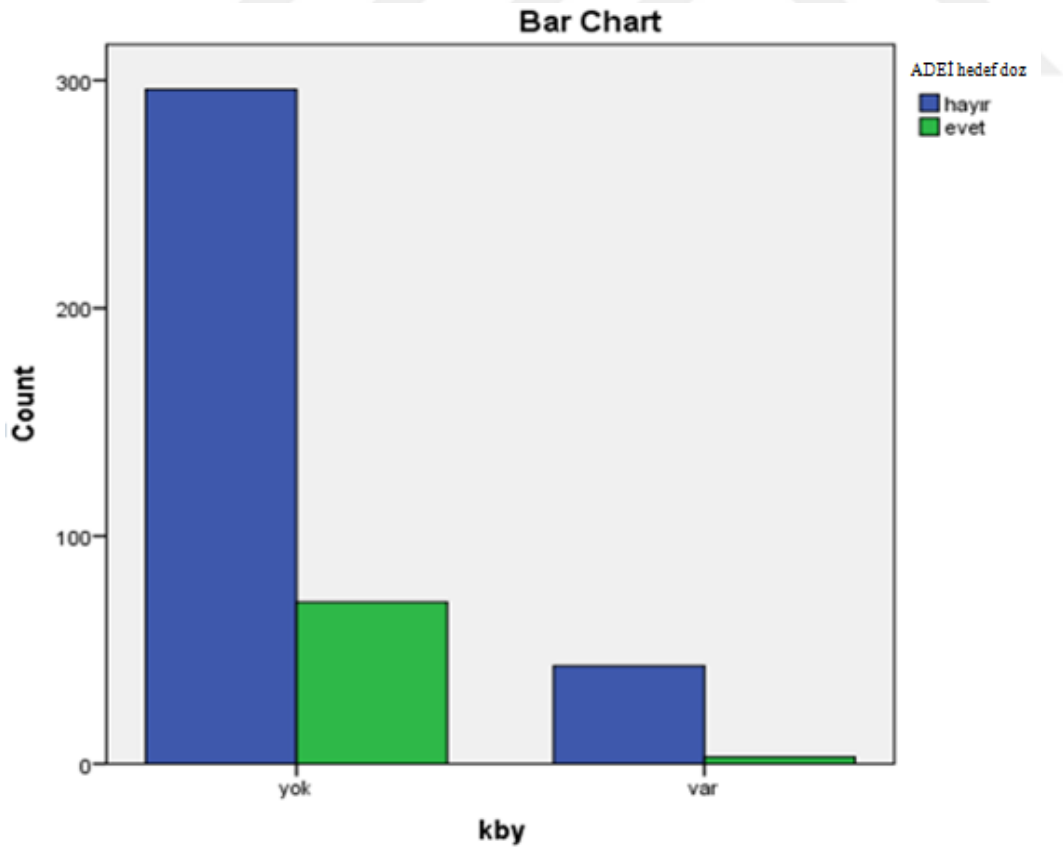
	Beta-bloker hedef doz (413)			ADEİ/ARB hedef doz (413)		
	Hayır (%)	Evet (%)	<i>p</i>	Hayır (%)	Evet (%)	<i>p</i>
HT	162 (%47)	37 (%54,4)	0,261	139 (%41)	60 (%81,1)	<0,001*
KAH	106 (%30,7)	22 (%32,4)	0,791	103 (%30,4)	25 (%33,8)	0,567
HL	98 (%28,4)	26 (%38,2)	0,106	99 (%29,2)	25 (%33,8)	0,437
DM	95 (%27,5)	22 (%32,4)	0,421	97 (%28,6)	20 (%27,0)	0,784
Aile	33 (%9,6)	7 (%10,3)	0,853	35 (%10,3)	5 (%6,8)	0,348
Sigara	103 (%29,9)	16 (%23,5)	0,287	104 (%30,8)	15 (%20,3)	0,071
KBY	41 (%11,9)	5 (%7,4)	0,278	43 (%12,7)	3 (%4,1)	0,033*
Tedavi						
-Medikal	33 (%9,6)	8 (%11,8)	0,238	34 (%10)	7 (%9,5)	0,959
-PKG	282 (%81,7)	50 (%73,5)		272 (%80,2)	60 (%81,1)	
-KABGO	30 (%8,7)	10 (%14,7)		33 (%9,7)	7 (%9,5)	



Şekil.15 NSTEMI türü hastalarda taburculukta beta bloker hedef doza göre yaş ortalaması



Şekil.16 ADEİ/ARB hedef doza göre hastalarda HT dağılımı



Şekil.17 ADEİ/ARB hedef doza göre hastalarda KBY dağılımı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada kardiyoloji yoğun bakıma NSTEMI ve STEMI tanıları ile yatarak tedavi gören 413 hastanın taburculuk ve 1 yıl sonraki kullandıkları ilaçları karşılaştırıldı ve tedavi oranlarına ilişkin veriler elde edildi. MI türü dağılımları %38,5 (n=159) oranında NSTEMI, % 61,5 (n=254) oranında ise STEMI idi. STEMI oranı yonteme ve dahil edilenlerin yaş sınırına göre değişik veri kayıt sistemlerinde farklılıklar göstermektedir. NRMI-4 (National Registry of Myocardial Infarction) bu oran %29 iken GWTG (Get With The Guidelines) projesinde %32, GRACE çalışmasında %38 bulunmuştur.(Roe 2005, Fox 2007) Buna karşın Euro Heart Survey-ACS de bu oran %48 ile tüm AKS'lerin yaklaşık yarısıdır.(Mandelzweig 2006). Ülkemizde AKS 'ler üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların 242'sinde (%53.6) STEMI, 57'sinde (%13.2) NSTEMI tespit edildi.(Ceylan 2011)

Çalışmamızda hastalara üç tip tedavi yöntemi uygulandı. En yüksek oranda (%80,4; n=332) PKG uygulandı. Medikal ve KABGO yöntemleri ile tedavi edilen hastaların sayısı benzerdi (%9,9; n=41). Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde 2008 yılında yatarak tedavi gören akut MI'lılarda %85,4; primer anjiyoplasti %37,2; bypass cerrahisi yapıldığı belirlenmiştir. Revaskularizasyon sıklığı akut MI'lılarda %63,3'tür. Çalışmamızda PKG grubuna başarılı revaskularizasyon yapılan hastalar dahil edilmiştir. Kliniğimizin oranı %80,4 ile daha yüksek izlendi.

Çalışmamızın yaklaşık üçte birinde KAH (%31; n=128) vardı. HL' si ve DM olan hastaların oranı da yaklaşık üçte bir kadardı (%30; n=124 ve %28,3; n=117 sırasıyla). Kronik böbrek yetmezliği olan hasta oranı düşüktü (%11,1; n=46). 40 hastanın (%9,7) aile öyküsünde MI vardı. Hastalarımızda sigara kullanma oranı %28,9 (n=119)'du. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda KKH'li hastalarda HT sıklığı %29,0 - %59,0 arasında değişmektedir (Akgün 2000, Hanratty 2000). Yapılan çalışmalarda cinsiyete göre farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte KKH'li hastalarda sigara kullanım oranları %8,6 - %71 arasında belirlenmiştir (Akgün 2000, Onat 2001)-(Hanratty 2000, Seyfeli 2004, Hindistan 2009). Hindistan ve arkadaşlarının çalışmasında MI geçiren kadınların %13,0'ında DM, %8,6'sında HL; erkeklerin %7,6'sında DM, %8,7'sinde HL saptanmıştır (Hindistan 2009).

Çalışmamızda hastalar taburcu olduklarında ASA kullananların oranı %99,5'du. Beta bloker kullananların oranı %94,4 ve ADEİ/ARB kullananların oranı %86,7, Statin kullananların oranı %97,1, Klopidoğrel kullananların oranı %97,8'di. Ülkemizdeki 15 Kardiyoloji ve İç Hastalıkları kliniğine başvuran ve ilk kez KKH tanısı almış hastaların altıncı

ay kontrolünde en sık kullanılan ilaç aspirinken hastaların üçte birinden daha azının statin, beta bloker ve ADEİ/ARB kullandığı saptanmıştır (Akgün 2000). İngiltere’de 18 bölgede ve iki eğitim hastanesinde Akut MI tanısı alan 2153 hasta arasında reçete oranları aspirin için kadınlarda %82, erkeklerde %88; beta bloker için kadınlarda %33, erkeklerde %47’dir ve bizim çalışmamıza göre daha düşüktür (Hanratty 2000). EUROASPIRE III çalışmasında 18 - 80 yaş arası KKH’li hastalarda taburculuk sırasında ilaçların klavuzlara uygun olarak reçetelenme oranlarına bakıldı; Türkiye ve Arupa verileri karşılaştırıldı. Beta bloker (Türkiye’de %83,1, Avrupa’da %82,5), ADEİ/ARB (Türkiye’de %73,6, Avrupa’da %69,0) ve statinin (Türkiye’de %82,3, Avrupa’da % 79,7) (Tokgözoğlu 2010). Reçete edilme oranları bizim sonuçlarımıza göre biraz düşüktü. Dokuz eylül üniversitesinde akut MI tanısı almış hastaların taburculuktaki ilaçların oranları %84,1’ine beta bloker, % 89,7’sine statin, % 60,7’sine ADEİ/ARB, %95,3’üne aspirin reçete edilmiştir. Bizim çalışmamıza göre daha düşüktü (Şimşek 2012).

Bir yıl sonrasında ASA kullananların oranı % 88,1, statin kullananların oranı % 66, beta bloker kullananların oranı % 80, ADEİ/ARB kullananların oranı % 69,7, klopidogrel kullananlar oranı ise % 81,3’tü. Bir yıl sonra beşli ilaç kullanan hasta sayısı % 45’e düşmüştü. USA ’ da yapılan bir çalışmada akut MI nedeniyle takip edilen hastaların 1 yıl sonraki ilaç kullanma oranları beta bloker % 72 ve ADEİ/ARB kullanma oranı % 68’ di. Bizim çalışmamıza göre daha düşüktü (Akincigil 2008). Fransa ‘ da yapılan bir çalışmada akut MI hastalarının 30 ay sonraki ilaç kullanım oranları statin % 90.5 , beta bloker % 85,6, ADEİ/ARB % 84,7 ,ASA veya klopidogrel kullananların oranları % 95,3 tü. 4 grub ilacida kullananların oranı % 71,1 di (Tuppin 2010). Bizim çalışmamıza göre daha yüksekti. 2015 yılında yapılan bir çalışmada akut MI tansıyla PCI yapılan hastaların 8 yıllık takibinde beta-bloker, statin, ADEİ/ARB, ASA veya klopidogrel 4 ilacida kullananların oranı % 37,8 olarak tespit edilmiştir (Umbrasiené 2015). Kısa ve uzun dönem sekonder korumada ilaç kullanım oranları düşük.(Jackevicius 2008, Boggon 2011). Çok merkezli USA ‘ da 19 hastanede (n= 2498) takipli hastalar taburculuk sonrası ilk 1 ayda ASA, beta bloker ve statinden birinin % 34 oranda kesildiği, 3’ lü tedavinin ise % 12 oranda kesildiği gözlemlendi (Ho 2006). 1 yıllık takipte ASA, statin veya beta blokerden birinin % 40,1- 45 oranında kesildiği görüldü (Benner 2002, Kramer 2006).

Son birkaç dekattır teknolojik gelişmelere paralel olarak girişimsel tedavi yöntemlerinde büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Ayrıca pek çok medikal ajan hastane içi ve sonrası dönemde AKS hastalarında morbidite ve mortalite yararları gösterilmiştir. Bir randomize kontrollü çalışmada AKS nedeniyle ilaç kaplı stent takılan dual antiplatelet

kullanan hastalara 7. Gün 1 , 6 ve 9 ‘uncu aylarda telefonla hatırlatma vizitleri yapılmış.ASA kullanım oranları % 99,2 vs % 90.2 ; klopidogrol kullanım oranları % 99,3 vs % 91,5 anlamlı olarak artmış. Klopidogrol kullanan hastalarda kontrol grubunun kullanım oranları % 43,1 idi (Cheng 2015).

Çalışmamızda NSTEMI hastalarının yaş ortalaması 64 , STEMI hastalarının yaş ortalaması 63’tü NSTEMI türü hastalarda kadınların oranı (%32,7) daha yüksek, STEMI hastalarında erkeklerin oranı (%80,7) daha yüksekti (p=0,002). 2009 yılı istatistiklerine göre ABD’de AKS tanısı ile taburcu edilen hasta sayısı 1.200.000 olup prevalans erkeklerde daha yüksek bulunmuştur (Roe 2005, Roger 2011).Veriler AKS’nin yaş ve cinsiyete göre de farklılıklar içerdiğini göstermiştir. Erkeklerde STEMI daha sıkken kadınlarda ST yükselmesiz AKS’ler daha sıktır (Elsaesser 2004, Andreotti 2008). Buna karşın yaşlı erkeklerde de ST yükselmesiz AKS’ler STEMI’ye göre daha sık bulunmuştur (Arslanian-Engoren 2006). Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızdaki verilerle benzerdi.

Yapılan çalışmalarda klavuz önerilerine uyum UA ‘ da düşük, NSTEMI ‘ de orta STEMI ‘ de yüksek izlenmiştir (McManus 2011, Somma 2012). İlginçtir klavuzlara uyum kadınlarda erkeklerden daha fazla yaşla ters ilişkiliydi. Avrupa klavuzlarında da iki cinsiyet için aynı sonuçları vermiştir (Steg 2012). Retrospektif bir çalışmada 2471 hasta incelenmiş ADEİ/ARB % 21 hastaya reçete edilmemiş. NSTEMI ,UAP ,CABGO ve yaşlı kadınlarda taburculuk reçetelerinin klavuz önerilerine uyumu düşük olarak gösterilmiş(Tra 2015).

Hastaların taburcu olduklarında ve bir yıl geçtikten sonra kullanmaya devam ettikleri ilaçların bilgisi ile cinsiyet arasındaki ilişkiler karşılaştırıldı. MI türleri ayrıtısında gerçekleştirilen analiz bulgularına göre yalnızca STEMI türü hastalarda ADEİ/ARB hedef doz ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulundu (0,006). Kadınlardaki hedef dozda kullanım oranı (%28,6) erkeklere göre (%12,7) daha yüksekti.2006 yılında yapılan sekonder korumada ilaç kullanım oranlarını karşılaştıran çalışmada. Kadın cinsiyette aspirin, ADEİ/ARB, beta bloker ve statin kullanma oranlarının düşük olduğu ,aspirin- beta bloker, beta bloker- aspirin ve statin kombinasyonlarının kullanım oranlarının da düşük olduğu, erkek cinsiyette yüksek olduğu gözlenmiş (Akincigil 2008).

Miyokart enfarktüsü sonrası hastalığın seyrini değiştiren ADEİ/ARB ve beta blokerlerin başlıca randomize çalışmalarda kullanılan kanıta dayalı hedef dozları belirlenmiştir. Hastalarda bu doza ulaşılnca klinik faydanın arttığı gösterilmiş. Çalışmamızda beta bloker hedef doza 68 hastada (%16,5) ulaşılmış. NSTEMI hastası 33 , STEMI hastası 35 ‘ti. ADEİ/ARB hedef doza 74 (%17,9) hastada ulaştığı NSTEMI hastası 34,STEMI hastası 40 ‘ti. Literatürde ilaçların hedef dozları ile ilgili kullanım oranlarını araştıran çalışma

yapılmamış. 613 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada sabit doz ADEİ ,beta bloker, ADEİ ve diüretik kombinasyonlarının 7,6 yıllık takiplerde mortaliteyi azalttığı gösterilmiş (Umbrasiené 2015). AIRE çalışmasında AMI sonrasında yüksek doz ADEİ ,beta bloker ve statinin düşük dozlara göre prognostik üstünlüğü gösterilmiş (Ball 1993). CAPRICORN çalışmasında kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek doz karvedilolün düşük doza göre prognostik üstünlüğü gösterilmiştir (McMurray 2001). 173 STEMI / NSTEMI hastası ,126' sı erkek NICE klavuzlarına göre taburculuk sonrası 6 haftalık takiple ADEİ, beta blokerleri terapötik doza çıkmak için takip edilmiş. % 75 hastada hedef doza ulaşılabilmiş (Stewart 2010). 37 akut koroner sendrom hastasına taburculukta bisoprolol ve ramipril tedavisi başlanmış. Bu hastalara ilaç doz artışı için eğitim verilmiş 6 haftalık takip sonucunda % 68 hastada doz artışı görülmüş (Sharma 2015). Çok merkezli randomize çalışmada kalp yetmezliği hastalarında standart tedaviye ilaveten bisoprolol ve plasebo karıştırılmış bisoprolol düşük dozda başlanarak doz artışı yapılmış hedef doza % 26 hastada ulaşılmış. Mortaliteyi azalttığı gösterildiği için çalışma erken sonlandırılmış (Drummond 1999).

Biz bu çalışmada son yıllarda sağlık politikalarında ki değişikliğe bağlı olarak ilaçlara ve sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaştığı ülkemizde; bu durumun AKS' li hastalarda ki tedavilere etkisini değerlendirdik.

SONUÇ

Çalışmadan elde edilen verilere göre; AKS hastalarında bir yıl sonraki takiplerde ilaç kullanım oranlarında ciddi düşüş izlendi. STEMI türü hastalarda ADEİ/ARB inhibitörü hedef doz kullanımı ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulundu. Kadınlardaki hedef doza ulaşanların oranı, erkeklere göre daha yüksekti. Klavuzlara uyum kadınlarda erkeklerden daha fazla yaşla ters ilişkiydi. ADEİ/ARB ve beta bloker hedef doza ulaşan hasta sayısı düşüktü. Beta bloker hedef doza ulaşan grupta yaş ortalaması 58 civarında iken hedef dozun olmadığı grupta 65 yaşın üzerinde idi. Yaşlılarda beta bloker kullanımı daha düşüktü

Toplumda KKH mortalitesinin azaltılmasında hastalara hastanede ve toplumda etkin tedavinin uygulanması ve reçete edilen ilaçların hasta tarafından düzenli olarak kullanılması önemlidir. Bu çalışma ve farklı ülkelerde ya da farklı hasta gruplarında yapılmış olan çalışmalar ikincil koruma için rehberlerde önerilen ilaçların kullanım oranlarının hedeflenenden çok daha düşük olduğunu göstermiştir.

İkincil koruma tedavilerinin reçete edilmesi ve hasta tarafından kullanımı açısından gözlenen düşüklüğün nedenlerini belirlemek için hekim ve hastaları kapsayan niteliksel çalışmalara gereksinim vardır. literatürde ilaçların hedef dozları ile ilgili kullanım oranlarını araştıran çalışma yapılmamış. Hekimlerin reçete etme, hastaların tedavi kullanım ve uyumlarını artırıcı girişim, izlem ve değerlendirme çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Akgün, G. (2002). "Koroner arter hastalığında tedavi ve ilaç seçimi." Anadolu Kardiyol Derg **2**: 24-25.
- Akgün, G., A. Onat, R. Enar and N. Alp (2000). "Türkiye’de koroner kalp hastalığı tedavi kalıpları çalışması." Türk Kardiyol Dern Arş **28**: 274-281.
- Akincigil, A., J. R. Bowblis, C. Levin, S. Jan, M. Patel and S. Crystal (2008). "Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction." Journal of general internal medicine **23**(2): 115-121.
- Ambrosio, G., M. Del Pinto, I. Tritto, G. Agnelli, M. Bentivoglio, C. Zuchi, et al. (2010). "Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52 693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events." European heart journal **31**(4): 430-438.
- Andreotti, F. and N. Marchese (2008). "Women and coronary disease." Heart **94**(1): 108-116.
- Arslanian-Engoren, C., A. Patel, J. Fang, D. Armstrong, E. Kline-Rogers, C. S. Duvernoy, et al. (2006). "Symptoms of men and women presenting with acute coronary syndromes." The American journal of cardiology **98**(9): 1177-1181.
- Aydın, M., H. A. Çakmak, A. Karagöz and G. Can (2013). "TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri."
- Baigent, C., L. Blackwell, R. Collins, J. Emberson, J. Godwin, R. Peto, et al. (2009). "Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials." Lancet **373**(9678): 1849-1860.
- Ball, S., J. Cowan, C. Winter, A. Mackintosh, L. Tan, L. Caldicott, et al. (1993). "Effect of Ramipril on Mortality and Morbidity of Survivors of Acute Myocardial-Infarction with Clinical-Evidence of Heart-Failure." Lancet **342**(8875): 821-828.
- Bayrak, U., E. Gram, E. Mengeş, Z. G. OKUMUŞ, H. C. SAYAR, E. SKRİJELJ, et al. (2010). "Üniversite öğrencilerinin sağlıklı ilgili alışkanlıklar ve kanser konusundaki bilgi ve tutumları." DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi **24**(3): 95-104.
- Benner, J. S., R. J. Glynn, H. Mogun, P. J. Neumann, M. C. Weinstein and J. Avorn (2002). "Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients." Jama **288**(4): 455-461.
- Boggon, R., T. P. van Staa, A. Timmis, H. Hemingway, K. K. Ray, A. Begg, et al. (2011). "Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction—a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP–GPRD)." European heart journal **32**(19): 2376-2386.
- Borer, J. S. (2006). "Therapeutic effects of I f blockade: Evidence and perspective." Pharmacological research **53**(5): 440-445.
- Brandler, E., L. Paladino and R. Sinert (2010). "Does the Early Administration of Beta-blockers Improve the In-hospital Mortality Rate of Patients Admitted with Acute Coronary Syndrome?" Academic Emergency Medicine **17**(1): 1-10.
- Brieger, D., K. A. Eagle, S. G. Goodman, P. G. Steg, A. Budaj, K. White, et al. (2004). "Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events." Chest Journal **126**(2): 461-469.
- Butler, J., P. G. Arbogast, R. BeLue, J. Daugherty, M. K. Jain, W. A. Ray, et al. (2002). "Outpatient adherence to beta-blocker therapy after acute myocardial infarction." Journal of the American College of Cardiology **40**(9): 1589-1595.
- Cannon, C. P., R. A. Harrington, S. James, D. Ardissino, R. C. Becker, H. Emanuelsson, et al. (2010). "Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study." The Lancet **375**(9711): 283-293.
- Cannon, C. P., S. Husted, R. A. Harrington, B. M. Scirica, H. Emanuelsson, G. Peters, et al. (2007). "Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non–ST-

- segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial." Journal of the American College of Cardiology **50**(19): 1844-1851.
- Capodanno, D., A. Patel, K. Dharmashankar, J. L. Ferreiro, M. Ueno, M. Kodali, et al. (2011). "Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease." Circulation: Cardiovascular Interventions **4**(2): 180-187.
- Ceylan, Y., Y. Kaya and M. Tuncer (2011). "Akut Koroner Sendrom Kliniği ile Başvuran Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri." Van Tıp Dergisi **18**(3): 147-154.
- Chang, S.-A., S. I. Choi, E.-K. Choi, H.-K. Kim, J.-W. Jung, E. J. Chun, et al. (2008). "Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain." American heart journal **156**(2): 375-383.
- Cheitlin, M. D., W. F. Armstrong, G. P. Aurigemma, G. A. Beller, F. Z. Bierman, J. L. Davis, et al. (2003). "ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)." Journal of the American College of Cardiology **42**(5): 954-970.
- Chen, Z., H. Pan, Y. Chen, R. Peto, R. Collins, L. Jiang, et al. (2005). "Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial." Lancet **366**(9497): 1622-1632.
- Cheng, K., N. Ingram, J. Keenan and R. P. Choudhury (2015). "Evidence of poor adherence to secondary prevention after acute coronary syndromes: possible remedies through the application of new technologies." Open heart **2**(1): e000166.
- Collins, R., R. Peto, M. Flather, S. Parish, P. Sleight, M. Conway, et al. (1995). "ISIS-4-A randomised factorial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patient with suspected acute myocardial-infarction." Lancet **345**(8951): 669-685.
- Committee, C. S. (1996). "A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)." The Lancet **348**(9038): 1329-1339.
- Cotter, G., H. Faibel, P. Barash, E. Shemesh, Y. Moshkovitz, E. Metzkor, et al. (1998). "High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals." The American journal of emergency medicine **16**(3): 219-224.
- Dickstein, K., J. Kjekshus, O. S. Committee and O. S. Group (2002). "Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial." The Lancet **360**(9335): 752-760.
- Diercks, D. B., W. F. Peacock, B. C. Hiestand, A. Y. Chen, C. V. Pollack, J. D. Kirk, et al. (2006). "Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative)." The American journal of cardiology **97**(4): 437-442.
- Drummond, G. and I. Squire (1999). "The cardiac insufficiency bisoprolol study II." The Lancet **353**(9161): 1361.
- Elsaesser, A. and C. W. Hamm (2004). "Acute coronary syndrome the risk of being female." Circulation **109**(5): 565-567.
- Fox, C. S., J. C. Evans, M. G. Larson, W. B. Kannel and D. Levy (2004). "Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999 the Framingham Heart Study." Circulation **110**(5): 522-527.
- Fox, K. A., K. A. Eagle, J. M. Gore, P. G. Steg and F. Anderson (2010). "The global registry of acute coronary events, 1999 to 2009-GRACE." Heart: hrt. 2009.190827.
- Fox, K. A., P. G. Steg, K. A. Eagle, S. G. Goodman, F. A. Anderson, C. B. Granger, et al. (2007). "Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006." Jama **297**(17): 1892-1900.

- Giannitsis, E., M. Becker, K. Kurz, G. Hess, D. Zdunek and H. A. Katus (2010). "High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission." Clinical chemistry **56**(4): 642-650.
- Grégoire, J.-P., J. Moisan, R. Guibert, A. Ciampi, A. Milot, M. Gaudet, et al. (2002). "Determinants of discontinuation of new courses of antihypertensive medications." Journal of clinical epidemiology **55**(7): 728-735.
- Group, I. S. (2002). "Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial." The Lancet **359**(9314): 1269-1275.
- Gurbel, P. A., K. P. Bliden, K. Butler, U. S. Tantry, T. Gesheff, C. Wei, et al. (2009). "Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease the ONSET/OFFSET study." Circulation **120**(25): 2577-2585.
- GÜLTEKİN, M. and G. BOZTAŞ (2014). "Türkiye Kanser İstatistikleri." Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu **43**.
- Hanratty, B., D. A. Lawlor, M. B. Robinson, R. J. Sapsford, D. Greenwood and A. Hall (2000). "Sex differences in risk factors, treatment and mortality after acute myocardial infarction: an observational study." Journal of epidemiology and community health **54**(12): 912-916.
- Henry, P., A. Vermillet, B. Boval, C. Guyetand, T. Petroni, J.-G. Dillinger, et al. (2011). "24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease." Thromb Haemost **105**(2): 336-344.
- Herlitz, J. and Å. Hjalmarson (1985). "Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial."
- Hindistan, S. (2009). "Nural N." Miyokard İnfarktüsü geçiren bireylerde cinsiyete yönelik girişimler ve risk faktörleri. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi **4**(11): 35-47.
- Ho, P. M., E. D. Peterson, L. Wang, D. J. Magid, S. D. Fihn, G. C. Larsen, et al. (2008). "Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome." Jama **299**(5): 532-539.
- Ho, P. M., J. A. Spertus, F. A. Masoudi, K. J. Reid, E. D. Peterson, D. J. Magid, et al. (2006). "Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction." Archives of Internal Medicine **166**(17): 1842-1847.
- Hoffmann, U., F. Bamberg, C. U. Chae, J. H. Nichols, I. S. Rogers, S. K. Seneviratne, et al. (2009). "Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial." Journal of the American College of Cardiology **53**(18): 1642-1650.
- Hollander, J. E., A. M. Chang, F. S. Shofer, M. J. Collin, K. M. Walsh, C. M. McCusker, et al. (2009). "One-year Outcomes Following Coronary Computerized Tomographic Angiography for Evaluation of Emergency Department Patients with Potential Acute Coronary Syndrome." Academic Emergency Medicine **16**(8): 693-698.
- Husted, S., H. Emanuelsson, S. Heptinstall, P. M. Sandset, M. Wickens and G. Peters (2006). "Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin." European heart journal **27**(9): 1038-1047.
- Infarction, D. S. G. o. V. i. M. (1990). "Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction." The American journal of cardiology **66**(21): 33-40.
- Jackevicius, C. A., P. Li and J. V. Tu (2008). "Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction." Circulation **117**(8): 1028-1036.
- Keller, T., T. Zeller, D. Peetz, S. Tzikas, A. Roth, E. Czyz, et al. (2009). "Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction." New England Journal of Medicine **361**(9): 868-877.
- Kramer, J. M., B. Hammill, K. J. Anstrom, D. Fetterolf, R. Snyder, J. P. Charde, et al. (2006). "National evaluation of adherence to β -blocker therapy for 1 year after acute myocardial infarction in

- patients with commercial health insurance." American heart journal **152**(3): 454. e451-454. e458.
- Kwong, R. Y., A. E. Schussheim, S. Rekhraj, A. H. Aletras, N. Geller, J. Davis, et al. (2003). "Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging." Circulation **107**(4): 531-537.
- LaBresh, K. A., G. C. Fonarow, S. C. Smith Jr, R. O. Bonow, L. C. Smaha, P. A. Tyler, et al. (2007). "Improved treatment of hospitalized coronary artery disease patients with the get with the guidelines program." Critical pathways in cardiology **6**(3): 98-105.
- Lloyd-Jones, D., R. Adams, M. Carnethon, G. De Simone, T. B. Ferguson, K. Flegal, et al. (2009). "Heart disease and stroke statistics—2009 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee." Circulation **119**(3): e21-e181.
- Lopez-Sendon, J., I. Coma-Canella, S. Alcasena, J. Seoane and C. Gamallo (1985). "Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2 and V3." Journal of the American College of Cardiology **6**(6): 1273-1279.
- Lubsen, J., J. G. Tijssen and H. R. Group (1987). "Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT)." The American journal of cardiology **60**(2): 18-25.
- Mandelzweig, L., A. Battler, V. Boyko, H. Bueno, N. Danchin, G. Filippatos, et al. (2006). "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." European Heart Journal **27**(19): 2285-2293.
- McManus, D. D., J. Gore, J. Yarzebski, F. Spencer, D. Lessard and R. J. Goldberg (2011). "Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI." The American journal of medicine **124**(1): 40-47.
- McMurray, J. (2001). "Carvedilol reduces supraventricular and ventricular arrhythmias after myocardial infarction: evidence from the CAPRICORN study." Circulation **104**(17 Sup): II.
- Mega, J. L., S. L. Close, S. D. Wiviott, L. Shen, J. R. Walker, T. Simon, et al. (2010). "Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON–TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis." The Lancet **376**(9749): 1312-1319.
- Mehta, S., J. Tanguay, J. Eikelboom, S. Jolly, C. Joyner, C. Granger, et al. (2010). "CURRENT-OASIS 7 trial investigators: Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial." Lancet **376**(9748): 1233-1243.
- Meijboom, W. B., N. R. Mollet, C. A. Van Mieghem, A. C. Weustink, F. Pugliese, N. van Pelt, et al. (2007). "64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome." Heart **93**(11): 1386-1392.
- Miller, C. D., M. T. Roe, J. Mulgund, J. W. Hoekstra, R. Santos, C. V. Pollack, et al. (2007). "Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non–ST-segment elevation myocardial infarction." The American journal of medicine **120**(8): 685-692.
- Mitra, S., K. Findley, D. Frohnapple and J. Mehta (2002). "Trends in long-term management of survivors of acute myocardial infarction by cardiologists in a government university-affiliated teaching hospital." Clinical cardiology **25**(1): 16-18.
- Morrow, D. A., B. M. Scirica, E. Karwatowska-Prokopczuk, S. A. Murphy, A. Budaj, S. Varshavsky, et al. (2007). "Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial." Jama **297**(16): 1775-1783.
- Newby, L. K., N. M. A. LaPointe, A. Y. Chen, J. M. Kramer, B. G. Hammill, E. R. DeLong, et al. (2006). "Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease." Circulation **113**(2): 203-212.

- Nichols, M., N. Townsend, P. Scarborough and M. Rayner (2013). "Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update." European heart journal **34**(39): 3028-3034.
- Nucifora, G., L. P. Badano, N. Sarraf-Zadegan, A. Karavidas, G. Trocino, G. Scaffidi, et al. (2007). "Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain." The American journal of cardiology **100**(7): 1068-1073.
- Okamatsu, K., M. Takano, S. Sakai, F. Ishibashi, R. Uemura, T. Takano, et al. (2004). "Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes." Circulation **109**(4): 465-470.
- Onat, A., V. Sansoy, B. Erer, Ö. Başar and K. Ceyhan (2001). "TEKHARF çalışması 2001 yılı takibi kısmi sonuçları: koroner ölüm ve olaylar." Türk Kardiyol Dern Arş **29**: 633-636.
- Organization, W. H. (2009). Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks, World Health Organization.
- Organization, W. H. (2006). World health statistics 2006, World Health Organization.
- Page, N. A. and W. S. Schroeder (2007). "Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy." Annals of Pharmacotherapy **41**(1): 61-67.
- Parodi, O., I. Simonetti, C. Michelassi, C. Carpeggiani, A. Biagini, A. L'abbate, et al. (1986). "Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit." The American journal of cardiology **57**(11): 899-906.
- Perk, J., G. De Backer, H. Gohlke, I. Graham, Ž. Reiner, M. Verschuren, et al. (2012). "European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)." European heart journal **33**(13): 1635-1701.
- Peterson, E. D., M. T. Roe, J. Mulgund, E. R. DeLong, B. L. Lytle, R. G. Brindis, et al. (2006). "Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes." Jama **295**(16): 1912-1920.
- Pfeffer, M. A., J. J. McMurray, E. J. Velazquez, J.-L. Rouleau, L. Køber, A. P. Maggioni, et al. (2003). "Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both." New England Journal of Medicine **349**(20): 1893-1906.
- Pitt, B., W. Remme, F. Zannad, J. Neaton, F. Martinez, B. Roniker, et al. (2003). "Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction." New England Journal of Medicine **348**(14): 1309-1321.
- Poole-Wilson, P., J. Lubsen, B. Kirwan, F. Van Dalen, G. Wagener, N. Danchin, et al. (2004). "A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial." Lancet **364**(9437): 849-857.
- Reichlin, T., W. Hochholzer, S. Bassetti, S. Steuer, C. Stelzig, S. Hartwiger, et al. (2009). "Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays." New England Journal of Medicine **361**(9): 858-867.
- Roe, M. T., L. S. Parsons, C. V. Pollack, J. G. Canto, H. V. Barron, N. R. Every, et al. (2005). "Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction." Archives of internal medicine **165**(14): 1630-1636.
- Roger, V. L., A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones, R. J. Adams, J. D. Berry, T. M. Brown, et al. (2011). "Heart disease and stroke statistics—2011 update a report from the American Heart Association." Circulation **123**(4): e18-e209.
- Rossini, R., D. J. Angiolillo, G. Musumeci, P. Scuri, P. Invernizzi, T. A. Bass, et al. (2008). "Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation." The American journal of cardiology **101**(6): 786-789.

- Rubinshtein, R., D. A. Halon, T. Gaspar, R. Jaffe, B. Karkabi, M. Y. Flugelman, et al. (2007). "Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin." Circulation **115**(13): 1762-1768.
- Seyfeli, E. (2004). "Epidemiological and pharmacological profile of congestive heart failure at Turkish academic hospitals." Anadolu Kardiyol Derg **4**: 32-38.
- Sharma, N., R. Khatib, N. Elamin, J. Eaden, C. E. Choong, C. Jones, et al. (2015). "Optimal dosing of angiotensin-converting enzyme inhibitors and β -blockers for acute coronary syndrome: up-titration remains a challenge." European Journal of Hospital Pharmacy: ejhpharm-2015-000783.
- Silberman, S., C. Neukirch-Stoop and P. G. Steg (2005). "Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting." The American journal of cardiology **95**(4): 509-510.
- Simpson, E., C. Beck, H. Richard, M. J. Eisenberg and L. Pilote (2003). "Drug prescriptions after acute myocardial infarction: dosage, compliance, and persistence." American heart journal **145**(3): 438-444.
- Sipahi, I., S. M. Debanne, D. Y. Rowland, D. I. Simon and J. C. Fang (2010). "Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials." The lancet oncology **11**(7): 627-636.
- Smith, S. C., E. J. Benjamin, R. O. Bonow, L. T. Braun, M. A. Creager, B. A. Franklin, et al. (2011). "AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association." Journal of the American college of cardiology **58**(23): 2432-2446.
- Somma, K. A., D. L. Bhatt, G. C. Fonarow, C. P. Cannon, M. Cox, W. Laskey, et al. (2012). "Guideline adherence after ST-segment elevation versus non-ST segment elevation myocardial infarction." Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes **5**(5): 654-661.
- Steg, P. G., S. K. James, D. Atar, L. P. Badano, C. B. Lundqvist, M. A. Borger, et al. (2012). "ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation." European heart journal: ehs215.
- Stewart, K. J., P. Woothipoom, J. N. Townend and M. K. S. S. Lodge (2010). "Achieving the dose: An audit of discharge medication for the secondary prevention of myocardial infarction." British Journal of Cardiology **17**(3): 142.
- Stone, G. W., A. Maehara, A. J. Lansky, B. de Bruyne, E. Cristea, G. S. Mintz, et al. (2011). "A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis." New England Journal of Medicine **364**(3): 226-235.
- Storey, R. F., K. P. Bliden, S. B. Patil, A. Karunakaran, R. Ecob, K. Butler, et al. (2010). "Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study." Journal of the American College of Cardiology **56**(3): 185-193.
- Şimşek, H., Y. Demiral, Ö. Aslan and B. Ü. Toğrul (2012). "Bir Üniversite Hastanesinde Koroner Kalp Hastalarına Uygulanan Tedavi Oranları."
- Telford, A. and C. Wilson (1981). "Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome." The Lancet **317**(8232): 1225-1228.
- Théroux, P., Y. Taeymans, D. Morissette, X. Bosch, G. B. Pelletier and D. D. Waters (1985). "A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina." Journal of the American College of Cardiology **5**(3): 717-722.
- Thygesen, K., J. Alpert, H. White, E. Joint and A. A. W. T. F. t. R. o. M. Infarction (2008). "Universal definition of the myocardial infarction." Kardiologia polska **66**(1): 47.
- Thygesen, K., J. S. Alpert and H. D. White (2007). "Universal definition of myocardial infarction." Journal of the American College of Cardiology **50**(22): 2173-2195.

- Tokgözoğlu, L., E. B. Kaya, C. Erol and O. Ergene (2010). "EUROASPIRE III: a comparison between Turkey and Europe." Türk Kardiyol Dern Arş **38**(3): 164-172.
- Tokgözoğlu, L., E. B. Kaya, Ç. Erol and O. Ergene III (2010). "EUROASPIRE III: Türkiye ile Avrupa'nın karşılaştırılması." Türk Kardiyol Dern Arş **38**(3): 164-172.
- Tra, J., I. van der Wulp, Y. Appelman, M. de Bruijne and C. Wagner (2015). "Adherence to guidelines for the prescription of secondary prevention medication at hospital discharge after acute coronary syndrome: a multicentre study." Netherlands Heart Journal **23**(4): 214-221.
- Tuppin, P., A. Neumann, N. Danchin, C. de Peretti, A. Weill, P. Ricordeau, et al. (2010). "Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization." Archives of cardiovascular diseases **103**(6): 363-375.
- Udelson, J. E., J. R. Beshansky, D. S. Ballin, J. A. Feldman, J. L. Griffith, G. V. Heller, et al. (2002). "Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial." Jama **288**(21): 2693-2700.
- Umbrasienė, J., G. Vanagas and J. Vencloviene (2015). "Does Treatment Impact Health Outcomes for Patients After Acute Coronary Syndrome?" International Journal of Environmental Research and Public Health **12**(6): 6136-6147.
- Wallentin, L., R. C. Becker, A. Budaj, C. P. Cannon, H. Emanuelsson, C. Held, et al. (2009). "Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." New England Journal of Medicine **361**(11): 1045-1057.
- Weber, M., O. Bazzino, J. L. N. Estrada, R. de Miguel, S. Salzberg, J. J. Fuselli, et al. (2011). "Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome." American heart journal **162**(1): 81-88.
- Wei, L., R. Flynn, G. D. Murray and T. M. MacDonald (2004). "Use and adherence to beta-blockers for secondary prevention of myocardial infarction: who is not getting the treatment?" Pharmacoepidemiology and drug safety **13**(11): 761-766.
- Wiviott, S. D., E. Braunwald, C. H. McCabe, G. Montalescot, W. Ruzyllo, S. Gottlieb, et al. (2007). "Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." New England Journal of Medicine **357**(20): 2001-2015.
- Wiviott, S. D., D. Trenk, A. L. Frelinger, M. O'Donoghue, F.-J. Neumann, A. D. Michelson, et al. (2007). "Prasugrel Compared With High Loading-and Maintenance-Dose Clopidogrel in Patients With Planned Percutaneous Coronary Intervention The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial." Circulation **116**(25): 2923-2932.
- Yeh, R. W., S. Sidney, M. Chandra, M. Sorel, J. V. Selby and A. S. Go (2010). "Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction." New England Journal of Medicine **362**(23): 2155-2165.
- Yusuf, S., K. Fox, G. Tognoni, S. Mehta, S. Chrolavicius, M. Keltai, et al. (2001). "Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation." New England Journal of Medicine **345**(7): 494-502.
- Yusuf, S., P. Held and C. Furberg (1991). "Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies." The American journal of cardiology **67**(15): 1295-1297.
- Yusuf, S., S. Macmahon, R. Collins and R. Peto (1988). "Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials." The Lancet **331**(8594): 1088-1092.
- Yusuf, S., S. R. Mehta, F. Zhao, B. J. Gersh, P. J. Commerford, M. Blumenthal, et al. (2003). "Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." Circulation **107**(7): 966-972.
- Yusuf, S., R. Peto, J. Lewis, R. Collins and P. Sleight (1985). "Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials." Progress in cardiovascular diseases **27**(5): 335-371.

Yusuf, S., J. Wittes and L. Friedman (1988). "Overview of results of randomized clinical trials in heart disease: I. Treatments following myocardial infarction." Jama **260**(14): 2088-2093.

