T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

AKUT ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARDA KULLANILAN RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEM BLOKERLERİNİN GÜN İÇERİSİNDE KULLANIM ZAMANININ UZUN DÖNEM OLUMSUZ KARDİYOVASKÜLER OLAYLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Tuğba Çetin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

AKUT ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARDA KULLANILAN RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEM BLOKERLERİNİN GÜN İÇERİSİNDE KULLANIM ZAMANININ UZUN DÖNEM OLUMSUZ KARDİYOVASKÜLER OLAYLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Tuğba Çetin

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Baran Karataş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

"Beni Türk hekimlerine emanet edin" diyen ulu önderimiz, Türk ulusunun kurtarıcısı, Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu *Gazi Mustafa Kemal Atatürk*'ü saygıyla, minnetle ve büyük bir özlemle anıyorum.

Ülkemizde Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisinin kurulmasında ve gelişmesinde büyük emeği olan hastanemizin kurucusu merhum *Prof. Dr. Siyami Ersek*'i saygıyla anıyorum.

Hastanemizin başhekimi sayın *Prof. Dr. Cevdet Uğur Koçoğulları*'na ve tüm hastane yönetimine,

Kardiyoloji eğitim ve idari sorumlumuz saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Sait Terzi*'ye,

Tezimin her aşamasında büyük emeği ve desteği olan, çok değerli zamanını ayırıp bana faydalı olmak için elinden geleni yapan, bilgi ve tecrübelerini aktaran, güler yüzünü ve samimiyetini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım çok kıymetli tez hocam *Prof. Dr. Mehmet Baran Karataş'a*, çalışmanın başlamasına vesile olan kıymetli hocam *Doç. Dr. Gündüz Durmuş'a*,

Asistanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok fazla bilgi, beceri ve tecrübeler edindiğim, üzerimde büyük emekleri olan değerli hocalarım *Prof. Dr. Kadir Gürkan, Prof. Dr. Kemal Yeşilçimen, Prof. Dr. Ayşe Emre, Prof. Dr. Neşe Çam, Prof. Dr. Osman Bolca, Prof. Dr. Şennur Ünal Dayı, Prof. Dr. Can Yücel Karabay, Prof. Dr. Barış Güngör, Prof. Dr. Özlem Yıldırımtürk, Prof. Dr. Nazmiye Özbilgin, Prof. Dr. Nurşen Keleş, Prof. Dr. Ahmet Taha Alper, Doç. Dr. Mehmet Eren, Doç. Dr. Ufuk Gürkan, Doç. Dr. Barış Yaylak, Doç. Dr. Tolga Onuk, Doç. Dr. Ali Nazmi Çalık, Doç. Dr. Şükrü Akyüz, Doç. Dr. Selçuk Yazıcı, Doç. Dr. Gönül Zeren, Doç. Dr. Serhan Özcan, Doç. Dr. Mert İlker Hayıroğlu, Doç. Dr. Ahmet İlker Tekkeşin, Doç. Dr. Yiğit Çanga, Doç. Dr. Emrah Bozbeyoğlu, Doç. Dr. Göktürk İpek, Doç. Dr. Altuğ Ösken, Doç. Dr. Göktuğ Savaş, Doç. Dr. Aycan Esen Zencirci, Doç. Dr. Hale Yaka Yılmaz, Doç. Dr. Lale Dinç Asarcıklı, Doç. Dr. İlhan İlker Avcı, Doç. Dr. Mehmet Fatih Yılmaz, Doç. Dr. Sena Sert Şekerci, Doç. Dr. Göksel Çinier, Doç. Dr. Nizamettin Selçuk Yelgeç, Doç. Dr. Yalçın Velibey, Doç. Dr. Barış Şimşek, Doç. Dr Şükrü Aksoy,*

Doç. Dr. Esra Poyraz, Doç. Dr. Ahmet Zengin, Uz. Dr. Erdinç Arıkan, Uz. Dr. Mustafa Azmi Sungur, Uz. Dr. Fatma Can, Uz. Dr. Ufuk Sadık Ceylan, Uz. Dr. Ceyhan Türkkan, Uz. Dr. Dilaver Öz, Uz. Dr. Özge Güzelburç, Uz. Dr. Erkan Kahraman, Uz. Dr. Can Baba Arın, Uz. Dr. Aysun Erdem Yaman, Uz. Dr. Aysel Yağmur, Uz. Dr. Yusuf Sinan Aydın, Uz. Dr. Kıvılcım Özden, Uz. Dr. Osman Uzman, Uz. Dr. Koray Kalenderoğlu, Uz. Dr. Fuat Polat, Uz. Dr. Tülay Bayram Gürkan, Uz. Dr. Sevim Türkday Derebey, Uz. Dr. Koray Demir ve tüm Kardiyoloji eğitim görevlisi ve uzmanlarına,

Uz. Dr. Şahin Yılmaz başta olmak üzere tüm Anesteziyoloji, Kalp ve Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Çocuk Kardiyolojisi ve Radyoloji öğretim üyeleri, uzman ve asistanlarına,

Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum İç Hastalıkları uzmanı *Uzm. Dr. Sevinç Yardımcı*'ya, Nöroloji uzmanımız *Uzm. Dr. Zeynep Yıldız*'a, Nefroloji uzmanı *Uz. Dr. Dilek Kutsal Aslan'a* Enfeksiyon Hastalıkları uzmanları *Uzm. Dr. Ayfer Şensoy, Uzm. Dr. Şeyda Öcalmaz, Uzm. Dr. Denef Deniz, Uzm. Dr. Semra Batı Kutlu ve Uzm. Dr. Onur Çolak'a*, Göğüs Hastalıkları uzmanları *Uzm. Dr. Sami İlhan ve Uzm. Dr. Canan Öneş'e*,

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren birlikte çalışma fırsatı bulduğum, kendisinden çok şey öğrendiğim, akademik hayatımda da kendime örnek aldığım ve her zaman desteğini hissettiğim *Dr. Levent Pay'a*,

Asistanlığa başladığım gün ilk kataterimi açtıran *Dr. Semih Eren'e*, ilk stent işlemimi yaptıran *Dr. Elif Gökçen Vatanoğlu'na* ve her birinden ayrı ayrı deneyimler kazanıp çok fazla bilgi edindiğim tüm kıdemlilerime, asistanlık sürecimin uzun bir döneminde birlikte çok güzel vakit geçirdiğim sevgili *Dr. Ahmet Çağdaş Yumurtaş, Dr. Ozan Tezen, Dr. Kıvanç Keskin, Dr. Zeynep Kolak, Dr. Feyza Mollaalioğlu ve Dr. Cahit Coşkun'a*,

Hayatıma girdiği andan itibaren hayatımı güzelleştiren, asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olan, varlığıyla hep beni mutlu eden, kardeşim gibi çok sevdiğim dostum *Dr. Şeyda Dereli'ye,*

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum ve birlikte çok güzel zaman geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarım ve *4555* ailesine,

Asistanlık dönemim boyunca her daim özverili çalışan bütün hemşire, sağlık personeli, idari personel, sekreterya personeli ve güvenlik personeli arkadaşlarıma,

Bugüne kadar eğitim hayatımda üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime ve hayatım için bir dönüm noktası olan Marmara Tıp Fakültesi hocalarıma,

Tüm hayatım boyunca benim için her türlü fedakarlığı yapan, bana her daim destek olan, üzüldüğümde de sevindiğimde de yanımda olan, bugüne gelmemde üzerimde çok büyük emekleri olan ve haklarını asla ödemeyeceğim, sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili babam *Bayram Çetin,* annem *Sebahat Çetin,* kardeşlerim *Tuğrul Çetin ve Bahar Çetin'e,*

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Tuğba Çetin
İstanbul-2024

KISALTMALAR

ABH : Akut böbrek hasarı
ACE : Anjiotensin converting enzim
ADP : Adenozin difosfat
AF : Atriyal fibrilasyon
AKS : Akut koroner sendrom
AKY : Akut kalp yetersizliği
AKBİ : Ambulatuar kan basıncı izlemi
AME : Akut miyokart enfarktüsü
Apo-B : Apolipoprotein- B
ARB : Anjiotensin II reseptör blokeri
ASA : Asetilsalisilik asit
ASKVH : Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
AV : Atriyoventriküler
BNP : B-tip natriüretik peptid
CK : Kreatin kinaz
CK-MB : Kreatin kinaz miyokardiyal bandı
CRP : C reaktif protein
cTn : Kardiyak troponin
Cx : Sirkumfleks arter
CXCR-2 : CXC kemokin reseptör 2
DAPT : Dual antiplatelet tedavi
DKB : Diyastolik kan basıncı
dL : Desilitre
DM : Diyabetes mellitus
DMAH : Düşük molekül ağırlıklı heparin
DSÖ : Dünya sağlık örgütü
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
EKG : Elektrokardiyografi
ET-1 : Endotelin-1

GFR : Glomerular filtrasyon hızı
Gp : Glikoprotein
gr : Gram
FGF : Fibroblast büyüme faktörü
HbA1c : Hemoglobin A1c
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
HR : Hazard Ratio
HT : Hipertansiyon
IU : International unit
İKH : İskemik kalp hastalığı
İTT : İlk tıbbi temas
KABG : Koroner arter bypass greftleme
KAH : Koroner arter hastalığı
KB : Kan basıncı
KBH : Kronik böbrek hastalığı
Kg : Kilogram
KİN : Kontrast ilişkili nefropati
KKB : Kalsiyum kanal blokeri
KKS : Kronik koroner sendrom
KKY : Konjestif kalp yetersizliği
KOAH : Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KVH : Kardiyovasküler Hastalık
KVS : Kardiyovasküler Sistem
KY : Kalp yetersizliği
L : Litre
LAD : Sol ön inen arter
LBBB : Sol dal bloğu
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-K : Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LMCA : Sol ana koroner arter
Lp(a) : Liporotein a
M : Metre

MCP-1 **:** Makrofaj kemotaktik protein-1

ME **:** Miyokard enfarktüsü

mg **:** Miligram

MINOCA **:**Tıkayıcı olmayan koroner arter hastalığı ile beraber miyokart enfarktüsü

Mm **:** Milimetre

mm Hg **:** Milimetre civa

MRA **:** Minerolokortikoid reseptör antagonisti

NO **:** Nitrik oksit

NSTME **:** ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü

NT-proBNP **:** N terminal ön –B tip natriüretik peptid

OKBİ **:** Ofis kan basıncı izlemi

OR **:** Odds Ratio

PAH **:** Periferik arter hastalığı

PCSK-9 **:** Proprotein konverttaz subtilisin / kexin tip 9

PDA **:** Posteriyor desendan arter

PDGF **:** Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PGI_2 **:** Prostasiklin

PKG **:** Perkutan koroner girişim

PPKG **:** Primer perkütan koroner girişim

PTCA **:** Percutan transluminal coronary angioplasty

PPCI **:** Primary percutaneous coronary intervention

RAS **:** Renin anjiyotensin sistem

RBBB **:** Sağ dal bloğu

RCA **:** Sağ koroner arter

SKB **:** Sistolik kan basıncı

STYME **:** ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü

STEMI **:** ST-segment elevation myocardial infarction

SVEF **:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

SVH **:** Serebrovasküler hastalık

TIMI **:** Thrombolysis in Myocardial Infarction

TNFα **:** Tümor nekrosiz faktör α

TnT **:** Troponin T

TTE **:** Transtorasik ekokardiyografi

TxA2 **:** Tromboksan A2

UA **:** Karasız anjina

UFH **:** Unfraksiyone heparin

USAP **:** Unstabil anjina pektoris

ÜRS **:** Üst referans sınır

VCAM-1 **:** Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VCAM-2 **:** Vasküler hücre adezyon molekülü-2

VKİ **:** Vücut kitle indeksi

VT **:** Ventriküler taşikardi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLOLAR DİZİNİ x
ŞEKİLLER DİZİNİ xi
ÖZET xii
ABSTRACT xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI 3
2.1.1. Koroner Arter Hastalığı Tanımı 3
2.1.2. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi 3
2.1.3. Koroner Arter Hastalığının Risk Faktörleri 4
2.1.3.1. Hipertansiyon: 4
2.1.3.2. Diyabetes Mellitus: 5
2.1.3.3. Hiperkolesterolemi: 5
2.1.3.4. Sigara: 6
2.1.3.5. Obezite: 7
2.1.4. Koroner Arter Hastalığı Patogenezi 7
2.1.5. Koroner Arter Hastalığının Klinik Yansımaları 8
2.1.5.1. Kronik koroner sendrom: 9
2.1.5.2. Akut koroner sendrom: 9
2.2. ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ 10
2.2.1. Tanı 10
2.2.2. Tedavi 10
2.2.2.1. Reperfüzyon tedavisi: 11
2.2.2.2. Antitrombositer tedavi: 11
2.2.2.3. Antikoagülan tedavi: 12
2.2.2.4. Kronik dönem tedavisi: 13
2.3. STYME SONRASI UZUN DÖNEM TAKİPTE KAN BASINCI YÖNETİMİ 13

3. GEREÇ VE YÖNTEM 16
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU 16
3.2. HASTALARIN BAZAL KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ 17
3.3. LABORATUVAR PARAMETRELERİ 18
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 18
4. BULGULAR 20
5. TARTIŞMA 29
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI 34
6. SONUÇ 35
7. KAYNAKÇA 36

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Uzun Dönem Takipte MACE Olan ve Olmayan Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....21
Tablo 2: Uzun Dönem Takipte MACE Olan ve Olmayan Tüm Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 22
Tablo 3: RAS Blokerleri Kullanım Zamanına Göre Sonlanım Noktalarının Karşılaştırılması 23
Tablo 4: MACE için Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi 24
Tablo 5: Akut Kalp Yetersizliği için Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi 25
Tablo 6: Uzun Dönem Mortalite için Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi.....26

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Koroner Arter Hastalığının Klinik Yansıması 8
Şekil 2: Uzun Dönem Takipte RAS Blokeri Kullanım Zamanına Göre MACEsiz Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Survi Analizi 26
Şekil 3: Uzun Dönem Takipte RAS Blokeri Kullanım Zamanına Göre Akut Kalp Yetersizliği Olmaksızın Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Survi Analizi ...27
Şekil 4: Uzun Dönem Takipte RAS Blokeri Kullanım Zamanına Göre Miyokard Enfarktüsü Olmaksızın Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Survi Analizi 28
Şekil 5: Uzun Dönem Takipte RAS Blokeri Kullanım Zamanına Göre Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Survi Analizi.....28

ÖZET

Amaç: ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME) tedavisinde primer perkütan koroner girişimin (PPKG) yaygınlaşması ve yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte son yıllarda kardiyovasküler ölümlerde ciddi düşüş görülmektedir. Bu hastalarda uzun dönemde, olumsuz kardiyovasküler olayların azaltılması için renin anjiyotensin sistem (RAS) blokerleri tedavide kullanılmaktadır. Fakat bu ilaçların gün içerisindeki kullanım saatleri (sabah veya akşam) ile kardiyovasküler sonlanımlar arasındaki ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda biz de hastanemize STYME tanısıyla yatış verilen hastalarda RAS blokerlerinin gün içerisinde kullanım zamanları ile uzun dönem kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif, gözlemsel olarak düzenlenen çalışmaya 2018 ve 2020 yılları arasında hastanemize başvuran ve STYME tanısı ile interne edilip PPKG yapılan toplam 701 hasta alındı. Birincil sonlanım noktaları; akut kalp yetmezliği, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, MACE ve uzun dönem mortalite idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların acil başvurusu sırasında ve işlem sonrası ilk 24 saat içindeki laboratuvar değerleri ile birlikte tüm demografik bilgileri, görüntüleme sonuçları ve klinik sonlanımları kaydedildi. Dahil edilen hastalar RAS blokerlerini gün içerisinde kullanım zamanına göre sabah (06.00-10.00) ve akşam (20.00-00.00) alanlar olarak ikiye ayrıldı. Primer sonlanımlar ile ilişkili bağımsız prediktörlerin tespiti için Cox regresyon modeli kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 701 hasta dahil edilmiştir (yaş ortalamaları 57,5 ±11,9 yıl, %75,9 erkek). Taburculuk sonrası 485 hasta RAS blokerlerini sabah almakta, 216 hasta ise akşam almaktaydı. Taburculuk sonrası uzun dönem takiplerinde MACE gelişen grupta; kalp yetersizliği öyküsü, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, multidamar hastalık, RAS ve beta bloker kullanım öyküsü, işlem sırasında LAD lezyonuna işlem yapılmış olması daha sık olup, ortalama EF değerleri ve sistolik kan basıncı daha düşük, ortalama kalp hızı daha yüksek saptanmıştır ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$; $p=0,01$; $p=0,01$; $p=0,03$; $p<0,01$; $p<0,01$; $p=0,01$ sırasıyla). Yapılan çok

değişkenli Cox regresyon analizinde ise hasta yaşının ileri olması, RAS blokerini sabah alıyor olması, işlem sonrası ilk 24 saat içinde bakılan EF nin düşük olması ve ortalama glukoz değerinin yüksek olması; akut kalp yetmezliği (AKY), uzun dönem mortalite ve MACE nin bağımsız prediktörleri olarak saptandı. RAS blokerlerini sabah alan grupta, akşam alan gruba göre AKY, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, MACE ve ölüm anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,01$; $p=0,02$; $p<0,01$; $p<0,01$ sırasıyla).

Sonuç: ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü geçiren hastaların uzun dönem medikal tedavisinde yer alan RAS blokerlerini akşam kullananların, sabah kullananlara göre kardiyovasküler sonlanımlar açısından anlamlı olarak daha iyi prognoza sahip olduğu bulunmuştur. Bu durum, STYME hastaların uzun dönem tedavisinde yer alan RAS blokerlerinin gün içinde kullanım zamanının değişmesinde rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: major kardiyovasküler olay; renin-anjiyotensin sistem blokerleri; ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü

ABSTRACT

Aim: There has been a significant decline in cardiovascular deaths in recent years with the widespread use of primary percutaneous coronary intervention (PPCI) and lifestyle changes in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Renin-angiotensin system blockers (RAS blockers) are used in the treatment of these patients to reduce long-term adverse cardiovascular events. However, the relationship between administration time of these drugs during the day and cardiovascular outcomes is not fully known. In our study, we aimed to examine the relationship between the administration time (evening vs morning) of RAS blockers during the day and long-term cardiovascular events in patients hospitalized with the diagnosis of STEMI.

Materials and Methods: A total of 701 patients who were admitted to our hospital between 2018 and 2020 with a diagnosis of STEMI and underwent PPCI were included in the single-center, retrospective, observational study. Primary endpoints are acute heart failure, non-fatal myocardial infarction, major adverse cardiovascular events (MACE) and long-term mortality. All demographic information, imaging results and clinical outcomes of patients included in the study were recorded, along with their laboratory values during emergency admission and in the first 24 hours after the procedure. Patients were divided into two group according to administration of RAS blockers in the morning (06.00-10.00) and evening (20.00-00.00). Cox regression model was used to identify independent predictors associated with primary outcomes.

Results: The mean age of the total 701 patients included in the study was 57.5 ±11.9 years and 75.9 % were male. After discharge, 485 patients were taking RAS blockers in the morning and 216 patients were taking them in the evening. The frequency of history of heart failure and cardiovascular disease, multivessel disease, history of RAS and beta blocker use and culprit lesion of left anterior descending artery were higher, mean ejection fraction (EF) values and systolic blood pressure were found to be lower and mean heart rate was higher in the group that developed MACE during long-term follow-up after discharge ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$; $p=0,01$; $p=0,01$; $p=0,03$;

p<0,01; p<0,01; p=0,01 respectively). In the multivariate COX regression analysis, patient's advanced age, RAS blocker which was taken in the morning, EF measured in the first 24 hours after the procedure and average glucose value independently correlated with MACE. Acute heart failure (AHF), non-fatal myocardial infarction, MACE and death were found to be significantly higher in the group taking RAS blockers in the morning compared to the group taking them in the evening (p<0.01, p=0.02, p<0.01, p <0.01 respectively).

Conclusion: Routine administration of RAS blockers which are included in the long-term treatment of patients with STEMI at bedtime as opposed to upon waking results in significantly diminished AHF, non-fatal myocardial infarction, MACE and death.

Keywords: major cardiovascular event; renin-angiotensin system blockers; ST-segment elevation myocardial infarction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı ölümler, dünya genelinde tüm popülasyonda ölümün en sık nedenidir (1). Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili ölümlerin önemli bir kısmı ise koroner kalp hastalıkları neticesinde gelişen akut koroner sendromlar nedeniyle olmaktadır. Akut koroner sendromlu (AKS) hastalar; ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME), ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü (NSTEMI), veya unstabil anjina pektoris (USAP) ile başvurmaktadır (2). ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü geçiren hastalar, AKS hastaları içinde acil tedavi gerektiren ve mortalitesi yüksek olan hastalardır. Bu nedenle STYME hastalarının dikkatli ve hızlı değerlendirmesi hastanın tedavi ve takip yönetiminde kolaylık sağlarken, prognozun belirlenmesi ve kardiyovasküler sonuçlar üzerine de faydalıdır (3). Primer perkütan koroner girişim (PPKG), STYME büyük çoğunluğunda enfarktüsle ilişkili arteri açmada ve trombolizi düzeltmede etkilidir. Renin-anjiyotensin sistem (RAS) blokerleri uzun zamandır antihipertansif ajan olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında STYME hastalarda uzun dönemde olumsuz kardiyovasküler olaylarla azaltması bakımından da Sınıf 1 endikasyonla tedavide önerilmektedirler. Fakat bu ilaçların gün içerisindeki kullanım saatleri ile kardiyovasküler sonlanımlar arasındaki ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar antihipertansif ilaçların gece saatlerinde alınmasının kardiyovasküler olayları azalttığını göstermektedir (4). Hermida ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı Hygia çalışmasında da antihipertansif ilaçlarını gece alan hastalarda sabah alanlara göre daha az kardiyovasküler olay gerçekleştiği bulunmuştur (5). Bu çalışmada kullanılan ilaçların %80'nini RAS blokerleri oluşturmaktadır. Ayrıca bu çalışmada yakın dönemde AKS geçirmiş hastalar dışlanmıştır. Koroner arter hastalığı olan hasta popülasyonu ise bu çalışmada az olup yeteri kadar temsil edilememiştir (%10). Gece boyu özellikle sabaha karşı artan adrenerjik aktivite ve RAS aktivite artışı ve bu artışın gece dozunda alınan ilaçlarla azaltılması muhtemel patolojik mekanizma olarak bu çalışmada öne sürülmüştür (4). Çalışmamızda gece alınan RAS blokerlerinin benzer mekanizmalarla RAS aktivitesi ve dolayısıyla sol ventrikül remodellingi azaltması aracığıyla uzun dönemde kardiyovasküler olayları

azaltabileceği hipotezinin doğruluğunu tespit edebilmek için biz de hastanemize STYME tanısıyla yatış verilen hastalarda RAS blokerlerinin gün içinde kullanım zamanları ile uzun dönemde kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI

2.1.1. Koroner Arter Hastalığı Tanımı

İskemik kalp hastalığı (İKH), miyokarda yeterli miktarda kan ve oksijenin ulaşamamasının sonucunda miyokardiyal iskemi semptomlarıyla ortaya çıkan klinik durumları kapsayan bir tanı spekturumudur (6). Çoğunlukla epikardiyal seyir gösteren koroner arterlerin aterosklerotik plaklar nedeniyle daralmaları sonucu oluştuğundan sıklıkla İKH için koroner kalp hastalığı eş anlamlı olarak kullanılır. Ancak aort stenozu, koroner tromboemboli, koroner mikrovasküler disfonksiyon, koroner arterit, proksimal aortit, spontan koroner diseksiyon proksimal aort diseksiyonu, enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan koroner emboli, miyokardiyal köprü veya koroner arterlerin konjenital anormalliği ve vazospazm gibi patalojilerde miyokardiyal iskeminin oluşmasına neden olabilir (7).

2.1.2. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün açıklamış olduğu verilere göre dünya çapında en fazla hastalık yüküne bulaşıcı olmayan hastalıklar neden olmaktadır (8).

Başlıca dört tane bulaşıcı olmayan hastalık grubu vardır. Bunlardan kardiyovasküler sistem hastalığı (KVS) (17,9 milyon ölüm), kanser (9,3 milyon ölüm), kronik solunum yolu hastalığı (4,1 milyon ölüm) ve diyabetes mellitus (DM) (2,0 milyon ölüm), 2019 yılında 41 milyon ölüme ulaşmıştır (8).

Ülkemizde nedenlerine göre ölüm oranları sıralandığında, 2022 yılında %35,4 ile dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklanan ölümler ilk sırada yer almaktadır. Bunu %15,2 ile kanserler ve %13,5 ile solunum sistemi hastalıkları izlemektedir (9).

Dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklanan ölümlerin nedenleri incelendiğinde ise ölenlerin %42,3'ünün iskemik kalp hastalıklarından, %23,5'inin diğer kalp hastalıklarından, %19,2'sinin serebro-vasküler hastalıklardan öldüğü görülmektedir (9).

2.1.3. Koroner Arter Hastalığının Risk Faktörleri

Kardiyovasküler sistem hastalıkları, dünyada ve ülkemizde çok sık görülen ve ciddi morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir (10).

Yaşam boyu kardiyovasküler risk tahminleri, kardiyovasküler hastalık yükünün azaltılmasının üç tür önlemenin (primordiyal, primer ve sekonder) de gerekli olduğunu göstermektedir (10).

Kardiyovasküler sistem hastalıkları için hipertansiyon (HT), DM, dislipidemi, sigara kullanımı ve obezite başlıca değiştirilebilir risk faktörleridir.

2.1.3.1. Hipertansiyon:

Hipertansiyon, dünya çapında erken ölüm ve sakatlığın risk faktörlerinin başında gelen önlenebilir ve tedavi edilebilir hastalıklardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) raporuna göre, hipertansiyon 20 yaş ve üzeri yetişkinlerin %29'unda ve 60 yaş ve üzeri yetişkinlerin ise %63'ünde görülmektedir (11). Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümü yeni gelişen arteriyel hipertansiyon veya daha önce teşhis edilen hipertansiyon hastalarının tedavi hedeflerine ulaşılmasını değerlendirmek tespit etmek için klinik pratiğin en rutin işlemlerinden biridir. Hipertansiyon SKB ≥140 mmHg ve/veya DKB ≥90 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır (12). Koroner arter hastalığı yanında kalp yetersizliği (KY), atriyal fibrilasyon (AF), periferik arter hastalığı (PAH), kronik böbrek hastalığı (KBH), serebrovasküler hastalık (SVH), retinopati gibi birçok komplikasyona da neden olan mortalite yükü fazla olan bir hastalıktır (12,13).

Hipertansiyon tanısının konulması kolay bir hastalık olmasına rağmen ülkemizde hipertansiyon farkındalığı %54,7, tedavi alanların oranı %47,4 ve tedavi alanlarda ise kan basıncı kontrol altında olan oranı ise %28,7 olarak bulunmuştur (14).

Aşırı kalori alımı, obezite, hareketsiz bir yaşam tarzı ve stres, hipertansiyonun dünya çapında daha hızlı artışına neden olduğu bilinmektedir. Ülkemizde de hipertansiyon farkındalığı sağlamak amacıyla 2015 yılında tuz kullanımını kısıtlamaya yönelik bir yönerge çıkarılmıştır (15).

2.1.3.2. Diyabetes Mellitus:

Diyabetes mellitus, kişinin yaşam kalitesini ve süresini sınırlayan hem aterosklerotik kardivasküler hastalık (ASKVH) hem de non- aterosklerotik kardivasküler hastalık önemli bir risk faktörüdür (16). Diyabetik hastalarda, yaş ve etnik açıdan uyumlu diyabetik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, gelecekteki kardiyovasküler olay oranları iki ile sekiz kat daha yüksektir ve diyabet hastalarındaki tüm ölümlerin %75'i koroner hastalıklardan kaynaklanmaktadır. (17-18).

Ülkemizde ciddi bir halk sağlığı sorunu olan diyabet prevalansı %11,4 civarında olup, erkeklerde %8,9; kadınlarda %13,8'dir. Yaşlanan ve artan nüfusla birlikte toplumdaki sıklığı ve etki düzeyinin artacağı öngörülmektedir (19).

2.1.3.3. Hiperkolesterolemi:

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin yükü erken dönemde başlar. Aterosklerotik sürecin, intrauterin dönemde yağlı çizgilenmelerle başladığı aterosklerotik plak oluşumu ile birlikte lipitlerin birikiminin devam eden bir süreç olduğu düşünülmektedir. Yaşamın erken döneminde ölçülen kolesterol düzeyleri, uzun dönemde kardiyovasküler ve ateroskleroz riskini etkilemektedir. Kolesterol taraması 10 yaşından itibaren başlanmalı ve 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Özellikle erken yaşta ASKVH ve ailede hiperkolesterolemi öyküsü olan yüksek riskli grupta kolesterol taraması 2 yaşından itibaren başlanmalı ve her 3-5 yılda bir tekrarlanmalıdır (20-24).

Kardiyovasküler risk tahmini ve yönetimi için kanda bakılan total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliseritler iyi bilinen lipit testleridir (23-26). Özellikle LDL ve Apolipoprotein-B (Apo B) içeren taşıyıcı lipoproteinlerin kanda yüksek olmasının kısa ve uzun vadede KVH riski daha yüksektir (27,28).

LDL kolesterol düşürücü tedavilerin geniş bir spektrumda klinik denemeleri, tedavi sırasındaki LDL kolesterol düzeylerindeki azalma ile ASKVH riskindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (29). Yapılan araştırmalarda LDL kolesterol değerindeki her %1'lik düşüş ömür boyu ASKVH riskinde kabaca %1 azalmayı sağlamaktadır (30). 170.000 hastayla yapılan bir meta-analizde statinlerle uzun süreli tedavinin güvenli olduğunu, klinik açıdan anlamlı yan etkilerinin düşük

olduğunu ve kardiyovasküler olmayan mortalitede de artış olmadığını göstermiştir (31).

Total kolesterol düzeyinden HDL kolesterolün çıkarılması ile elde edilen non-HDL kolesterol değeri, tüm apo-B içeren aterojenik lipopreteinleri içerdiğinden LDL kolesterol ve Apo-B ölçümü kadar etkili olduğu gösterilmiştir (32). Bundan dolayı non-HDL kolesterol değeri, Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin hem 2016 hem 2021 Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzlarında SCORE2 risk skalasında da kullanılmaktadır (33).

2.1.3.4. Sigara:

Sigara kullanımı halen önlenebilir ve değiştirilebilir ölüm ve sakatlıkların en önemli nedeni olmayı sürdürmektedir. Yaklaşık 34 milyon Amerikalı yetişkin çoğunlukla günlük olarak sigara içiyor ve bu durum yılda 170 milyar dolar fazla sağlık harcamasına neden olmaktadır. Sigara tüketimi koroner arter hastalığı, akciğer kanseri ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalıklarının komplikasyonlarının sonucunda yıllık her 5 ölümden 1' ine neden olmaktadır (34).

Sigara kullanımı kardiyovasküler hastalık riskini iki katına çıkarmakta ve bu risk sigaraya başlama yaşı düştükçe, tüketilen sigara sayısıyla ve sigara dumanı maruziyet süresinin uzamasıyla birlikte artmaktadır. Sigara kullanımı ayrıca tekrarlayan miyokard enfarktüsü, ani kalp ölümü, aort anevrizması rüptürü, semptomatik periferik arter hastalığı, iskemik felç, hemorajik felç, koroner bypass ameliyatı ve perkütan koroner müdahale oranlarının artmasıyla ilişkilidir (35). Artmış kan basıncı ve damar tonusu, koroner spazm, endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma, sistemik proinflamatuar etkiler, spontan trombosit agregasyonu, azaltılmış fibrinolitik fonksiyon ve artmış insülin direnci de sigara kullanımının çoklu olumsuz etkileri arasındadır. Ömür boyu sigara kullanan bir birey, hiç sigara kullanmayana göre hayatının en az 10 yılını kaybetmektedir (34).

Ülkemizde 2022 yılı verilerine göre her gün düzenli olarak tütün ve tütün ürünleri kullananların prevelansı %28,3 olup erkeklerde %41,3, kadınlarda %15,5'tir. Bu oran 2019 yılı verilerine göre %0,3 artış göstermiştir (20).

2.1.3.5. Obezite:

Kilo, boy değerlendirmesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplaması günümüzde her kardiyovasküler muayenesinin bir parçası olmalıdır. VKİ; ağırlığın (kg olarak) boyun karesine (m^2 olarak) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. VKİ'nin >30 kg/m2 olması obezite olarak isimlendirilir (36-38). Obezite, tüm etnik ve ırk gruplarında, cinsiyetler arasında ve tüm sosyoekonomik düzeylerde erken ölüm, yüksek morbidite, üretkenlik kaybı ve artan tıbbi bakım maliyetleri için önemli bir risk faktörüdür (39). Obezite geliştikten sonra tedavi edilmesi çok zordur ve bu nedenle sağlıksız kilo alımının önlenmesi, sonradan tersine çevrilmesinden daha kolay ve etkilidir (40).

Vücut ağırlığındaki %5 ile %10'luk kilo düşüşleri bile kan basıncında önemli bir iyileşme sağlar, HDL kolesterolü yükseltirken, trigliseritten zengin lipoproteinler ile LDL kolesterolün daha düşük düzeylerde olmasını ve insülin direncinin de iyileşmesini sağlar (41).

Ülkemizde ciddi bir sağlık sorunu olan obezite prevalansı %20,2 civarında olup kadınlarda %23,6, erkeklerde %16,8' dir (42).

2.1.4. Koroner Arter Hastalığı Patogenezi

Normal sağlıklı bir arter duvarı üç farklı tabakadan oluşur. En iç tabakada damar lümenini çevreleyen tunica intima, düz kas hücrelerinden oluşan tunica media tabakası ve vaso vasorumlar ve sinirlerin bulunduğu tunica adventisya tabakasından oluşmaktadır (43).

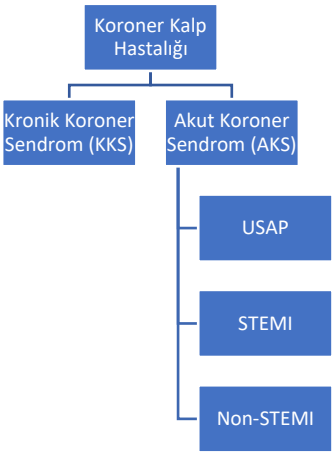
Ateroskleroz gelişiminde rol alan başlıca hücreler vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar, trombositler ve lenfositlerdir (43-45). Hiperlipidemi ve inflamasyon endotel hasarının oluşumu başlıca nedenlerdendir. Aterojenik bir diyet, küçük lipoproteinlerin intima tabakasında birikmesine neden olmaktadır (46). Lipoprotein parçacıkları intima tabakasındaki proteoglikanlara tutunup birikmeye başlamaktadır. Proteoglikanlara bağlı olan lipoprotein parçacıkları oksidatif strese ve çeşitli kimyasal modifikasyonlara neden olmaktadır. İntima tabakasındaki oksidatif stres hem endotel disfonksiyonuna hem de intima tabakasında biriken lipitlerin oksidasyonu ile gelişen inflamatuar sürece neden olmaktadır (43). Hiperkolesteroleminin başlamasından sonra lökositler endotele yapışır ve endotel

bağlantıları arasında hareket eder, intimaya girer. Hücre içinde lipid biriktirmeye ve köpük hücreleri haline gelmeye başlarlar. Hücre içinde biriken lipidler, makrofajlar, köpük hücreleri, T lenfositler, düz kas hücreleri ve extrasellüler matriksle birlikte lipid çekirdeğini oluştururlar (46). Köpük hücrelerinin intimada birikmesi ile "fatty streak" olarak bilinen en erken aterosklerotik yapı oluşur. Bu çizgilenmeler ilerleyen dönemde intimal düz kas proliferasyonu ve lipid birikimesinin devam etmesiyle aterom plağına dönüşümüne ve aterosklerotik lezyonların ilerlemesine neden olur. Üretmiş oldukları kollajen ve elastin lifler, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar sayesinde lipid çekirdeğin etrafına fibröz başlık oluştururlar (46,47).

Olgunlaşan aterom plakları arter lümenini kritik düzeyde daraltsalar bile fibröz başlık sağlam kaldığı sürece önemli klinik olaylara yol açmazlar (43,47). Aterom plağının stabil olup olmaması fibröz başlığın yapısı ve kalınlığı ile ilişkilendirilmektedir. Fibröz başlığın kalınlığı arttıkça plak daha stabil hale gelirken, lipit ve inflamatuar hücrelerden yoğun, fibröz kapsülü ince plaklar ise hassaslaşıp, yüksek yırtılma ve zedelenme riskine sahip olmaktadır (44). Plak başlığı yırtıldığında trombojenik faktörlerin ve koagulasyon kaskadının aktivasyonu olur ve daha sonrasında trombüs formasyonuna ve akut vasküler oklüzyonuna neden olabilir (43).

2.1.5. Koroner Arter Hastalığının Klinik Yansımaları

Aterosklerotik koroner kalp hastalığının ilerleyen yaş ile birlikte kronik koroner sendrom (KKS) ve AKS olarak iki farklı klinik şekilde sonuçlanabilir (48).



Şekil 1: Koroner Kalp Hastalığının Klinik Ortaya Çıkışları

2.1.5.1. Kronik koroner sendrom:

Koroner arter hastalığı uzun, stabil dönemlere sahip olabilir ancak aynı zamanda tipik olarak plak yırtılması veya erozyonunun neden olduğu akut aterotrombotik olay nedeniyle herhangi bir zamanda dengesiz hale gelebilir. Bununla birlikte KAH kroniktir, çoğu zaman ilerleyicidir ve bu nedenle klinik olarak görünüşte sessiz dönemlerde bile ciddidir. Koroner arter hastalığı şüphesi olup stabil angina ve/veya dispne şikayetleri olanlar, yeni başlangıçlı sol ventrikül disfonksiyonu olanlar, revaskülarizasyondan sonraki bir yıl içinde stabil asemptomik ve semptomatik hastalar, taramada KAH'nin tespit edildiği hastalar KKS olarak tanımlanmaktadır (47).

2.1.5.2. Akut koroner sendrom:

Akut koroner sendrom, 12 derivasyonlu elektrokardiyogramda (EKG) değişiklik olsun veya olmasın ve kardiyak troponin (cTn) konsantrasyonlarında akut yükselme olsun veya olmasın, akut miyokardiyal iskemi veya enfarktüs zemininde gelişen anjinal şikayetlerle karakterize bir tanı spektrumudur (48). Akut koroner sendrom klinik yaklaşım açısından değerlendirildiğinde STEMI, NSTEMI ve USAP sınıflandırılmaktadır.

Miyokard Enfarktüsü (ME) 4. Evrensel Miyokard Enfarktüsü Tanımı Kılavuzu'na göre 5 gruba ayrılmaktadır (48).

- Tip 1 ME; epikardiyal koroner arterlerdeki plakların rüptürü veya erozyonu sonucu gelişen spontan ME,
- Tip 2 ME; aterosklerotik plak rüptürü veya erozyonu olmadan miyokardın artmış oksijen ihtiyacı ve azalmış oksijen sunumu arasında bir dengesizlik sonucu gelişen ME,
- Tip 3 ME; anjinal semptomları olan ve cTn değeri elde edilemeden ani kardiyak ölüm ile ilişkili ME,
- Tip 4 ME; perkütan koroner girişim sonrasında gelişen ME,
- Tip 5 ME; koroner arter By-pass grefti (CABG) operasyonu sonrası gelişen ME

Klinik pratikte STEMI ve NSTEMI hastaları aterosklerotik zeminde gelişen tip 1 ME olarak değerlendirilmektedir.

2.2. ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ

2.2.1. Tanı

20 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı olan ve çekilen 12 derivasyonlu EKG'de hipertrofi ve sol dal bloğu (LBBB) yokluğunda ardışık iki derivasyonda ST segmentinde görülen; V2-3 derivasyonlarında; 40 yaş altındaki erkeklerde 2,5 mm ve üstü, 40 yaş üstündeki erkeklerde 2 mm ve üstü, kadınlarda 1,5 mm ve diğer derivasyonlarda en az 1 mm konveks şekilli ST elevasyonu ile resiprokal derivasyonlarda ST depresyonu olması STYME olarak tanımlanmaktadır. ST yükselmeli miyokard enfarktüsü akut koroner arter tıkanıklığını yansıtmaktadır ve koroner arterin tıkanma seviyesi hakkında da bilgi vermektedir (49-53).

İnferiyor STYME tanısı alan hastalarda, beraberinde sağ ventrikül (RV) enfarktüsünü saptamak için sağ prekordiyal derivasyonların (V3R ve V4R) da EKG kaydı alınmalıdır (49-52). V1-V3 derivasyonlarındaki ST segment çökmesi, özellikle T dalgasının terminal kısmı pozitif olduğunda (ST segment yükselmesi eşdeğeri) miyokard iskemisini düşündürür ve V7-V9 derivasyonlarının EKG kaydı alınmalıdır. V1-3 derivasyonlarında ST segment depresyonu ile posterior derivasyonlarda (V7-V9) eş zamanlı ST segment yükselmesi ≥0,5 mm olduğunda posteriyor STYME tanısı konulur ve sıklıkla Cx damarındaki tıkanıklığı gösterir (54). Özellikle hemodinamisi bozuk hastalarda sekiz veya daha fazla yüzey derivasyonunda 1 mm ST depresyonunun varlığı ve aVR ve/veya V1 derivasyonunda ST segment yükselmesi, multidamar iskemisini veya sol ana koroner arter tıkanıklığını düşündürür (55).

2.2.2. Tedavi

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü şüphesi olan tüm hastalarda en kısa sürede 12 derivasyonlu bir EKG alınmalıdır ve hastalar en kısa sürede monitorize etmek gerekir. (56).

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü ölümlerinin çoğu ilk 1 saat içerisinde gerçekleştiğinden kalıcı ST segment elevasyonu olan hastalarda kardiyak belirteçlerin sonucunu beklemeden tedavi planı belirlenmelidir ve uygulanmalıdır (56,57).

2.2.2.1. Reperfüzyon tedavisi:

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü geçiren hastaların acil reperfüzyon tedavisi, 12 saatten kısa süren iskemi semptomları ve kalıcı ST segment yükselmesi olan tüm hastalarda endikedir. Göğüs ağrısı olan hastanın ilk tıbbi temasta bulunduğu yerde (ambulans, hastane vb) ilk 10 dk içinde elektrokardiyogramı çekilmelidir. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2017 yılında yayınlanan STYME kılavuzunda (53);

- STYME tanı anından itibaren 120 dakika içerisinde hastaya fibrinoliz yerine PPKG stratejisi önerilmektedir. STEMI tanısı konulduktan 120 dakika içinde PPKG yapılamıyorsa, kontrendikasyonu olmayan hastalarda semptom başlangıcından sonraki 12 saat içinde fibrinolitik tedavi uygulanıp PPKG yapılan bir merkeze sevk edilmelidir,
- STYME tanısı konulduktan 120 dakika içinde hasta PPKG uygulanan merkeze sevk edilebiliyorsa 90 dakikadan daha kısa süre içinde tıkalı koroner arterden tel geçişi sağlanmalıdır (53,57),
- Semptomların başlangıcından itibaren geçen süre 12 saatten fazla olan hastalarda, iskemi, hemodinamik dengesizlik veya yaşamı tehdit eden aritmileri düşündüren devam eden semptomların varlığında PPKG yapılmalıdır (53,58),
- Asemptomatik hastalarda, STYME başlangıcından 48 saat sonra koroner arterde akım sağlanmasının, medikal tedaviye kıyasla mortaliteyi iyileştirmediği gösterildiğinden rutin PPKG yapılmamalıdır (53,59),
- Fibrinolik tedavi uygulanıp PPKG merkezine sevk edilen tedaviden fayda görmeyen hastalara (60-90 dakika içerisinde %50'den daha az ST-segment rezolüsyonu, hemodinamik veya elektriksel instabilite, kötüleşen iskemi veya devam eden göğüs ağrısı) hızlıca kurtarıcı PKG, fibrinolitik tedavinin faydalı olduğu hastalarda ise rutin PPKG uygulanmalıdır.

Primer perkütan koroner girişimde radyal erişim, yeni kuşak ilaç salınımlı stentlerin kullanılması önerilmektedir (60).

2.2.2.2. Antitrombositer tedavi:

Primer perkütan koroner girişim uygulanan STYME hastalarına, asetilsalisilik asit (ASA) ve bir P2Y12 inhibitöründen oluşan dual antiplatelet kombinasyon tedavisi

(DAPT) ve parenteral antikoagülan tedavisi uygulanmalıdır (53,61,62). Asetilsalisilik asit tüm STYME hastalarında kontraendikasyon olmadığı sürece 150-300 mg oral dozuyla yükleme (75-250 mg IV) ve 75-100 mg idame dozuyla verilerek devam edilmesi hem Avrupa hem de Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti tarafından önerilmektedir (53). Prasugrel (60 mg yükleme dozu ve 10 mg idame dozu) veya tikagrelor (180 mg yükleme dozu ve 90 mg idame dozu) gibi potent P2Y12 inhibitörlerinin, PPKG öncesinde veya en geç işlem sırasında kontraendikasyon olmadığı sürece başlanılması önerilmektedir. Ancak prasugrel ve ticagrelorün olmadığı veya kontraendike olduğu durumlarda klopidogrel (600 mg yükleme ve 75 mg idame tedavisi) tedavisinin başlanılması uygundur. (62,63). Genellikle 75 yaş üstündeki hastalarda veya 60 kg'dan daha az vücut ağırlığına sahip hastalarda artmış kanama riski olduğundan prasugrelin iskemik riski çok yüksek hastalar dışında kullanılması önerilmemektedir (63). Tikagrelor ve prasugrel hemorajik inme geçirmiş hastalarda, oral antikoagülan kullanan hastalarda veya orta ila şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (62-64). Daha önce hiç P2Y12 inhibitörlerini kullanmayan hastalarda kangrelor tedavisi de önerilmektedir. Kangrelor hem hızlı etki başlangıcı hem de etkinin hızlı etkinin tersine çevrilmesinden dolayı güçlü bir P2Y12 inhibitörüdür (65-68).

Primer perkütan koroner girişim öncesinde glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) inhibitörlerinin kullanımının kateterizasyon laboratuvarındaki rutin kullanıma kıyasla bir fayda sağladığı kanıtlanmamıştır ve kanama riskini arttırdığı gözlemlenmiştir. Dolayısıyla GP IIb/IIIa inhibitörlerinin sadece trombotik bir komplikasyon geliştiğinde kurtarıcı olarak kullanılması önerilmektedir (53).

2.2.2.3. Antikoagülan tedavi:

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü geçiren hastaların antitrombosit tedavisine ek olarak önerilen antikoagülasyon tedaviler; unfraksiyone heparin (UFH), enoksaparin ve bivaluridindir (53). Antitrombotik tedaviye ek olarak günlük pratikte yaygın olarak UFH (yükleme dozu 70-100 U/kg) kullanılması önerilse de daha düşük öneri düzeyinde enoksaparin de (0.5 mg/kg) önerilmektedir (69-71). Primer perkütan koroner girişim sırasında kılavuz katater tromboz riskinden dolayı fondaparinuksun

kullanımı önerilmez (72). Heparine bağlı trombositopeni öyküsü olan hastalarda PPKG sırasında antikoagülan ajan olarak bivalirudin kullanılması önerilmektedir (53).

2.2.2.4. Kronik dönem tedavisi:

ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü sonrasında PPKG uygulanan hastalarda stent tipine bakılmaksızın standart tedavi planı 12 ay boyunca ASA ve potent bir P2Y12 inhibitörünün kullanılmasıdır (61,62). Kanama riski yüksek olan hastalarda DAPT süresi 6 aya düşürülebilir, iskemik riski yüksek olan hastalarda ise DAPT süresi 12 aya uzatılabilir (53).

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti, STYME sonrasında akut dekompanse kalp yetmezliği, hemodinamik instabilite, yüksek dereceli atriyoventriküler blok gibi durumlar olmadığında, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonun %40 ve altındaki hastalarda beta-bloker tedavisini önermektedir (73-77).

ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarında en kısa süre içerisinde yüksek doz statin tedavisine başlanmalıdır. Bu hastalarda LDL-K konsantrasyonu 70 mg/dL altında ve başlangıç LDL-K düzeyine göre en az %50 azalma sağlanması önerilmektedir (78-81). Yüksek doz statin tedavisine rağmen istenilen kolesterol değerine ulaşılamadığında ise ezetimib, PCSK9 inhibitörleri gibi ek tedaviler gerekebilir (82-84).

ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarında kullanılan diğer ilaç tedavi grubu RAS blokerleridir. Bu grupta anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) bulunmaktadır (85,86). Sol ventrikül sistolik disfonksiyon, HT, DM ve KBY si olan ve özellikle anteriyor STYME geçiren hastalarda kontraendikasyonu olmadığı sürece ilk 24 saat içerisinde başlanması gerekmektedir (53).

2.3. STYME SONRASI UZUN DÖNEM TAKİPTE KAN BASINCI YÖNETİMİ

Hipertansif hastalar, kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Kan basıncının etkili bir şekilde düşürülmesinin ve takibinin inme, kalp yetmezliği, majör kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir (5).

2010 yılında yapılan bir araştırmada, hipertansiyonu olan yetişkinlerin %46,5'inin hastalıklarının farkında olduğu, %36,9'unun antihipertansif ilaçlarla tedavi edildiği ve yalnızca %13,8'inin kan basıncı kontrol altına alındığı görülmüştür. Düşük ve orta gelirli ülkelerde hipertansiyon farkındalığı, tedavisi ve kontrolü, gelişmiş ülkelere göre daha düşük olduğundan hastalığın sonuçları da daha kötü seyretmektedir (87).

Sirkadyen ritmin kan basıncı üzerindeki etkileri çeşitli patofizyolojik durumlarda önemli rol oynamaktadır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal, hipotalamus-hipofiz-tiroid, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemlerindeki değişiklikler kan basıncı sirkadyen ritmini düzenlemede etkilidir (88). Fizyolojik olarak kan basıncının sabah saatlerinde daha yüksek olmasının temel sebebinin sempatik sistemin sirkadyen ritminin sabah saatlerinde özellikle uyandıktan sonra daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sabah saatlerinde plazma nöradrenalin ve adrenalin konsantrasyonların en yüksek seviyelere ulaşması ve RAS sisteminin bileşenlerinin (prorenin, plazma renin aktivitesi, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin I, II ve aldosteron) gece uykusunun orta ve son aşamasında yükselmesi, kan basıncının günlük değişimini etkilemektedir (89,90).

Kan basıncı normalde sabahın erken saatlerinde yüksek olup ve akşam geç saatlerde özellikle de uyku saatlerinde düşürek gün içinde değişmektedir. Gün içerisindeki bu değişikliklere göre kan basıncı modelleri 'dipper patern' ve 'non-dipper patern' olarak sınıflanmaktadır (91). Kan basıncındaki (KB) normal değişim, kan basıncının gün içinde akşama doğru %10 ile %20 oranında azalmasıdır. Sirkadiyen ritim sırasında gece arteriyel kan basıncında gündüze göre %10'dan fazla düşüş olanlarda 'dipper hipertansiyon paterni', daha küçük bir düşüşe sahip olanlarda ise 'non-dipper hipertansiyon paterni' olarak sınıflandırılır (92). Yapılan araştırmalar, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı izlemenin, kan basıncının noktasal ölçümlerine göre hipertansiyona bağlı gelişen komplikasyonları daha iyi öngördüğünü göstermiştir. Non-invazif ambulatuar kan basıncı izleme ile yapılan klinik çalışmalar, esansiyel hipertansiyonun bazı kardiyovasküler komplikasyonlarının (sol ventriküler hipertrofi, felç), 24 saatlik ambulatuar tansiyon ölçümünde 'non-dipper paterni' izlenen hastalarda daha sık görülme eğiliminde olduğunu göstermiştir (91,92). Uyku zamanındaki kan basıncı ve kan basıncındaki düşüş KVH riski için önemli

belirteçlerdir. Yapılan çalışmalarda non-dipper hipertansiyon paterninin artmış kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Antihipertansif ilaçların sınıfından bağımsız olarak, sistolik ve diyastolik kan basıncının azalmasıyla inme, majör kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler ölümler oranlarında azalma birebir ilişkilidir (5).

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokerleri uzun zamandır antihipertansif ajan olarak kullanılmaktadır. Fakat bu ilaçların gün içerisindeki kullanım saatleriyle ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır. Hermida ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı Hygia çalışmasında da antihipertansif ilaçlarını gece alan hastalarda sabah alanlara göre daha az kardiyovasküler olay gerçekleştiği bulunmuştur (4).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı. Hastane Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Komisyonu ve Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi etik kurul onayı alınarak ve Helsinki deklerasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi (Ek). Şubat 2018 ve Şubat 2020 yılları arasında acil servise iskemik semptomlar ile başvuran, EKG'de en az iki komşu derivasyonda ≥1 mm ısrarcı ST segment yükselmesi ve resiprokal derivasyonlarda ST segment çökmesi saptanan, STYME tanısı (48) konulup hastaneye yatışı yapılan, 18 yaş üzerinde, sorumlu hekimlerince PPKG kararı alınıp, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 701 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilecek hastaların bilgilerine hastane elektronik bilgi işlem sistemi, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı e-Nabız ve Medula sistemlerinden erişilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Şubat 2018 ve Şubat 2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine iskemik semptomlar ile başvuran, EKG'de en az iki komşu derivasyonda ≥ 1mm ST segment yükselmesi ve respirokal ST segment çökmesi olup, STYME tanısı ile yatışı yapılmış olması,
- 18 yaş üstü koroner anjiyografisi yapılan hastalar,
- T.C. vatandaşı veya geçici kimlik ve pasaport numarası olan, sağlık sistemi kayıtları bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük hastalar,
- Başvuruda travması olan hastalar,
- Taburculuk sonrası takipte RAS blokeri kullanmayan hastalar,

- İlaçlarını günde birden fazla dozda alan hastalar, ilaç kullanım zamanın bilmeyen ya da düzensiz saatlerde ilaç alan hastalar ve eksik bilgileri olan hastalar,
- Gece vardiyasında çalışan hastalar,
- Ciddi komorbiditesi olan hastalar (ciddi karaciğer hastalığı, malignite, AIDS),
- Vatandaşlık veya pasaport numarası bulunmaması nedeniyle sağlık kayıtlarına ulaşılamayan hastalar,
- Sol ventrikül anevrizması, Brugada sendromu, perikardit tanısı gibi STYME dışında EKG'de ST yükselmesi bulunan hastalar,
- STYME tanısı almış ancak PPKG yapılmamış ve trombolitik tedavi yapılan hastalar.

3.2. HASTALARIN BAZAL KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, laboratuvar tetkik sonuçları, tedavi verileri, hastane yatışında ve taburculuk sonrası takip bilgileri ile sonlanımla ilişkili klinik veriler ilgili hasta dosyası incelenerek, hastane elektronik bilgi işlem sistemi, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı e-Nabız ve Medula sistemlerinden elde edildi. Hastalara sistemde kayıtlı numaralarına telefonla ulaşılarak ya da poliklinik kontrollerinde RAS blokerlerini ne zaman aldıkları kayıt edildi. Dahil edilen hastalar RAS blokerlerini gün içinde kullanım zamanına göre sabah (06.00-10.00) ve akşam (20.00-00.00) alanlar olarak ikiye ayrıldı. Renin anjiyotensin sistem bloker kullanımı tekli ya da kombine ilaç tedavisi (ACEI + BB, ACEI+ CCB gibi) olarak kabul edildi.

Hipertansiyon tanısı için, antihipertansif ilaç kullanıyor olması veya önceden SKB ≥140 mmHg veya DKB ≥90 mmHg olması ölçüt alındı. Tansiyon aletinin manşonu kolu saracak şekilde, kol kalp hizasındayken dirseğin iç yüzeyindeki brakiyal arterin olduğu noktadan tansiyon ölçümü yapıldı. Hasta en az 5 dakika istirahat ettikten sonra sırtını herhangi bir yere yaslayarak ve oturarak tansiyon ölçümü yapıldı.

Diyabetes mellitus tanısı için insülin, oral antidiyabetik ajan kullanıyor olması veya kan şekeri yüksekliği saptanması (açlık plazma glukozu ≥126 mg/dL) veya HgA1c ≥ %6,5 olması ölçüt alındı.

Dislipidemi tanısı için açlık LDL-K ≥130 mg/dL, dislipidemi tedavisi alıyor olması ölçüt alındı.

Killip sınıflaması; hastanın acil başvurusundaki muayene bulgularında ral, S3 varlığı, akciğer ödemi, yüklenme bulguları ve kardiyojenik şok tablosu olup olmamasına göre 4 sınıfa ayrıldı.

Kronik konjestif kalp yetersizliği; transtorasik ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonunun (EF) <%40 olması ve KY semptomlarının varlığı olarak Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti tarafından 2022 de yayınlanan Kalp Yetersizliği Kılavuzuna uygun olarak belirlendi.

Vasküler hastalık tanısı, önceki KAH öyküsü, aortik, karotis veya PAH varlığına göre belirlendi.

Geçici iskemik atak nöroloji uzmanı tarafından teyit edilen geçici fokal nörolojik kayıp olarak kabul edilirken, inme ise kalıcı fokal nörolojik kayıp ile birlikte, kranial görüntülemede aktif lezyon varlığı olarak tanımlandı.

3.3. LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar parametreleri, hastaların acil başvurusu sırasında perkütan girişimi geciktirmeyecek şekilde ve hastanın yatışı boyunca işlem sonrası ilk 24 saat içinde alınan örneklerden elde edildi. Yatışları süresinde yapılan ekokardiyografileri, koroner anjiyografi sonuçları, tıbbi geçmişleri ve demografik bilgileri hastane bilgi sisteminden elde edildi ve kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hemogram değerleri otomasyonlu tam hücre sayıcısı (MIND-RAY BC-6800, Çin) ile periferik kan biyokimya parametreleri "ARCHITECT PLUS CI-4100, ABD" cihazı ile bakılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan [çeyreklerarası aralık] şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve % ile ifade edildi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını incelemek için Kolmogorov-Smirnov testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında bağımsız örnekler T testi kullanılarak karşılaştırılırken, anormal dağılımlı değişkenler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak

karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Uzun dönem mortalite ve MACE (majör istenmeyen kardiyovasküler olay) için bağımsız risk faktörlerine karar vermek için ise tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi kullanıldı. Renin anjiyotensin sistem blokerlerini sabah kullananlar ile akşam kullananların sağkalım ve MACEsiz sağkalım eğrileri Kaplan-Meier analizi ile oluşturulup Log-Rank testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından p değerinin 0.05'in altında olması kabul edildi. SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılım programı kullanılarak analiz yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Şubat 2018 ve Şubat 2020 tarihleri arasında Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran STYME tanısı konulup PPKG yapılan toplam 701 hasta dahil edilmiştir (yaş ortalamaları 57,5 ±11,9 yı**l,** %75,9 erkek). Dahil edilen hastalar, RAS blokerlerini sabah alanlar ve akşam alanlar olarak ikiye ayrıldı. Taburculuk sonrası 485 hasta RAS blokerlerini sabah almakta, 216 hasta ise akşam almaktaydı. Medyan takip süresi 28 ay idi.

Tablo-1' de uzun dönem takipte MACE olan ve olmayan gruplar arasında klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. Taburculuk sonrası uzun dönem takipte MACE gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında cinsiyet, DM, HT, sigara, atriyal fibrilasyon risk faktörleri açısından anlamlı bir farklılık yokken, takiplerinde MACE gelişen grupta, kalp yetersizliği öyküsü, geçirilmiş SVH, multidamar hastalık, RAS ve beta bloker kullanım öyküsü, işlem sırasında LAD lezyonuna işlem yapılmış olması daha sık olup, ortalama ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri ve sistolik kan basıncı daha düşük, ortalama kalp hızı daha yüksek saptanmıştır ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$; $p=0,01$; $p=0,01$; $p=0,03$; $p<0,01$; $p<0,01$; $p=0,01$ sırasıyla).

Tablo 1: Uzun Dönem Takipte MACE Olan ve Olmayan Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Demografik ve Klinik Özellikler	Toplam Hasta n=701	MACE olan n =129 (%18,4)	MACE olmayan n=572 (%81,6)	P değeri
Yaş, yıl (Ort. ±Ss)	57,5±11,9	62.52 ±14.2	56.4 ±11	**<0,01**
Cinsiyet (erkek), n (%)	532 (75,9)	95 (73,6)	437 (76,4)	0,51
Diabet Mellitus n (%)	166 (23,7)	38 (29.5)	128 (22,4)	0,09
Hipertansiyon n (%)	312 (44,5)	67 (51,9)	245 (42.8)	0,06
Sigara n (%)	461 (65,8)	85 (65,9)	376 (65,7)	0,97
Hiperlipidemi n (%)	131 (18,7)	22 (17,1)	109 (19,1)	0,60
Atriyal Fibrilasyon n (%)	20 (2,9)	6 (4,7)	14 (2,4)	0,17
Aile Öyküsü n (%)	131 (18,7)	20 (15,5)	111 (19,4)	0,30
Ras Bloker Kullanım Öyküsü n (%)	102 (14,6)	28 (21,7)	74 (12,9)	**0,01**
Beta Bloker Kullanım Öyküsü n (%)	127 (18,1)	33 (25,6)	94(16,4)	**0,01**
Statin Kullanım Öyküsü n (%)	113 (16,1)	26 (20,2)	87 (15,2)	0,17
Asetilsalisilik Asit Kullanım Öyküsü n (%)	187 (26,7)	41 (31,8)	146 (25,5)	0,15
Klopidogrel Kullanım Öyküsü n (%)	34 (4,9)	10 (7,8)	24 (4,2)	0,09
Koroner Arter Hastalığı n (%)	122 (17,4)	29 (22,5)	93 (16,3)	0,09
Periferik Arter Hastalığı n (%)	18 (2,6)	4 (3,1)	14 (2,4)	0,67
Kalp Yetersizliği Öyküsü n (%)	10 (1,4)	7 (5,4)	3 (0,5)	**<0,01**
Geçirilmiş Serebrovasküler Olay n (%)	17 (2,4)	8 (6,2)	9 (1,6)	**<0,01**
LAD Culprit n (%)	303 (43,2)	64 (49,6)	239 (41,8)	**0,03**
RCA Culprit n (%)	240 (34,2)	41 (31,8)	199 (34,8)	0,09
Cx Culprit n (%)	133 (19)	18 (14)	115 (20,1)	**0,03**
Multidamar Hastalığı n (%)	299 (42,7)	71 (55)	228 (39,9)	**<0,01**
Sistolik Kan Basıncı (mm/HG) (Ort. ±Ss)	123,08±21,92	116,56±26,4	124,55±20,52	**<0,01**
İşlem Sonrası ilk 24 saat içinde bakılan EF (%) (Ort. ±Ss)	44,37±10,06	38,10±11,01	45,78±9,28	**<0,01**
Kalp Hızı (atım/dk) (Ort. ±Ss)	80,45±18,41	84,16±20,47	79,61±17,82	**0,01**

n: örneklem sayısı; %: yüzde; Ort.: ortalama; Ss: standart sapma; Ras blokeri: renin-anjiyotensin sistem blokeri; KKB: kalsiyum kanal blokörü; SBP: Sistolik kan basıncı; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LAD: Sol ön inen arter; CX: Sirkumfleks arter; RCA: Sağ koroner arter.

Tablo 2'de uzun dönem takiplerinde MACE olan ve olmayan gruplar arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması görülmektedir. Tabloda görülebileceği gibi gruplar arasında ortalama lökosit, trombosit, CRP, troponin, total kolesterol, HDL, trigliserid, ürik asit, hemoglobin A1c, sodyum ve potasyum düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yokken, MACE gelişen grupta ortalama hemoglobin daha düşük, ortalama kreatinin, glukoz, LDL, AST ve ALT düzeyleri daha yüksek izlenmiştir (p=0,04; p<0,01; p<0,01; p=0,02; p <0,01; p<0,01 sırasıyla).

Tablo 2: Uzun Dönem Takipte MACE Olan ve Olmayan Tüm Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	**Toplam Hasta n=701**	**MACE olan n = 129 (%18,4)**	**MACE olmayan n = 572 (%81,6)**	**P değeri**
Lökosit (x10^3 /µL)	12,30±3,86	12,9±4,08	12,1±3,8	0,06
Trombosit (x10^9 /µL)	238 [77,5]	236 [74,5]	238,5 [79,75]	0,92
Hemoglobin (g/dL)	13,89±1,69	13,5±1,9	14±1,6	**0,04**
HgA1c (%)	6,21±3,51	6,50±2,38	6,16±3,71	0,33
Kreatinin (mg/dL)	0,8 [0,3]	0,9 [0,5]	0,8 [0,2]	**<0,01**
Glukoz (mg/dL)	104 [35]	110 [83,5]	103 [27,5]	**<0,01**
CRP (mg/L)	3.9 [16,8]	11 [22,9]	3,1 [16,7]	0,15
Troponin (ng/ml)	6,4 [38,8]	8,72[47,7]	6,1 [35,8]	0,51
Total Kolesterol (mg/dL)	190,57±45,75	187,62±48,53	191,23±45,12	0,41
LDL (mg/dL)	119,61±36,12	113,08±35,5	121,08±36,14	**0,02**
HDL (mg/dL)	37,56±10,67	38,8±13	37,3±10,05	0,14
Trigliserid (mg/dL)	162,34±90,58	160,50±102	162,76±87,63	0,80
Ürik asit (ng/mL)	6,26±1,69	6,46±1,80	6,21±1,65	0,12
AST (mg/dL)	35 [72]	67 [121]	32 [59]	**<0,01**
ALT (mg/dL)	31 [37]	48 [73]	29 [31]	**<0,01**
Sodyum (mg/dL)	137,14±6,61	137,34±5,12	137,09±6,91	0,70
Potasyum (ng/mL)	4,17±0,53	4,22±0,62	4,16±0,51	0,21

n: örneklem sayısı; %: yüzde; Ort.: ortalama; Ss: standart sapma; CRP: C-reaktif protein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; AST: Alanin aminotransferaz; ALT: alanin aminotransferaz.

Tablo 3'te RAS blokerlerini sabah ve akşam alan gruplar arasında uzun dönem takipte hastane dışı olayların sıklığı karşılaştırılmıştır. Buna göre RAS blokerlerini sabah alan grupta, akşam alan gruba göre akut kalp yetmezliği (AKY), ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, MACE ve ölüm anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,01; p=0,02; p<0,01; p<0,01 sırasıyla).

Tablo 3: RAS Blokerleri Kullanım Zamanına Göre Sonlanım Noktalarının Karşılaştırılması

Sonlanım Noktaları	Toplam Hasta n=701	Sabah Alanlar n:485 (%69,2)	Akşam Alanlar n:216 (%30,8)	P değeri
Akut Kalp Yetmezliği n (%)	70 (9,9)	66(9,4)	4(0,5)	**<0,01**
Ölümcül olmayan Miyokard Enfarktüsü (%)	55 (7,8)	46(6,6)	9 (1,2)	**0,02**
MACE n (%)	129 (18,4)	112 (16)	17 (2,4)	**<0,01**
Ölüm n (%)	73 (10,4)	67 (9,6)	6 (0,8)	**<0,01**

n: örneklem sayısı; %: yüzde; MACE: majör istenmeyen kardiyovasküler olay

Major istenmeyen kardiyovasküler olay ile ilişkili bağımsız prediktörlerinin tespiti için yapılan tek değişkenli analizde p değeri <0.05 olan 10 parametre, çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edildi. Bu değişkenler yaş, multidamar hastalık, kalp yetersizliği öyküsü, RAS blokeri kullanım zamanı, işlem sonrası ilk 24 saat içinde bakılan EF, hemoglobin, CRP, glukoz, sistolik kan basıncı ve kalp hızı olup tablo 4'te gösterilmiştir. Regresyon analizinin sonuçları %95 güven aralığı (CI) ile tehlike oranları (HR) olarak sunulmuştur. Bu parametreler çok değişkenli COX regresyon analizine dahil edildiğinde ise hasta yaşının ileri olması (HR=1,02, %95 CI 1,01-1,04, p<0,01), kalp yetersizliği öyküsü olması (HR=2,44, %95 CI 1,1-5,4, p=0,03), RAS blokerini sabah alıyor olması (SPSS veri girişinde sabah alanlar=0, akşam alanlar ise 1 olarak kodlanmıştır) (HR=0,39, %95 CI 0,23-0,68, p<0.01), işlem sonrası ilk 24 saat içinde bakılan EF nin düşük olması (HR= 0,96, %95 CI 0,94-0,97, p<0,01), ortalama glukoz değerinin yüksek olması (HR= 1,003, %95 CI 1,001-1,004, p<0,01) ve ortalama sistolik kan basıncının düşük olması (HR= 0,98, %95 CI 0,98-0,99, p<0,01) uzun dönem MACE nin bağımsız prediktörleri olarak saptandı.

Tablo 4: MACE için Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişken	HR	CI	P Değeri
Yaş	1,02	1,01-1,04	**<0,01**
Multidamar Hastalığı	1,28	0,89-1,8	0,17
Kalp Yetersizliği Öyküsü	2,44	1,1-5,4	**0,03**
Ras Blokeri Kullanım Zamanı	0,39	0,23-0,68	**<0,01**
İşlem Sonrası ilk 24 saat içinde bakılan EF (%)	0,96	0,94-0,97	**<0,01**
Hemoglobin	0,97	0,87-1,07	0,60
CRP	1,003	0,99-1	0,11
Glukoz	1,003	1,001-1,004	**<0,01**
Sistolik Kan Basıncı	0,98	0,98-0,99	**<0,01**
Kalp Hızı	1,002	0,99-1,01	0,58

RAS blokeri: renin-anjiyotensin sistem blokeri; CRP: C-reaktif protein; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu. (Klinik olarak ilgili tüm parametreler modele dahil edildi. HR, Tehlike Oranı; CI, Güven aralığı)

Akut kalp yetersizliği ile ilişkili parametrelerin çok değişkenli Cox regresyon analizine ait veriler tablo 5'te gösterilmiştir. Bu parametreler çok değişkenli COX regresyon analizine dahil edildiğinde hasta yaşının ileri olması (HR=1,04, %95 CI 1,02-1,07, p<0,01), RAS blokerini sabah alıyor olması (HR=0,14, %95 CI 0,05-0,40, p<0.01), işlem sonrası ilk 24 saat içinde bakılan ortalama EF nin düşük olması (HR= 0,91, %95 CI 0,89-0,93, p<0,01) ve ortalama glukoz değerinin yüksek olması (HR= 1,003, %95 CI 1,001-1,005, p<0,01) uzun dönem AKY nin bağımsız prediktörleri olarak saptandı.

Tablo 5: Akut Kalp Yetersizliği için Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişken	HR	CI	P Değeri
Yaş	1,04	1,02-1,07	**<0,01**
Multidamar Hastalığı	1,70	1,00-2,88	0,05
Kalp Yetersizliği Öyküsü	2,35	0,81-6,77	0,11
Ras Blokeri Kullanım Zamanı	0,14	0,05-0,40	**<0,01**
İşlem Sonrası ilk 24 saat içinde bakılan EF (%)	0,91	0,89-0,93	**<0,01**
Hemoglobin	1,09	0,95-1,24	0,19
CRP	1,00	0,99-1,00	0,89
Glukoz	1,003	1,001-1,005	**<0,01**
Sistolik Kan Basıncı	0,99	0,98-1,00	0,19
Kalp Hızı	1,00	0,99-1,01	0,54

RAS blokeri: renin-anjiyotensin sistem blokeri; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; CRP: C-reaktif protein. (Klinik olarak ilgili tüm parametreler modele dahil edildi. HR, Tehlike Oranı; CI, Güven aralığı)

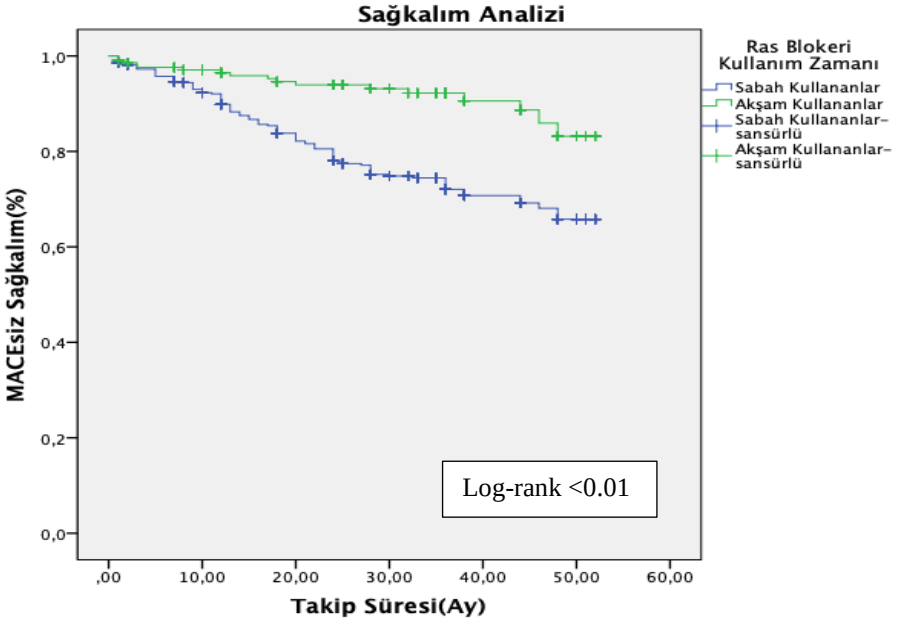
Uzun dönem mortalite ile ilişkili parametrelerin çok değişkenli Cox regresyon analizine ait veriler tablo 6'da gösterilmiştir. Bu parametreler çok değişkenli COX regresyon analizine dahil edildiğinde hasta yaşının ileri olması (HR=1,10, %95 CI 1,07-1,12, p<0,01), multidamar hastalığı olması (HR=1,74, %95 CI 1,05-2,88, p=0,03), kalp yetersizliği öyküsü olması (HR=2,82, %95 CI 1,11-7,12, p=0,03), RAS blokerini sabah alıyor olması (HR=0,27, %95 CI 0,10-0,68, p<0.01), işlem sonrası ilk 24 saat içinde bakılan ortalama EF nin düşük olması (HR= 0,94, %95 CI 0,92-0,96, p<0,01) ve ortalama glukoz değerinin yüksek olması (HR= 1,004, %95 CI 1,002-1,006, p<0,01) uzun dönem mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak saptandı.

Tablo 6: Uzun Dönem Mortalite için Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişken	HR	CI	P Değeri
Yaş	1,10	1,07-1,12	**<0,01**
Multidamar Hastalığı	1,74	1,05-2,88	**0,03**
Kalp Yetersizliği Öyküsü	2,82	1,11-7,12	**0,03**
Ras Blokeri Kullanım Zamanı	0,27	0,10-0,68	**<0,01**
İşlem Sonrası ilk 24 saat içinde bakılan EF (%)	0,94	0,92-0,96	**<0,01**
Hemoglobin	0,94	0,82-1,07	0,37
CRP	1,002	0,994-1,009	0,67
Glukoz	1,004	1,002-1,006	**<0,01**
Sistolik Kan Basıncı	0,99	0,98-1,00	0,05
Kalp Hızı	1,005	0,99-1,01	0,4

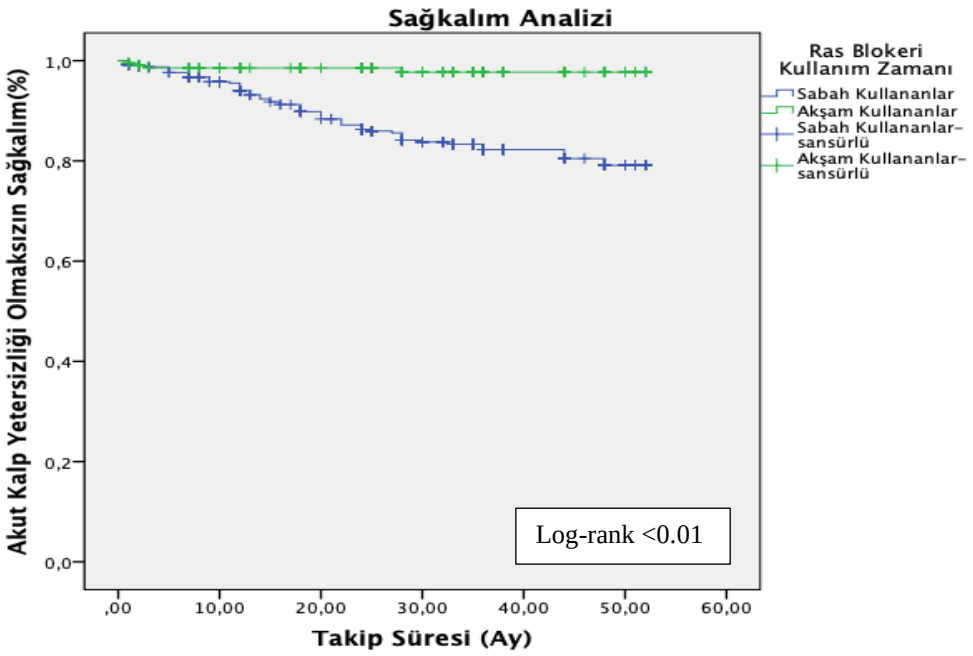
RAS blokeri: renin-anjiyotensin sistem blokeri; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; CRP: C-reaktif protein. (Klinik olarak ilgili tüm parametreler modele dahil edildi. HR, Tehlike Oranı; CI, Güven aralığı)

Uzun dönem takipte RAS bloker kullanım zamanına göre sağkalım analizlerine bakıldığında RAS blokerlerini akşam alan grupta sabah alan gruba göre MACE'siz sağkalım oranlarının anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür (Log-rank <0,01) (Şekil 2).



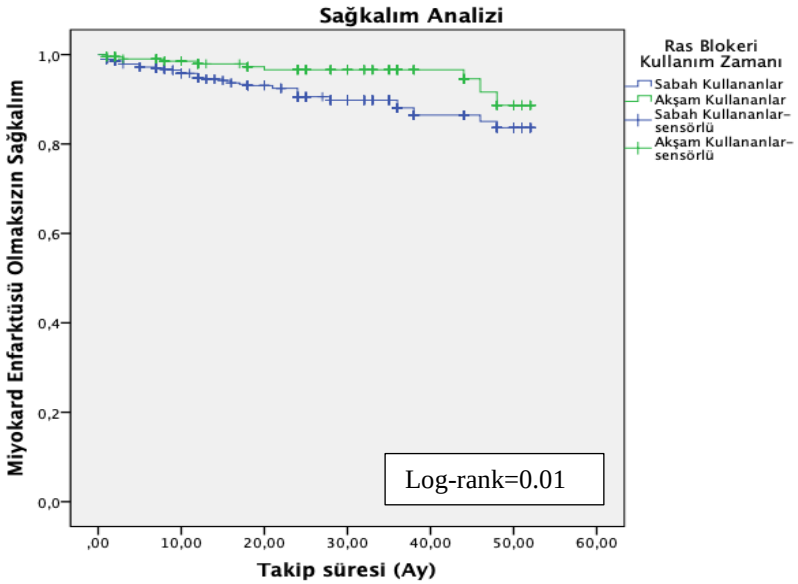
Şekil 2: Uzun Dönem Takipte RAS Blokeri Kullanım Zamanına Göre MACEsiz Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Survi Analizi

Uzun dönem takipte RAS bloker kullanım zamanına göre sağkalım analizlerine bakıldığında RAS blokerlerini akşam alan grupta sabah alan gruba göre akut kalp yetmezliği olmaksızın sağkalım oranlarının anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür (Log-rank <0,01) (Şekil 3).



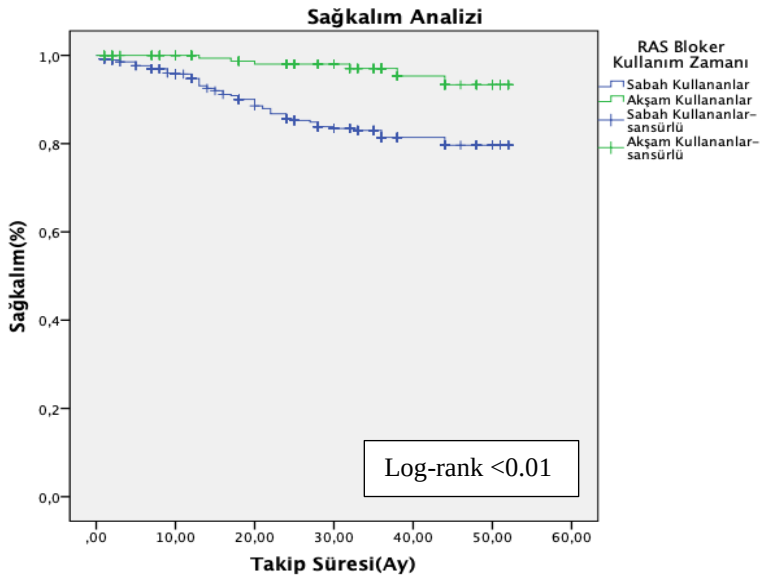
Şekil 3: Uzun Dönem Takipte RAS Blokeri Kullanım Zamanına Göre Akut Kalp Yetersizliği Olmaksızın Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Survi Analizi

Uzun dönem takipte RAS bloker kullanım zamanına göre sağ kalım analizlerine bakıldığında RAS blokerlerini akşam alan grupta sabah alan gruba göre miyokard enfarktüsü olmaksızın sağkalım oranlarının anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür (Log-rank =0,01) (Şekil 4).



Şekil 4: Uzun Dönem Takipte RAS Blokeri Kullanım Zamanına Göre Miyokard Enfarktüsü Olmaksızın Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Survi Analizi

Uzun dönem takipte RAS bloker kullanım zamanına göre sağ kalım analizlerine bakıldığında RAS blokerlerini akşam alan grupta sabah alan gruba göre sağkalım oranlarının anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür (Log-rank <0,01) (Şekil 5).



Şekil 5: Uzun Dönem Takipte RAS Blokeri Kullanım Zamanına Göre Sağkalımı Gösteren Kaplan-Meier Survi Analizi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda STYME geçirmiş hastaların uzun dönem tedavilerinde yer alan RAS blokerlerini sabah kullananlarda akşam kullananlara göre akut kalp yetmezliği, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, MACE ve ölüm anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bununla birlikte yapılan çok değişkenli COX regresyon analizinde hasta yaşının ileri olması, multidamar hastalığı olması, kalp yetersizliği öyküsü olması, işlem sonrası ilk 24 saat içinde bakılan ortalama EF nin düşük olması ve ortalama glukoz değerinin yüksek olması uzun dönem mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak saptandı.

ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü tedavisinde PPKG'nin yaygınlaşması ve yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte son 30 yılda kardiyovasküler ölümlerde etkileyici bir düşüş olmuştur. Ancak bu düşüş son yıllarda yavaşlamış olup yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir (3,93,94). Bu hastaların uzun dönem takiplerinde, olumsuz kardiyovasküler olayları azaltması açısından RAS blokerleri tedavide önerilmektedirler. RAS blokerleri, ejeksiyon fraksiyonu düşük olan kalp yetersizliği hastalarında sınıf 1 olarak önerilirken, normal ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda ise sınıf 2a olarak önerilmektedir (53). Güncel kılavuzların aksine hipertansiyonun güncel tedavisinde, gündüz veya 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yerine hipertansiyon paterninin ve uykudaki kan basıncı ortalamasının KVH riskini tahmin etmede daha güvenilir olduğu prospektif çalışmalarda ve meta-analizlerlerde gösterilmiştir (95-101).

Yayınlanmış birçok klinik çalışma, geleneksel antihipertansif ilaçların uykuda kan basıncının azalttığını ve uyku süresince göreceli kan basıncı düşüşünün sabaha doğru arttığını göstermiştir. Renin anjiyotensin sistem blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), beta blokerler ve diüretikler ve bu ilaçların kombinasyonlarının, sabah yerine akşam kullanıldığında tansiyon kontrolünü büyük ölçüde iyileştirildiği bildirilmiştir (4).

MAPEC çalışması, antihipertansif ilaçların akşam kullanımının geleneksel sabah kullanımına göre KVH riskini daha iyi azalttığı hipotezini test etmek için tasarlanmış ilk prospektif ve randomize çalışma idi. 3.344 hasta alınan bu çalışmada, ortalama 5,6 yıl takip sonucunda ilaçlarını akşam alanlarda ortalama uyku kan

basıncının daha düşük, non-dipper paterni, iskemik ve hemorajik inme, kardiyovasküler ölüm ve ME gibi majör kardiyovasküler sonlanımlarının daha az olduğu bildirilmiştir (102).

Tek merkezli yapılan MAPEC çalışmasından sonra çok merkezli, prospektif ve randomize şekilde planlanan bir diğer çalışma da Hygia çalışması idi. Hipertansiyon hastalarının yanı sıra KBH ve DM olan hastaların da alındığı bu çalışmada; antihipertansif ilaçlarını akşam alanlarda sabah alanlara göre ölüm, ME, koroner revaskülarizasyon, kalp yetmezliği ve inme sıklığının daha düşük olduğu bulunmuştur. İlaçların kullanım zamanına göre yan etkilerin iki grup arasında fark olmadığı da belirtilmiştir (p=0,06). Ayrıca bu çalışmada antihipertansif ilaçlarını akşam alan grupta, reçete edilen ilaçların sayısı anlamlı olarak daha az bildirilmiştir (p <0,01). Çalışmada kullanılan beş ilaç sınıfının tamamı (RAS blokerler, KKB, diüretikler ve beta blokerler) sabah kullanıldığında regresyon analizinde tehlike oranları eşit olarak bulunmuştur. Özellikle RAS blokerlerinin akşam kullanılmasının diğer ilaç sınıflarının sabah veya akşam kullanılmasına göre çok daha düşük tehlike oranı olduğu gösterilmiştir (5).

Syst-Eur ve Syst-China çalışmalarında nitrendipinin plaseboya karşı akşam tedavisinin sonuçları değerlendirilmiştir. Neredeyse aynı protokole sahip bu iki çalışmada da nitrendipinin akşam alınmasının; inmeyi, uzun dönem mortaliteyi ve total KVH sonlanımlarını azalttığı bulunmuştur (103,104). Nitrendipinin aksine verapamilin akşam kullanılmasının, miyokard enfarktüsünü, inmeyi ve mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir (105).

Hipertansiyon hastalarında yapılan bir başka çalışmada ise kolesterol düşürücü veya diğer önleyici tedavilere ek olarak akşam tedavisine ramipril eklenmesinin; ME, inme, diyabetin uzun dönem komplikasyonları ve revaskülarizasyon işlem sayısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (106).

Koroner arter hastalık öyküsü olan 1345 hastanın alındığı bir çalışmanın sağkalım analizlerinde; uykudaki ortalama kan basıncı ve non-dipper hipertansiyon paterninin uzun dönem mortalitenin en önemli prediktörleri olduğunu göstermişlerdir (107).

Hermida ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise KBH'ı bulunan 661 hasta ortalama 5,4 yıl takip edilmiştir. Prospektif yapılan bu çalışmada hastalar,

antihipertansif tedavisinin (RAS blokerleri ve KKB kullanılmış) uyandıktan hemen sonra ve uyumadan önce alınması şeklinde iki gruba randomize edilmiştir. Uykudaki ortalama SKB'ndaki her 5 mmHg'lık düşüşün, KVH riskinde %14'lük bir düşüşle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak KBH'ı bulunan HT hastalarında da en az bir antihipertansif ilacın akşam alınmasının kan basıncı kontrolünü iyileştirdiği ve KVH riskini azalttığı gösterilmiştir (108).

Dirençli hipertansiyonu olan 2899 hastayla yapılan bir çalışmada, hastalar ilaçlarını sabah, akşam ve en az bir ilacını akşam almak üzere günde iki kez kullanacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. İlaçlarını akşam alan grupta diğer iki gruba göre, daha düşük SKB, DKB, glukoz, total kolesterol ve LDL değerleri gözlenirken daha yüksek glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve HDL değerleri görülmüştür (109). Yine antihipertansif ilacın kullanımının, sabah saatlerinden akşam saatlerine alınması özellikle KBH'ı olan tansiyonu kontrol altına alınamayan hastalarda hem akşam SKB hem de idrar albümin atılımında ciddi azalma sağladığı bulunmuştur (109). Valsartan/amlodipin (110), amlodipin/fosinopril (111) ve valsartan/hidroklorotiazid (112) gibi kombinasyon antihipertansif ilaçlarla yapılan çalışmalarda, ilaçları akşam alan gruplarda uykuda SKB ortalamasının daha düşük olduğu ve non-dipper paterninin daha normal olan dipper paterne yaklaştığı bildirilmiştir.

MAPEC ve Hygia çalışmalarından sonra ilk kez bir süperiyorite çalışması olarak tasarlanan TIME çalışması, prospektif ve randomize olarak yapılmıştır. Ortalama takip süresi 5,2 yıl olan bu çalışmada hastalar antihipertansif ilaçlarını sabah (n=10.601) ve akşam (n=10.503) alanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Yapılan diğer büyük çalışmaların ve bizim çalışma sonuçlarımızın aksine antihipertansif ilaçları akşam alan grupta sabah alan gruba göre majör kardiyovasküler sonlanımlar açısından üstünlük bulunmamıştır. Bu sonuçlara, hastaların çalışmaya yalnızca internet üzerinden web sitesine kaydolarak katılım sağlaması, ilaçların doktor kontrolünde reçete edilmemesi ve tedaviye uyumun ve güvenliğin düzgün olarak değerlendirilmemesinin neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler sonlanımlar ile ilgili bilgilerin de hastaların yalnızca web sitesi üzerinden bildirmesiyle olacağı için eksik verilerin de olabileceği düşünülmektedir (113).

TIME çalışmasından sonra başlatılan antihipertansif ilaçların gün içindeki kullanımıyla ilgili prospektif, randomize ve açık etiketli olarak planlanan BedMed çalışmasının ve yaşlı hastalarda antihipertansif ilaçların kullanım zamanının sabah saatlerinden akşam saatine değiştirilmesinin risklerini ve faydalarını araştıran BedMed-Frail çalışmasının sonuçları halen beklenmektedir (114,115).

Hipertansiyon hastalarında, antihipertansif ilaçların gün içinde kullanım zamanları ile kardiyovasküler sonlanımlar arasındaki ilişkinin incelendiği çok sayıda çalışma ve meta-analiz olmasına rağmen STYME hastalarında RAS blokerlerinin gün içinde kullanım zamanının olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız, STYME hastalarında RAS blokerlerini sabah kullananlarda akşam kullananlara göre daha kötü kardiyovasküler sonlanımlarla ilişkisinin gösterildiği literatürdeki ilk çalışmadır.

Yapılan çalışmalarda glukokortikoidlerin lipid metabolizmasını düzenlemede ve bu durumun sonucu olarak da ateroskleroz oluşumunun sürecinde etkili olabileceğini gösterilmiştir (116). İn vitro yapılan bir çalışmada ise glukokortikoid hormonunun anjiyotensin II ekspresyonunu arttırabildiği ve kan basıncında değişikliğe neden olduğu belirtilmiştir. Mineralokortikoid reseptörünün de glukokortikoidlerin sodyum ve/veya kalsiyumun vasküler düz kas içine girmesi ve damar düz kas kasılmasını değiştirmesi ile kan basıncı üzerinde etkili olduğu görülmüştür (117,118). Miyokardiyal kasılma, vasküler tonus, endotelyal değişiklikler, kan basıncındaki fizyolojik değişiklikler gibi aynı zamanda kalp yetmezliği, ateroskleroz, sepsis ve miyokard iskemisi dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalığın patogenezinde glukokortikoid reseptörünün etkili olduğu gösterilmiştir (119).

İnsanlar da dahil olmak üzere yaşayan organizmalar, ortamdaki değişikliklere göre vücudun aktivitesini ayarlamak için yüksek oranda sirkadiyen ritmini korumuştur (120,121). ‘Sirkadiyen lokomotor çıkış döngüsü’ ve onun heterodimer ortağının ‘beyin-kas benzeri protein 1’ (Bmal1) sirkadiyen ritim ve fonksiyonunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (121). Yapılan bir çalışmada sirkadyen ritimdeki düzensizliklerin miyokard enfarktüsü için bilinen bir risk faktörü olduğu, glukokortikoid reseptörünün de sirkadiyen ritmi düzenlediği ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalıkları etkilediği ortaya konmuştur (122).

Pang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, yaşlı hastalarda özellikle 75 yaş ve üzerindeki PPKG uygulanan STYME hastalarında prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir (123). Bizim çalışmamızda da hasta yaşının ileri olması uzun dönem mortalitenin prediktörlerinden biri olarak bulundu. Bir başka çalışmada da PPKG ile tedavi edilen STYME hastalarında hipergliseminin, hastane içi ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskindeki artışla anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmada yazarlar özellikle hipergliseminin, DM varlığından bağımsız tüm STYME hastalarında yüksek riskli bir prognostik belirteç olduğunu da vurgulamışlardır (124). Bizim çalışmamızda da MACE gelişen hasta grubunda glukoz düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü.

Wohlfahrt ve arkadaşları, daha önce miyokard enfarktüsü geçirmemiş ve kalp yetersizliği olmayan 1065 hastayla yaptıkları bir çalışmada taburculuk sırasında yapılan ekokardiyografilerindeki SVEF değerleri ile olumsuz kardiyavasküler olaylar arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Taburculuk sırasında SVEF değeri <%40 olan hastaların uzun dönem takiplerinde sıklıkla intravenöz diüretik tedavisi gerektiren KKY belirtileri, daha sık hastane yatışı ve daha yüksek mortalite oranları gözlenmiştir (125). Yapılan diğer çalışmalarda da miyokard enfarktüsü sonrası düşük SVEF değerlerinin kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm, artmış kardiyovasküler ve total mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (126-129). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak ilk 24 saat içinde bakılan ortalama SVEF nin düşük olmasının uzun dönem mortaliteyle ilişkili olduğu görüldü.

Santoro ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, akut miyokard enfarktüsü geçiren ve daha önceden KY öyküsü olan hastalarda, KY öyküsü olmayanlara göre hastane içi ve 6 aylık mortalite oranlarının 2-3 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (130). Başka bir çalışmada ise STYME hastalarında, multidamar hastalığı olanlarda tek damar hastalığı olanlara göre DM öyküsü olsun veya olmasın kardiyak ölümün anlamlı şekilde daha fazla olduğu gösterilmiştir (131). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da multidamar hastalığı ve kalp yetersizliği öyküsü olan hastalarda uzun dönem mortalite anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif ve gözlemseldir. Öncelikle çalışmanın retrospektif bir çalışma olması temel kısıtlılıklarından biridir. Çalışmamızda kan basıncı takibi yapılmamış olması bir diğer kısıtlılıktır. Sonucu etkilemesi olası başka faktörler ve parametreler sebebiyle bulguların yorumlanmasında neden sonuç ilişkisi kurmak sakıncalı olabilmektedir. Gelecekte daha geniş hasta popülasyonu ile randomize ve uzun takipli çalışmaların yapılması bu ilişkinin daha net şekilde gösterilmesine yardımcı olabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda, ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü geçiren hastaların uzun dönem medikal tedavisinde yer alan RAS blokerlerinin akşam kullananların sabah kullananlara göre uzun dönem kardiyovasküler sonlanımlar açısından anlamlı olarak daha iyi prognoza sahip olduğu bulunmuştur. Bu durum, STYME hastaların uzun dönem tedavisinde yer alan RAS blokerlerinin gün içinde kullanım zamanının değişmesinde rol oynayabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. :473.
2. Murphy JG, Lloyd MA et al. Mayo Clinic cardiology: concise textbook. 4th ed. Oxford; New York: Mayo Clinic Scientific Press/Oxford University Press; 2013. 1091 s.
3. Boden H, van der Hoeven BL, Karalis I, Schalij MJ, Jukema JW. Management of acute coronary syndrome: achievements and goals still to pursue. Novel developments in diagnosis and treatment. J Intern Med. Haziran 2012;271(6):521-36.
4. Smolensky M, Hermida R, Ayala D, Mojon A, Fernandez J. Bedtime Chronotherapy with Conventional Hypertension Medications to Target Increased Asleep Blood Pressure Results in Markedly Better Chronoprevention of Cardiovascular and Other Risks than Customary On-awakening Therapy. Heart Fail Clin 2017 Oct;13(4):775-792.
5. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. Eur Heart J. 2019.
6. Mitchell, Richard N. et al. “The Heart” Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 10th ed., Elsevier (2021): 525-584.
7. Braunwald E. “Approach to Patient with Chest Pain” Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 12th ed., 599-611.
8. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals.Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323
9. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2022. TÜİK Haber Bülteni. Sayı:49679, Ankara, 2023.
10. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics- 2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2020;141: e139–e596.
11. https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/.
12. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Kobeissi E, Feng T, Heath AK, Janszky I. Blood pressure hypertension and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Europ J Epidemiol. 2023;38(2):145-78.
13. Teza H, Boonmanunt S, Unwanatham N, Thadanipon K, Limpijankit T, Pattanaprateep O, et al. Evaluation of transitions from early hypertension to hypertensive chronic kidney disease, coronary artery disease, stroke and mortality: a Thai real-world data cohort. Front Cardiovasc Med. 2023; 10:1170010.
14. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. “Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012.” Journal of hypertension vol. 34,6 (2016): 1208-17.

15. T.C. Sağlık Bakanlığı. Kamu Kurum ve Kuruluşlarında Şeker ve Tuz Kullanımı ile İlgili Düzenleme. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı. Sayı:92148377/322, 2015.
16. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 375 (2010):2215-2222.
17. Aune D, Schlesinger S, Neuenschwander M, Feng T, Janszky I, Norat T, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28(11):1081-91.
18. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. Curr Vasc Pharmacol. 2020;18(2):110-6.
19. TÜİK Haber Bülteni, Ankara Sayı: 49747, 01 Haziran 2023.
20. De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly S, et al. Cardiovascular risk reduction in high- risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2019;139: e603–e634.
21. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cutpoints- a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J. 2016; 37:1944–1958.
22. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker BA, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;74: e177–e232.
23. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/ APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73: e285–e350.
24. Mora S, Wenger NK, Cook NR, Liu J, Howard BV, Limacher MC, et al. Evaluation of the pooled cohort risk equations for cardiovascular risk prediction in a multiethnic cohort from the women's health initiative. JAMA Intern Med. 2018; 178:1231–1240.
25. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016; 37:2315–2381.

26. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41:111–188.
27. World Health Organization. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. Lancet Glob Health. 2019;7: e1332–e1345.
28. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3: Cd006887.
29. Studziński K, Tomasik T, Krzysztoń J, Jóźwiak J, Windak A. Effect of using cardiovascular risk scoring in routine risk assessment in primary prevention of cardiovascular disease: an overview of systematic reviews. BMC Cardiovasc Disord. 2019; 19:11.
30. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016; 37:2999–3058.
31. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol. 2016; 32:1263–1282.
32. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, ackard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low- density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2020; 41:2313–2330.
33. U.S. Department of Health and Human Services. Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2020.
34. Lindson N, Klemperer E, Hong B, Ordóñez-Mena JM, Aveyard P. Smoking reduction interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2019;9: Cd013183.
35. Cullen KA, Gentzke AS, Sawdey MD, Chang JT, Anic GM, Wang TW, et al. E- cigarette use among youth in the United States, 2019. J Am Med Assoc. 2019; 322:2095–2103
36. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Behavioral weight loss interventions to prevent obesity related morbidity and mortality in adults: us preventive services task force recommendation statement. J Am Med Assoc. 2018; 320:1163–1171.
37. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Edmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity- related morbidity and mortality in adults: updated evidence reports and systematic review for the us preventive services task force. J Am Med Assoc. 2018; 320:1172–1191.
38. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, et al. Projected U.S. State- level prevalence of adult obesity and severe obesity. N Engl J Med. 2019; 381:2440–2450.

39. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017; 377:13–27.
40. de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. N Engl J Med. 2019; 381:2541–2551.
41. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet 2011; 377:10851095.
42. TÜİK, İstatistiklerle Türkiye, Ankara. 2022.
43. Nakashima Y, Chen Y- X, Kinukawa N, Sueishi K. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis- prone arteries from an early age. VirchowsArch. 2002; 441:279–288.
44. Akhavanpoor M, Gleissner CA, Akhavanpoor H, Lasitschka F, Doesch AO, Katus HA, et al. Adventitial tertiary lymphoid organ classification in human atherosclerosis. Cardiovasc Pathol. 2018; 32:8–14.
45. Cybulsky MI, Cheong C, Robbins CS. Macrophages and dendritic cells: partners in atherogenesis. Cir Res. 2016; 118:637–652.
46. Thomas GD, Hamers AAJ, Nakao C, Marcovecchio P, Taylor AM, McSkimming C, et al. Human blood monocyte subsets. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017; 37:1548–1558.
47. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020;41(3):407-77.
48. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Circulation. 2018;138(20): e618-e51.
49. From AM, Best PJ, Lennon RJ, Rihal CS, Prasad A. Acute myocardial infarction due to left circumflex artery occlusion and significance of ST-segment elevation. Am J Cardiol. 2010 Oct 15;106(8):1081-5.
50. Yan AT, Yan RT, Kennelly BM, Anderson FA, Jr, Budaj A, Lopez-Sendon J, et al. Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2007;154(1):71–78.
51. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Abry B, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2007;115(11):1354–1362.
52. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. J Am Coll Cardiol 6 (1985):1273–1279.

53. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77.
54. Erin, A. Bohula et al. "ST- Elevation Myocardial Infarction: Management" Braunwald's Heart Dısease: A Textbook Of Cardıovascular Medıcıne, 12th ed., Elsevier, (2022): 662-713.
55. Gaspardone C, Romagnolo D, Fasolino A, Falasconi G, Beneduce A, Fiore G, et al. A comprehensive and easy-to-use ECG algorithm to predict the coronary occlusion site in ST-segment elevation myocardial infarction. Am Heart J. 2023; 255:94-105.
56. Quinn T, Johnsen S, Gale CP, Snooks H, McLean S, Woollard M, et al. Effects of prehospital 12-lead ECG on processes of care and mortality in acute coronary syndrome: a linked cohort study from the Myocardial Ischaemia National Audit Project. Heart. 2014;100(12):944-50.
57. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet. 1996;348(9030):771-5.
58. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schömig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. JAMA. 2009;301(5):487-8.
59. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med. 2006;355(23):2395-407.
60. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Vranckx P, Rothenbühler M, Tebaldi M, et al. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2018;392(10150):835-48.
61. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-15.
62. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57.
63. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med. 2012;367(14):1297-309.
64. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165.
65. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. N Engl J Med 2009;361(24):2330–2341.

66. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. N Engl J Med 2009;361(24):2318–2329.
67. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. N Engl J Med 2013;368(14):1303–1313.
68. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, et al. CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. Lancet 2013;382(9909):1981–1992.
69. Collet JP, Huber K, Cohen M, Zeymer U, Goldstein P, Pollack C, et al. A direct comparison of intravenous enoxaparin with unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention (from the ATOLL trial). Am J Cardiol 2013;112(9):1367–1372. 202.
70. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al. ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for STelevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. Lancet 2011;378(9792):693–703. 201.
71. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Jr, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344: e553.
72. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006;295(13):1519–1530. 200.
73. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001;357(9266):1385–1390.
74. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353(9146):9–13. 359.
75. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344(22):1651–1658.
76. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353(9169):2001–2007.
77. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26(3):215–225.
78. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366(9493):1267–1278.

79. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350(15):1495–1504.
80. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(13):1711–1718.
81. Cholesterol Treatment Trialists C, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015;385(9976):1397–1405.
82. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372(25):2387–2397.
83. Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. J Am Heart Assoc 2015;4(6): e001937.
84. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med 2015; 13:123.
85. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensinconverting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 1995;333(25):1670–1676.
86. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349(20):1893–1906.
87. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation 2016; 134:441–450.
88. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. Circulation 1990; 81:700–702.
89. Lakatua DJ, Haus E, Halberg F, Halberg E, Wendt HW, Sackett-Lundeen LL, et al. Circadian characteristics of urinary epinephrine and norepinephrine from healthy young women in Japan and U.S.A. Chronobiol Int 1986;3:189–95.

90. Angeli A, Gatti G, Masera R. Chronobiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal and reninangiotensin- aldosterone systems. In: Touitou Y, Haus E, editors. Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine. Berlin: Springer-Verlag; 1992.p. 292–314.
91. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31:1281–357.
92. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. Joint recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM). Chronobiol Int 2013; 30:355–410.
93. Muller JE, Toiler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute myocardial infarction. Circulation 1989; 79:733-43.
94. Johnstone MT, Mittleman M, Tofler GH, Muller JE. The pathophysiology of the onset of morning cardiovascular events. Am J Hypertens 1996; 9:22S-28S.
95. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB: Circadian variation of blood pressure. Lancet. 1978; 1: 795–797.
96. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation. 1990; 81: 528–536.
97. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. Circulation. 1989; 79: 733–743.
98. Ingelsson E, Bjorklund-Bodegard K, Lind L, Arnlov J, Sundstrom J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. JAMA 2006; 295:2859–2866.
99. Kario K, Hoshide S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, et al. 2020. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis. Practicioner-Based Nationwide JAMP Study. Circulation 142:1810–1820.
100. Ueda T, Kawakami R, Nakada Y, Nakano T, Nakagawa H, Matsui M, et al. 2019. Differences in blood pressure riser pattern in patients with acute heart failure with reduced mid-range and preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 6:1057–1067.
101. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and nighttime systolic blood pressure in 9 cohorts on 13,844 patients with hypertension. J Hypertens 2014; 32:2332–2340.
102. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. Chronobiol Int. 2010; 27:1629–51.

103. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350:757–764.
104. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. J Hypertens 1998; 16:1823–1829.
105. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA. 2003;289(16):2073-2082.
106. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000; 342:145–153.
107. Sobiczewski W, Wirthwein M, Gruchala M, Kocic I. Mortality in hypertensive patients with coronary heart disease depends on chronopharmacotherapy and dipping status. Pharmacol Rep. 2014; 66:448–52.
108. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. J Am Soc Nephrol. 2011;22(12):2313-2321.
109. Hermida RC, Ríos MT, Crespo JJ, Moyá A, Domínguez-Sardiña M, Otero A, et al. Hygia Project Investigators. Treatment-time regimen of hypertension medications significantly affects ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with resistant hypertension. Chronobiol Int. 2013 Mar;30(1-2):192-206.
110. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojón A, Fernández JR. Chronotherapy with valsartan/amlodipine combination in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. Chronobiol. Int. 2010; 27:1287–1303.
111. Meng Y, Zhang Z, Liang X, Wu C, Qi G. Effects of combination therapy with amlodipine and fosinopril administered at different times on blood pressure and circadian blood pressure pattern in patients with essential hypertension. Acta Cardiol. 2010; 65:309–314.
112. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fontao MJ, Fernández JR. Chronotherapy with valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension: improved sleep-time blood pressure control with bedtime dosing. Chronobiol Int. 2011;28(7):601-610.
113. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. Lancet. 2022 Oct 22;400(10361):1417-1425.
114. Garrison SR, Kolber M, Allan GM, Bakal J, Green L, Singer A, et al. Bedtime versus morning use of antihypertensives for cardiovascular risk reduction (BedMed): protocol for a prospective, randomised, open-label, blinded end-point pragmatic trial. BMJ open,2022; 12(2), e059711.

115. Garrison SR, Youngson E, Perry DA, Campbell FN, Kolber MR, Korownyk C, et al. Bedtime versus morning use of antihypertensives in frail continuing care residents (BedMed-Frail): protocol for a prospective, randomised, open-label, blinded end-point pragmatic trial. BMJ open, 2023; 13(8), e074777.
116. Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. Exp. Clin. Cardiol. 2002, 7, 40–53.
117. Yang S, Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. Curr. Vasc. Pharmacol. 2004, 2, 1–12.
118. Sato A, Suzuki H, Nakazato Y, Shibata H, Inagami T, Saruta T. Increased expression of vascular angiotensin II type 1A receptor gene in glucocorticoid-induced hypertension. J Hypertens. 1994 May;12(5):511-6.
119. Xu B, Strom J, Chen QM. Dexamethasone induces transcriptional activation of Bcl-xL gene and inhibits cardiac injury by myocardial ischemia. Eur J Pharmacol. 2011 Oct 1;668(1-2):194-200. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.06.019.
120. Cermakian N, Sassone-Corsi P. Multilevel regulation of the circadian clock. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2000, 1, 59–67.
121. Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: Implications for physiology and disease. Nat. Rev. Genet. 2008, 9, 764–775.
122. Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S, Reilly D, Price TS, Fitzgerald GA. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2007, 104, 3450–3455.
123. Pang J, Zhang Z, Zheng T, Yang YJ, Li N, Bai M, et al. The clinical, angiographic and prognosis characteristics of elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction--the first elderly STEMI population study in northwest of China. International journal of cardiology, 2015; 179, 326–328.
124. Wei QC, Chen YW, Gao QY, Ren KD, Liu YB, He F, et al. Association of stress hyperglycemia with clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a cohort study. Cardiovascular diabetology, 2023; 22(1), 85.
125. Wohlfahrt P, Jenča D, Melenovský V, Šramko M, Kotrč M, Želízko M, et al. Trajectories and determinants of left ventricular ejection fraction after the first myocardial infarction in the current era of primary coronary interventions. Frontiers in cardiovascular medicine, 2022; 9, 1051995.
126. Ng VG, Lansky AJ, Meller S, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, et al. The prognostic importance of left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. Eur Heart J Acute ular Care. (2014) 3:67–77.
127. Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. N Engl J Med. (1983) 309:331–6.
128. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s–their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. J Am Coll Cardiol. (1996) 27:1119–27.

129. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. J Am Coll Cardiol. (2007) 50:2275–84.
130. Santoro GM, Carrabba N, Migliorini A, Parodi G, Valenti R. Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. European journal of heart failure, 2008; 10(8), 780–785.
131. Burgess S, Juergens CP, Yang W, Shugman IM, Idris H, Nguyen T, et al. Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction. International journal of cardiology, 2021; 323, 13–18.