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

PAN İMMÜN İNFLAMASYON DEĞERİNİN PRİMER PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN STYME HASTALARINDA KONTRAST İLİŞKİLİ NEFROPATİYİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Dr. Zeynep Kolak Giousouf Chousein

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

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

PAN İMMÜN İNFLAMASYON DEĞERİNİN PRİMER PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN STYME HASTALARINDA KONTRAST İLİŞKİLİ NEFROPATİYİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Dr. Zeynep Kolak Giousouf Chousein
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emrah Bozbeyoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

"Beni Türk hekimlerine emanet edin" diyen ulu önderimiz, Cumhuriyetimizin kurucusu Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ü Cumhuriyetimizin 100. yılında saygı, minnet ve büyük bir özlemle anıyorum.

Türkiye'de 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,

Çalışmamın her aşamasında büyük emeği ve desteği olan, bilgi ve tecrübelerini her daim paylaşan, tüm yoğunluklarına rağmen bana vakit ayıran, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Can Yücel Karabay ve tez danışmanım Doç. Dr. Emrah Bozbeyoğlu'na,

Çalışmanın yazım aşamasında gösterdiği ilgi, anlayış, yardımseverlik, içtenlik ve ablalığı için sevgili Doç. Dr. Gönül Zeren'e,

Tezin istatistiği sürecinde büyük katkıları olan, değerli vakitlerini ayıran kıymetli hocalarım Prof. Dr. Halil İbrahim Tanboğa ve Doç. Dr. Ali Karagöz'e,

Akademik hayatımda kendime örnek aldığım, mesleki beceri, etik, disiplin adına kendilerinden çok şey öğrendiğim, tanıdığım günden bu yana desteklerini hep hissettiğim, göstermiş oldukları samimiyet, anlayış ve ağabeylikleri için minnet duyduğum çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Şükrü Akyüz ve Doç. Dr. Ali Nazmi Çalık'a,

Hastanede ilk tanıştığım, ilk servis vizitimi yaptığım, bana karşı hep anlayışlı ve destekleyici davranan Prof. Dr. Ayşe Emre ve Prof. Dr Mehmet Baran Karataş'a

Asistanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok fazla bilgi, beceri ve tecrübeler edindiğim, üzerimde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Kadir Gürkan, Prof. Dr. Ömer Kozan, Prof. Dr. Kemal Yeşilçimen, Prof. Dr. Neşe Çam, Prof. Dr. Osman Bolca, Prof. Dr. Şennur Ünal Dayı, 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. Selçuk Yazıcı, Doç. Dr. Gündüz Durmuş, Doç. Dr. Serhan Özcan, Doç. Dr. Mert İlker Hayıroğlu, Doç. Dr. Ahmet İlker Tekkeşin, Doç. Dr. Yiğit Çanga, 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, Uz. Dr. Erdinç Arıkan, Uz. Dr. Ahmet Zengin, Uz. Dr. Mustafa Azmi Sungur, Uz. Dr. Fatma Can, Uz. Dr. Ufuk Sadık Ceylan, Uz. Dr. Esra Poyraz, 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,

Başta Kalp ve Damar Cerrahisi olmak üzere, Göğüs Cerrahisi, Anesteziyoloji, Yoğun Bakım, Çocuk Kardiyolojisi ve Radyoloji öğretim üyeleri, uzman ve asistanlarına,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren birlikte çalışma fırsatı bulduğum İç Hastalıkları uzmanı Uzm. Dr. Sevinç Yardımcı'ya, Nöroloji uzmanımız Uzm. Dr. Zeynep Yıldız'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,

Asistanlığa ilk başladığım andan itibaren bilgilerini, tecrübelerini benimle paylaşan, her birinden ayrı ayrı deneyimler kazanıp çok fazla bilgi edindiğim tüm kıdemlilerime, asistanlık sürecine birlikte başladığım eş kıdemlerim Dr. Kıvanç Keskin ve Dr. Feyza Mollaalioğlu'na, asistanlık dönemim boyunca her birini tanımaktan ayrı ayrı keyif aldığım, 5 yıl boyunca gece gündüz birlikte vakit geçirdiğim ve ailem olarak gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma,

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

Bugüne kadar bana emeği geçen tüm öğretmenlerime ve hayatım için bir dönüm noktası olan İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi hocalarıma,

Varlıklarıyla her daim beni mutlu eden, arada mesafeler olsa dahi yanımda hissettiğim, kardeş bildiğim dostlarım Dilan Aydemir ve Büşra Başkak'a,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan bana her daim destek olan ve bu günlere gelmemi sağlayan sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili babam Halil Kolak, annem Ümmügülsüm Kolak, kardeşlerim Saadet Kolak Efe ve Ömer Kolak'a,

Hayatıma girdikleri ilk günden bu yana beni kızları olarak gören, her zaman yanımda olup desteklerini ve sevgilerini hissettiren, sevgili kayınpederim Erchan Giousouf Chousein ve kayınvalidem Chatitze Arif Oglou'na,

Tanıdığım ilk andan itibaren başıma gelen herşeyi güzelleştiren, hayatın daha güzel ve yaşanılası olduğuna inandıran, varlığı ile beni daha güçlü hissettiren, hayallerimi gerçekleştirmemde en büyük destekçim ve yeni hayallerimin ortağı olan yol arkadaşım, sevgili eşim Mourat Giousouf Chousein'e

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Zeynep Kolak Giousouf Chousein

İstanbul-2023

KISALTMALAR

ABH : Akut böbrek hasarı
ACE : Anjiotensin converting enzim
ADP : Adenozin difosfat
AF : Atriyal fibrilasyon
AKS : Akut koroner sendrom
AME : Akut miyokart enfarktüsü
ARB : Anjiotensin II reseptör blokeri
ASA : Asetilsalisilik asit
AV : Atriyoventriküler
AVP : Arjiinin vazoperessin
BNP : B-tip natriüretik peptid
CAR : CRP/albümin oranı
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
HT : Hipertansiyon
IABP : İntra aortik balon pompası
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

mEq : miliekivalan

mg : miligram

MINOCA : Tıkayıcı olmayan koroner arter hastalığı ile beraber miyokart enfarktüsü

Mm : milimetre

mmHg : milimetre civa

MRA : Minerolokortikoid reseptör antagonisti

NO: Nitrik oksit

NON-STYME : ST segment yükselmesiz miyokard Enfarktüsü

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

OM : Obtus marjinalis

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

Pİİ : Pan immün inflamasyon

PKG : Perkutan koroner girişim

PKOS : Polikistik over sendromu

PL : Posterolateral dal

PPKG : Primer perkütan koroner girişim

PTCA : Percutan transluminal coronary angioplasty

RBBB : Sağ dal bloğu

RCA : Sağ koroner arter

Sİİ : Sistemik immün inflamasyon

SKB : Sistolik kan basıncı

STYME : ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü

SVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

SVH : Serebrovasküler hastalık

SYNTAX : The Synergy Between Percutaneus Coranary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery

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
İÇİNDEKİLER viii
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 Anatomi 3
2.1.2. Koroner Arter Hastalığı Tanımı 5
2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi 5
2.1.4. Koroner Arter Hastalığının Risk Faktörleri 7
2.1.4.1. Geleneksel risk faktörleri: 7
2.1.4.1.1. Hipertansiyon: 7
2.1.4.1.2. Diyabetes Mellitus: 8
2.1.4.1.3. Hiperkolesterolemi: 9
2.1.4.1.4. Sigara: 11
2.1.4.1.5. Obezite: 12
2.1.4.2. Diğer risk faktörleri: 13
2.1.5. Koroner Arter Hastalığı Patogenezi 16
2.1.6. Koroner Arter Hastalığının Klinik Yansımaları 19
2.1.6.1. Kronik koroner sendrom: 19
2.1.6.2. Akut koroner sendrom: 20
2.2. ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ 22
2.2.1. Tanı 22
2.2.2. Tedavi 23
2.2.2.1. Reperfüzyon tedavisi: 23

2.2.2.2. Antitrombositer tedavi: 26
2.2.2.3. Antikoagülan tedavi: 27
2.2.2.4. Akut, subakut ve kronik dönem tedavisi: 27
2.2.3. Komplikasyonlar 28
2.2.3.1. Mekanik komplikasyonlar: 28
2.2.3.2. Aritmik komplikasyonlar: 29
2.2.3.3. Embolik komplikasyonlar: 29
2.2.3.4. İnflamatuar komplikasyonlar: 29
2.2.3.5. Perkütan koroner girişimle ilgili komplikasyonlar: 30
2.2.3.5.1.Vasküler komplikasyonlar: 30
2.2.3.5.2. Alerjik reaksiyonlar: 30
2.2.3.5.3. Kontrast ilişkili nefropati: 30
2.3. PAN İMMÜN İNFLAMASYON DEĞERİ 33
3. GEREÇ VE YÖNTEM 35
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU 35
3.2. HASTALARIN BAZAL KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ 36
3.3. LABORATUVAR PARAMETRELERİ 36
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 37
4. BULGULAR 38
5.TARTIŞMA 48
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI 51
6. SONUÇ 52
7. KAYNAKLAR 53

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Başvuru Anındaki Pİİ Değerine Göre Grupların Klinik ve Demografik Bilgilerinin Karşılaştırılması 39
Tablo 2. Başvuru Anındaki Pİİ Değerine Göre Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 40
Tablo 3. Pİİ Değerine Göre Grupların Hastane İçi Olaylarının Karşılaştırılması 41
Tablo 4. Pİİ Değerine Göre Grupların Anjiyografik Bulgularının Karşılaştırılması 42
Tablo 5. KİN Guplarının Klinik ve Demografik Bilgilerinin Karşılaştırılması 43
Tablo 6. KİN Grupları Arasında Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 44
Tablo 7. KİN Grupları Arasında Hastane İçi Olayların Karşılaştırılması 45
Tablo 8. KİN Grupları Arasında Anjiyografik Bulguların Karşılaştırılması 45
Tablo 9. KİN Prediktörlerinin Tespiti İçin Çoklu Regresyon Analizi* 46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 2021, 2022 Yılları Nedenlere Göre Ölüm Oranları 6
Şekil 2. Kardiyovasküler Sistemi Hastalıklarından Ölenlerin Oranı, 2021, 2022 7
Şekil 3. Yüksek KVH Riski Taşıyan Toplumlar için SCORE2 Risk Skalası..... 10
Şekil 4. 15 Yaş ve Üstü Bireylerin Tütün Mamulü Ürün Kullanma Durumu, 2010-2022 12
Şekil 5. 15 Yaş ve Üstü Her Gün Tütün Mamulü Ürün Kullanan Bireylerin Cinsiyete Göre Dağılımı, 2010-2022 12
Şekil 6. Koroner Arter Hastalığının Klinik Yansıması 19
Şekil 7. STYME Hastasına Yaklaşım Algoritmasi 24
Şekil 8. Fibrinolitik Uygulanan STYME Hastalarının Tedavi Yaklaşım Şeması 25
Şekil 9. KİN Risk Faktörleri 31
Şekil 10. Pİİ Değerinin Histogramı 38
Şekil 11. Parsiyel Etki Grafiği 47

ÖZET

Amaç: Kontrast ilişkili nefropati (KİN) ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME) hastalarında primer perkütan koroner girişim (PPKG) sonrası sık karşılasılan bir komplikasyon olup, yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. İnflamasyonun gerek koroner arter hastalığı (KAH) gerekse KİN patogenezindeki rolünün bilinmesi, bu alanda inflamasyon parametreleriyle ilgili çalışmaların artmasına yol açmıştır. Pan immün inflamasyon (Pİİ) değeri; özellikle kanser ile ilgili çalışmaları yapılmış, yeni bir inflamatuar parametredir ve henüz KİN ile ilgili çalışması bulunmamaktadır. Bu çalışmada; Pİİ değerinin, PPKG uygulanan STYME hastalarında, KİN gelişimi ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif, kesitsel olarak düzenlenen çalışmaya 2015-2020 yılları arasında hastanemize başvuran ve STYME tanısı ile takip edilen toplam 3518 hasta alındı. Birincil sonlanım noktası olarak KİN gelişimi belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru ve 48-72 saatleri arasındaki laboratuvar değerleri ile birlikte tüm demografik bilgileri, görüntüleme sonuçları ve klinik sonlanımları kaydedildi. Çalışmadaki hastalar Pİİ medyan değerine ve KİN gelişip gelişmemesine göre iki gruba ayrıldı. KİN ile ilişkili bağımsız prediktörlerin tespiti için çok değişkenli lojistik regresyon modeli kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 3518 hastanın yaş ortalamaları 59 ±11,9 yıl idi ve %23'ü kadındı. Tüm grupta hastane içi takip süresi boyunca 442 hastada (%12,6) KİN gelişmiştir ve bu hastaların 55'inde (%1,6) hemodiyaliz gerekmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon modeline göre kreatinin, C-reaktif protein (CRP), albümin ve Pİİ düzeyi KİN ile bağımsız şekilde ilişkili bulundu. Ayrıca yüksek Pİİ değerine sahip STYME hastalarında hastane içi gelişen olayların (sol ventrikül trombüsü, primer ventriküler taşikardi (VT), atriyal fibrilasyon (AF), hemodiyaliz gerekliliği ve ölüm) sıklığının arttığı tespit edildi.

Sonuç: Pan immün inflamasyon değeri, PPKG uygulanan STYME hastalarında KİN gelişimi için bağımsız bir prediktördür. Ayrıca yüksek Pİİ değeri STYME hastalarında hastane içi olayların (sol ventrikül trombüsü, primer VT, AF, hemodiyaliz gerekliliği ve ölüm) sıklığını arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pan immün inflamasyon değeri, ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü, Kontrast ilişkili nefropati

ABSTRACT

Aim: Contrast-induced nephropathy (CIN) is a common complication after primary percutaneous coronary intervention (PPCI) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), and is associated with high morbidity and mortality. The known role of inflammation in the pathogenesis of both coronary artery disease (CAD) and CIN has led to an increase in studies on inflammatory parameters in this field. Pan-immune inflammation (PII) value is a new inflammatory parameter, particularly studied in relation to cancer, and there are no studies yet on its relationship with CIN. In this study, we aimed to investigate the relationship between PII value and the development of CIN in STEMI patients undergoing PPCI.

Materials and Methods: A single-center, retrospective, cross-sectional study was conducted on a total of 3518 patients who were admitted to our hospital between 2015-2020 and followed up with a diagnosis of STEMI. The development of CIN was determined as the primary endpoint. All demographic information, imaging results, and clinical outcomes of the patients included in the study were recorded along with their laboratory values at admission and between 48-72 hours. The patients in the study were divided into two groups according to the median PII value and whether or not CIN developed. A multivariate logistic regression model was used to identify independent predictors associated with CIN.

Results: The mean age of the total 3518 patients included in the study was 59 ±11.9 years and 23% were female. During the in-hospital follow-up period, CIN developed in 442 patients (12.6%) in the entire group, and 55 of these patients (1.6%) required hemodialysis. According to the multivariate logistic regression model, creatinine, C-reactive protein (CRP), albumin, and PII levels were independently associated with CIN. In addition, it was found that the frequency of in-hospital events (left ventricular thrombus, primary ventricular tachycardia (VT), atrial fibrillation (AF), need for hemodialysis, and death) increased in STEMI patients with high PII values.

Conclusion: Pan-immune inflammation value is an independent predictor for the development of CIN in STEMI patients undergoing PPCI. In addition, a high PII value increases the frequency of in-hospital events (left ventricular thrombus, primary VT, AF, need for hemodialysis, and death) in STEMI patients.

Keywords: Pan-immune inflammation value, ST-segment elevation myocardial infarction, Contrast-induced nephropathy.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalığı (İKH), miyokarda yeterli miktarda kan ve oksijen ulaşamaması sonucunda ortaya çıkan klinik durumları ifade etmek için kullanılan bir terimdir (1). İKH için "koroner kalp hastalığı" ve "KAH" ifadeleri de sıklıkla kullanılmaktadır. Aslen, KAH epikardiyal seyir gösteren koroner arterlerin aterosklerotik plaklar nedeniyle çeşitli derecelerde daralması sonucu miyokardiyal iskemi yaratmasıdır. KAH, İKH'nin büyük bir kısmını oluşturmaktadır (1).

Dünya genelinde kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları önde gelen mortalite nedenidir ve ölümlerin çoğunluğu İKH'den kaynaklanmaktadır (2). İskemik kalp hastalarının büyük bir kısmını oluşturan STYME hastalarında kanıta dayalı ve sürekli gelişmekte olan tedavi yöntemlerine rağmen, gerek hastane içi gerekse hastane dışı morbidite ve mortalite oranları hala yüksek seyretmektedir (3). STYME de hastane içi mortalitenin esas belirleyicileri sol ventrikül disfonksiyonu ve akut komplikasyonların neden olduğu dolaşım bozukluğudur. KİN STYME hastalarında PPKG sonrası sık karşılasılan bir komplikasyon olup, yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Kontrast ilişkili nefropati; iyot içeren kontrast maddenin intravasküler uygulanmasından genellikle 48-72 saat sonra, serum kreatinin değerinde >0,5 mg/dL'lik bir artış veya işlem öncesine kıyasla ≥%25'lik bir artış olarak tanımlanmaktadır. Kontrast madde çeşitli tanı ve tedavi yönteminde sık kullanılmasına rağmen, KİN gelişimi en fazla KAG ve PKG'lerden sonra görülmektedir. KİN bu hastalarda kısa ve uzun dönem mortalitede artış, artmış kardiyovasküler olaylar, böbrek yetmezliği ve uzamış hastanede yatış süresi ile ilişkilidir (4). Bu nedenle KİN gelişimine neden olabilecek risk faktörlerini önceden tanımak, risk artışını yansıtan parametreleri bilmek önem arz etmektedir.

İnflamasyonun KAH ve KİN patogenizindeki rolünün bilinmesi, bu alanda inflamasyon parametreleri ile ilgili çalışmaların artmasına yol açmıştır. Pİİ değeri [nötrofil sayısı (N) × platelet sayısı (P) × monosit sayısı (M)]/[lenfosit sayısı (L)] olarak hesaplanan, son yıllarda geliştirilmiş, özellikle kanser ile ilgili çalışmaları yapılmış, yeni bir inflamatuar parametredir (5). Kardiyoloji alanında da Pİİ değerine yönelik artan bir ilgi mevcuttur. Farklı hasta gruplarında prognostik değeri incelenmiş,

hipertansif hastalarda, STYME hastalarında ve akut kalp yetersizliği (KY) hastalarında artan morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (6-8). Ancak henüz KİN ile ilgili çalışması bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, göğüs ağrısı ile acil servise başvuran ve STYME tanısı alan hastalarda, başvuru sonrası alınan periferik kandan kolay ve hızlı bir şekilde hesaplanabilen Pİİ değerinin, STYME hastalarında PPKG sonrası gelişen KİN ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI

2.1.1. Koroner Anatomi

Kalp çalışabilmek için, diğer tüm organlarda olduğu gibi fonksiyonel hücrelere ve oksijene ihtiyaç duyar. Kalbin dört odası da kanla dolu olmasına rağmen, kalbin beslenmesi bu boşluklardan gerçekleşmez. Asendan aortadan ayrılan ilk dallar olan koroner arterler, kalbin beslenmesini sağlar (9).

Koroner arterlerin anatomisi insanlar arasında ufak farklılıklar göstermesine rağmen çoğu insanda benzerdir. Aort kökünün hemen baş kısmında oluşan genişlemelere sinüs valsalva denir ve 3 adet sinüs valsalva vardır (9):

1. Anterior yerleşimli sağ sinüs valsalva
2. Posterior yerleşimli sol sinüs valsalva
3. Non-koroner sinüs valsalva

Koroner arterler çıktıkları sinüs valsalvaya göre isimlendirilirler, sağ sinüs valsalvadan çıkana sağ koroner arter, sol sinüs valsalvadan çıkana sol koroner arter denir. Non-koroner sinüs valsalvadan ise koroner arter çıkmaz. Koroner arterler nadiren belirtildiği sinüsten çıkmazlar, bu duruma da koroner çıkış anomalisi denir (9,10).

Koroner arterler, sol ana koroner arter (LMCA) ve sağ koroner arter (RCA) olmak üzere başlıca iki gruba ayrılıp incelenmektedir.

Sol Ana Koroner Arter: LMCA, posterior yerleşimli sol sinüs valsalvadan çıkar. Pulmoner trunkus ve sol atriyal apendiks arasından sol atrioventriküler sulkusa doğru uzanım gösterir. Burada "Sol Ön İnen Arter (LAD)" ve "Sol Sirkümfleks Arter (Cx)" olmak üzere iki dala ayrılır. Uzunluk ve genişliği kişiden kişiye farklılık gösterebilmekle birlikte genellikle 10 mm uzunluğundadır. Bazı kişilerde LMCA'nın bifurkasyon (çatal) yaptığı yerden üçüncü bir arter çıkabilir. Bu artere "İntermediate arter" denir, genellikle Cx arterin dalı olan obtus marginalis (OM) dalına parelel seyreder (11). LMCA %1 vakada doğuştan olmaz, LAD ve CX arter aortadan ayrı ostiumlardan çıkar. Bu durum, normalin bir varyantı olarak kabul edilir (12).

Sol Ön İnen Arter: LMCA'dan çıktıktan sonra anterior interventriküler sulkusta seyreder. LAD'den 90 derece açıyla çıkıp interventriküler septumu besleyen dallarına septal perforatör dallar denir. LAD, vermiş olduğu bu dallar sayesinde septumun ön 2/3'ünü ve kalbin apikal kısmını besler. LAD'den sol ventriküle doğru diyagonal arterler çıkar. Diyagonal arterler yukarıdan aşağıya doğru isimlendirilirler, genellikle sayıları 2-9 arasında değişir. LAD'den çıkan ilk diyagonal dal genellikle en gelişmiş olan daldır. LAD dallarını verip, kalbin apeksine ulaştıktan sonra 1-2 cm daha ilerleyerek çatal şeklinde sonlanır (11,13). LAD'nin proksimal kısmından ikiye ayrılmasına dual LAD (dual anterior interventriküler arter) denir. Normal sağlıklı kalplerde sıklığı % 1 kadardır (14).

Klinik olarak LAD 3 kısımda değerlendirilir (15);

1. Proksimal LAD: Ostium ile birinci septal dal arasındaki kısım
2. Mid LAD: Birinci septal dal ile ikinci diyagonal dal arasındaki kısım
3. Distal LAD: İkinci diyagonal dal ile arterin sonlandığı yer arasındaki kısım

Sirkümfleks Arter: LMCA'dan çıktıktan sonra atrioventriküler sulkusta seyredip sol atriyal apendikse doğru uzanır. OM ilk büyük dalı olup sol ventrikül için çok sayıda dal verir (13).

Klinik olarak CX 2 kısımda değerlendirilir (15);

1. Proksimal CX: Ostium ile birinci obtus marginalis dalı arasındaki kısım
2. Distal CX: Birinci obtus marginalis ile arterin sonlandığı yer arasındaki kısım

Sağ Koroner Arter: Anterior yerleşimli sağ sinüs valsalvadan çıkar. Atrioventriküler sulkusta sağa doğru seyreder, posterior interventriküler sulkusa doğru uzanım gösterir. Genellikle ilk dalı, konus arteriozusu besleyen konus dalıdır. Sağ atriyumu ve sinoatriyal nodu besleyen atriyal dalda çoğunlukla RCA'dan ayrılır. Akut marjinal dal ve anterior ventriküler dal da RCA'nın vermiş olduğu dallardır. RCA bu dalları verdikten sonra, anteriyor atriyoventriküler oluk boyunca kalbin diyafragmatik yüzeyinde devamlılık gösterir. Kalbin dört odacığının kesişim yeri olan crux kordis düzeyinde posteriyor desendan arter (PDA) ve posterolateral (PL) dallara ayrılır. PDA ve PL, RCA'dan köken alırsa sağ dominant dolaşımdan bahsedilir (16). Olguların %80-85'inde sağ baskın dolaşım görülür (10).

Klinik olarak RCA 3 kısımda değerlendirilir (15);

1. Proksimal RCA: Ostium ile birinci sağ ventrikül dalı arasındaki kısım
2. Mid RCA: Birinci sağ ventrikül dalı ile akut marginal dalı arasındaki kısım
3. Distal RCA: Akut marginal dal ile crux arasındaki kısım

2.1.2. Koroner Arter Hastalığı Tanımı

İskemik kalp hastalığı, miyokarda yeterli miktarda kan ve oksijenin ulaşamamasının sonucunda ortaya çıkan klinik durumları ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Miyokardın oksijen ihtiyacı ve miyokarda sunulan oksijen arasındaki dengenin bozulmasına neden olan birçok patoloji miyokard iskemisine neden olabilir (1). İKH için "koroner kalp hastalığı" ve "KAH" ifadeleri de sıklıkla kullanılmaktadır. Aslen, KAH epikardiyal seyir gösteren koroner arterlerin aterosklerotik plaklar nedeniyle çeşitli derecelerde daralması sonucu miyokardiyal iskemi oluşturmasıdır. Ancak koroner arterlerin tamamen normal olduğu bazı klinik durumlarda da (aort stenozu, koroner tromboemboli vs.) miyokardiyal iskemi görülebilir. Koroner mikrovasküler disfonksiyon, inflamasyon ve vazospazm gibi patalojilerde miyokardiyal iskeminin oluşmasına neden olabilir (1).

2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün açıklamış olduğu verilere göre dünya çapında en fazla hastalık yüküne bulaşıcı olmayan hastalıklar neden olmaktadır. Etkilerinin son 20 yılda gittikçe kötüleştiği bilinmektedir (2).

Bulaşıcı olmayan hastalıkların neden olduğu ölümlerin sayısı, 2000 yılı öncesine göre 2000 ile 2019 yılları arasında üçte birindenden fazla artarak 31 milyon yaşam kaybından 41 milyon yaşam kaybına ulaşmıştır. Bu sayı neredeyse dünya genelindeki her dört ölümden 3'üne denk gelmektektedir (2).

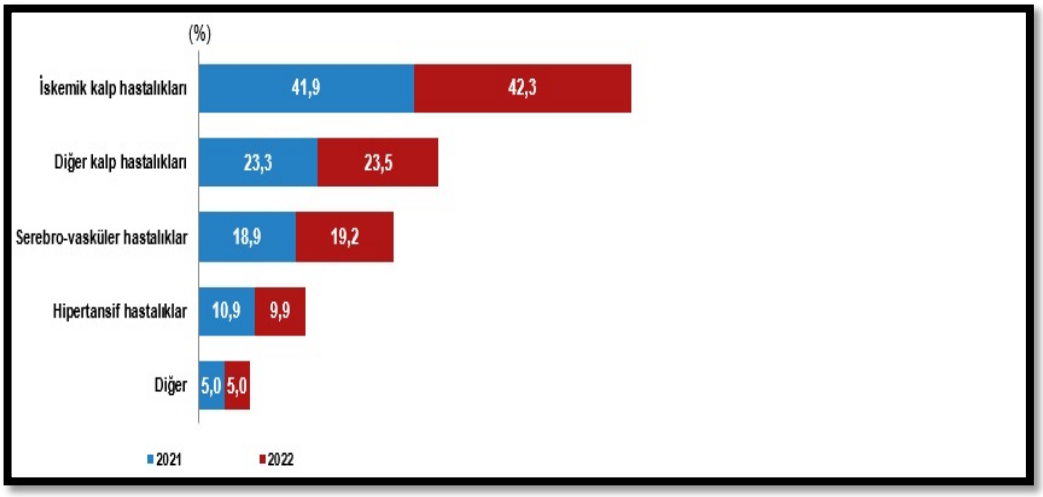
Başlıca dört tane bulaşıcı olmayan hastalık grubu vardır. Bunlardan KVS hastalığı (17,9 milyon ölüm), kanser (9,3 milyon ölüm), kronik solunum yolu hastalığı (4,1 milyon ölüm) ve diyabetes mellitus (DM) (2,0 milyon ölüm) 2019 yılında 2000 yılı ile karşılaştırıldığında %28'lik bir artışla, yaklaşık 33,3 milyon insan ölümüne neden olmuştur (2).

Bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin mutlak sayısındaki artışın temelde nüfusun yaşlanması ve artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. 1950'de doğan bir insanın ortalama yaşam süresi sadece 46,5 yıl iken, 2019 yılı itibariyle bu değer 73'e çıktı. DSÖ'üne göre Birleşmiş Milletler topluluğunun 2048 yılı için yaşam süresi beklentisi 78'dir. 2000 yılında, küresel ölümlerin %61'i bulaşıcı olmayan hastalıklar kaynaklıyken, 2019 yılında bu oran %74'e yükseldi. 2048 yılında ise 2019 yılına göre %90'lık bir artış oranı ile 77 milyon insanın bulaşıcı olmayan hastalıklardan öleceği tahmin edilmektedir (2).

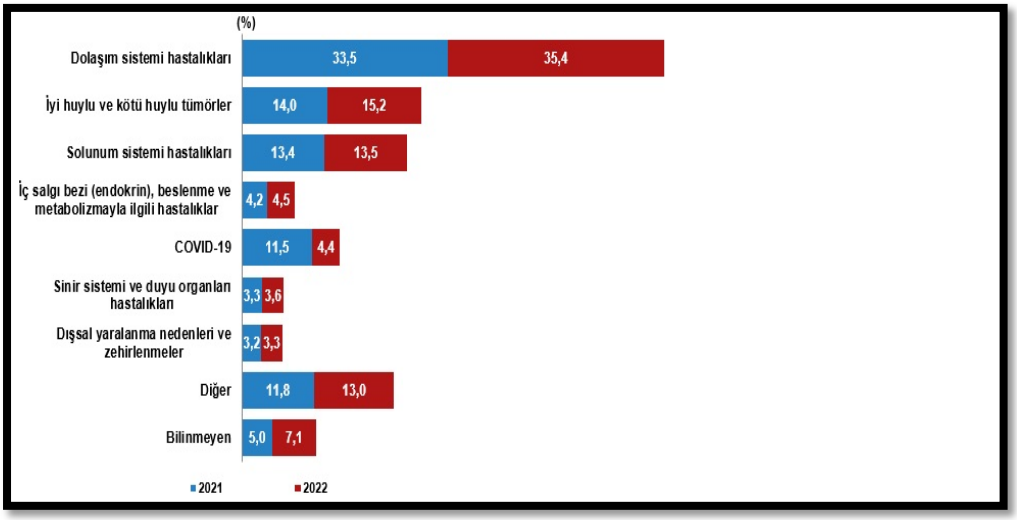
Ülkemizde de durum benzerdir. Nedenlerine göre ölüm oranları sıralandığında, 2022 yılında %35,4 ile dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklanan ölümler ilk sırada yer almaktadır. Bunu kanserler ve solunum sistemi hastalıkları izlemektedir (Şekil 1) (17).

Dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklanan ölümler incelendiğinde ise bunun da %42,3'lük en yüksek oranla İKH kaynaklı olduğu görülmektedir (Şekil 2) (17).

2021 yılında dolaşım sisteminden kaynaklanan ölümlerim tüm nedenlere bağlı ölümlere oranı %33,5 iken bu oran 2022 yılında %35,4'e yükselmiştir (Şekil 1) (17).



Şekil 1. 2021, 2022 Yılları Nedenlere Göre Ölüm Oranları



Şekil 2. Kardiyovasküler Sistemi Hastalıklarından Ölenlerin Oranı, 2021, 2022

2.1.4. Koroner Arter Hastalığının Risk Faktörleri

Kardiyovasküler sistem hastalıkları, dünyada ve ülkemizde çok sık görülen morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmekte ve önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. KVS hastalıklarını ve risk faktörlerini tedavi etmeye yönelik etkinliği ve güvenirliği kanıtlanmış tedavi yöntemleri ve ilaçlar geliştirilmiştir. Ancak hastalığın dünyadaki yaygınlığı nedeni ile hala çok fazla ekonomik yük oluşturmaya devam etmektedir. Bu yönde atılacak en önemli adımların hastalığı önlemeye yönelik olduğu önem arz etmektedir. KVS hastalıkları içinde en büyük paya sahip olan KAH için çok sayıda risk faktörü belirlenmiştir (18). HT, DM, dislipidemi, sigara içme ve obezite başlıca değiştirilebilir risk faktörleridir.

2.1.4.1. Geleneksel risk faktörleri:

2.1.4.1.1. Hipertansiyon:

Sistolik kan basıncının (SKB) ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) ≥90 mmHg olması olarak tanımlanan hipertansiyon, en sık görülen kronik hastalıklardan biridir (10). Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KAH'ın yanında KY, AF, periferik arter hastalığı (PAH) , kronik böbrek hastalığı (KBH), serebrovasküler hastalık (SVH) gibi birçok hastalık için önemli bir risk faktörü olup toplam mortalite yükü çok fazladır (19-21). SKB'deki her 10 mmHg azalmanın majör

KVH'lar olan koroner kalp hastalığı, inme ve KY riskinde azalma ile birlikte tüm nedenlere bağlı ölümlerde %13 azalma sağladığı gösterilmiştir (22).

Hipertansiyon ve komplikasyonları ülkemiz için de çok önemli bir halk sağlığı sorunudur, ciddi ekonomik yük oluşturmaktadır (23). Ülkemizde bu alanda yapılmış en geniş güncel çalışma 2003-2012 yılları arasında yapılan bir çalışma olup, 2012 yılı HT prevalansının %30 civarında olduğu, hipertansif hastaların ise sadece %54,7'sinin hastalığının farkında olduğu saptanmıştır. Farkındalığın ise yaşlı, kadın, kentsel bölgede yaşayan, ailede HT öyküsü olan, sigara içmeyen ve ek DM hastalığı olanlarda daha fazla olduğu bulunmuştur. Eğitim düzeyi arttıkça HT tedavisinin daha iyi kontrol edildiği saptanmıştır (24).

Hipertansiyona en çok yüksek miktarda tuz tüketimin, hareketsiz bir yaşam tarzının ve obezitenin neden olduğu bilinmektedir. Son yıllarda hastalık farkındalığında artış olsa da Türkiye'de kan basıncı kontrol oranları hala düşüktür. Farkındalığa yönelik ülke politikası olarak 2015 yılında tuz kullanımını kısıtlamaya yönelik bir yönerge çıkarıldı (25).

2.1.4.1.2. Diyabetes Mellitus:

Diyabetes mellitus kişinin yaşam kalitesini ve süresini sınırlayan kronik bir hastalık olup diğer risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde KAH, PAH gibi çeşitli vasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (26). Ayrıca kardiyomiyopati, KY, aritmi, ani ölüm, SVH, KBH gibi birçok hastalık için de risk faktörü olmaktadır. Diyabetik hastalardaki en sık ölüm nedenini ise KVH oluşturmaktadır. Diyabetik hastalarda çoğu zaman HT, hiperkolesterolomi ve obezitenin bulunduğu ve bu hastalarda KVH riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (27-29).

Uluslararası Diyabet Federasyonu 2019 yılında yayınlamış olduğu bir yazıda, 2019 yılı için küresel diyabet prevelansının %9,3'lük oran ile yaklaşık 463 milyon kişinin diyabet olduğunu açıklamış, bu sayının 2030'da %10,2'lik oranla 578 milyona, 2045'de ise %10,9'luk oran ile yaklaşık 700 milyona yükseleceğini tahmin etmişlerdir (30). Yine aynı yazıda diyabeti olan her iki kişiden birinin hastalığını bilmediği, diyabetli hastaların kentsel kesimlerde kırsal kesimlere göre daha fazla olduğu, yüksek gelir düzeyine sahip yerlerde ise düşük gelir düzeyine sahip yerlerden daha fazla olduğu saptanmıştır (30).

Diyabetes mellitus özellikle tip 2 DM ve komplikasyonları, tedavi ve takip giderleri nedeniyle yüksek maliyetli olup ülkemiz için de ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizdeki prevelansı %13 civarındadır (31,32). Yaşlanan ve artan nüfusla birlikte toplumdaki sıklığı ve etki düzeyinin artacağı öngörülmektedir (33).

2.1.4.1.3. Hiperkolesterolemi:

Apo-B içeren başta düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol olmak üzere tüm lipoproteinlerin, aterosklerotik kalp-damar sistemi hastalıklarının oluşumunda major bir risk faktörü olduğu yapılan birçok çalışmada açıkça gösterilmiştir (34).

Ateroskleroz sürecinde LDL kolesterolün yapmış olduğu hasarın, damarın maruz kaldığı LDL kolesterol mutlak büyüklüğüne ve süresine bağlı olduğu kanıtlanmıştır (34). LDL kolesteroldeki mutlak azalma ile birlikte düşük LDL kolesterol seviyesinde geçirilen süre de önemlidir. LDL kolesterol düzeyindeki düşüklük ne kadar uzun süre devam ederse kardiyovasküler olay riski o kadar azalmaktadır (35).

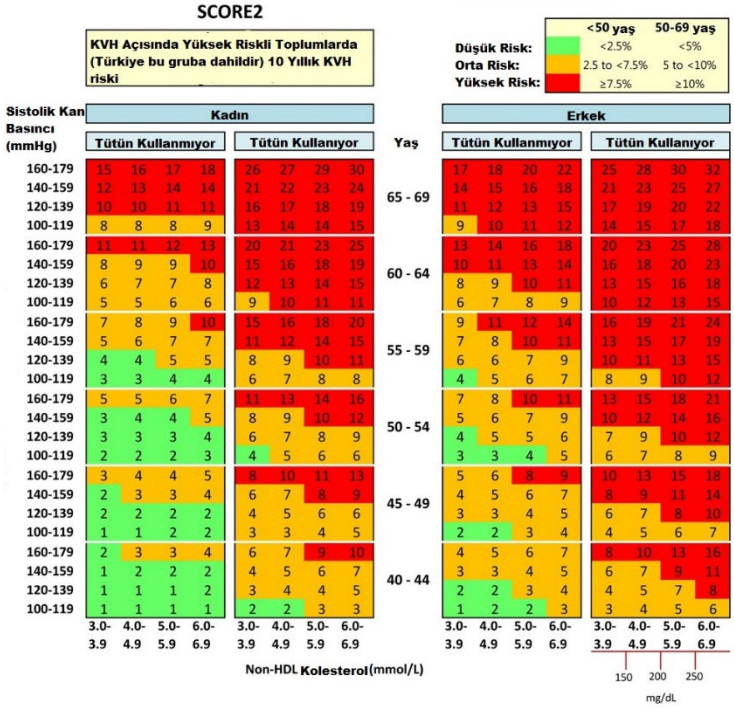
LDL kolesterolün daha fazla düşürülmesi, kalp krizi, revaskülarizasyon ve iskemik inme insidansında güvenli bir şekilde daha fazla azalma sağlar ve her 1.0 mmol/L azalma, bu majör vasküler olayların yıllık oranını beşte birden daha fazla azaltır (36,37).

Aterosklerotik sürecin intrauterin döneme kadar uzandığı bilinmektedir. İntrauterin dönemde başlayan koroner intimal kalınlaşmanın aterosklerotik plak oluşumu ile birlikte lipitlerin birikmesine yol açan aterojenezin ilk adımı olduğu düşünülmektedir (38). Bu nedenle ateroskleroz erişkinlerde olduğu gibi pediatrik populasyonda da önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilir. Çocuklarda ve ergenlerde kardiyovasküler olaylar nadir görülmesine rağmen, ateroskleroz gelişimini hızlandıran risk faktörleri ve alışkanlıklar bebeklik döneminde başlar. Riski azaltmanın hastalığın ilerlemesini yavaşlatabileceğine ve kardiyovasküler komplikasyonları azaltabileceğine yönelik çalışmalar devam etmektedir (39). Yüksek riskli pediatri grubunda 10 yaşından itibaren 5 yıllık aralıklarla kolesterol ölçümlerinin yapılması önerilmektedir (40).

Bir kişinin belirli bir zaman diliminde aterokslerotik bir kardiyovasküler olay geçirme olasılığına toplam kardiyovasküler risk denir. Birçok risk faktörünün birleşik etkisi ile toplam kardiyovasküler risk tahmin edilir. Günlük pratikte KVH'nin önlenmesine ilişkin Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin hem 2016 hem 2021 Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuz İlkeleri, büyük Avrupa kohort veri setlerine dayandığı, ülkeler için tek tek kalibre edildiği ve nispeten kullanımı kolay olduğundan SCORE2 ve SCORE2-OP (yaşlılar için) sistemlerinin kullanılmasını önermektedir (41). Ülkemiz yüksek KVH riskine sahip toplumlar arasındadır (41).

Toplam kolesterolden yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün çıkarılması ile elde edilen non-HDL kolesterol değeri, tüm apo-B içeren aterojenik lipopreteinleri içermektedir. Bu da non-HDL kolesterol değerinin en az LDL kolesterol değeri kadar, kardiyovasküler hastalık riski ile güçlü bir şekilde ilişkide olduğunu gösterir (42). Bundan dolayı SCORE2 ve SCORE2-OP risk algoritmalarında da kullanılmaktadır (Şekil 3) (41).

HDL kolesterol ile ateroskleroz arasında ters yönlü, aterosklerozdan koruyucu bir etkinin olduğu gözlense de çok yüksek HDL kolesterol değerlerinin KVH riskini azalttığına dair net kanıtlar bulunmamaktadır (43,44).



Şekil 3. Yüksek KVH Riski Taşıyan Toplumlar için SCORE2 Risk Skalası

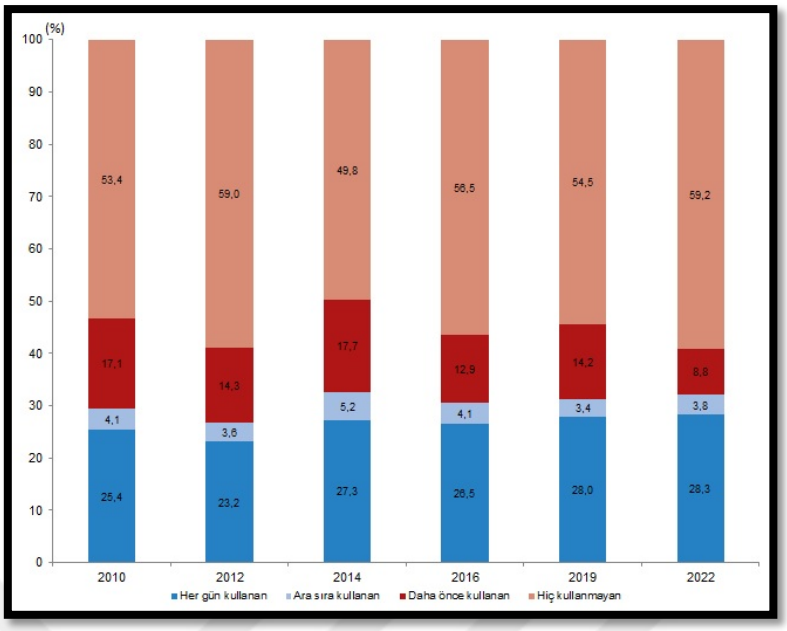
2.1.4.1.4. Sigara:

Kalp damar sistemi hastalıkları için değiştirilebilir ve önlenebilir bir diğer önemli risk faktörü sigaradır. Sigara içen kişilerde de önlenebilir ölümlerin yarısından fazlası sadece sigaradan kaynaklanmaktadır ve bu ölümlerin yarısının aterosklerotik kalp damar sistemi hastalıkları kaynaklı olduğu, sigara kullanımına devam eden birinin ortalama yaşam süresinin 10 yıl kısaldığı ve sigara nedeniyle ölme olasılığının %50'lere çıktığı bilinmektedir (45,46).

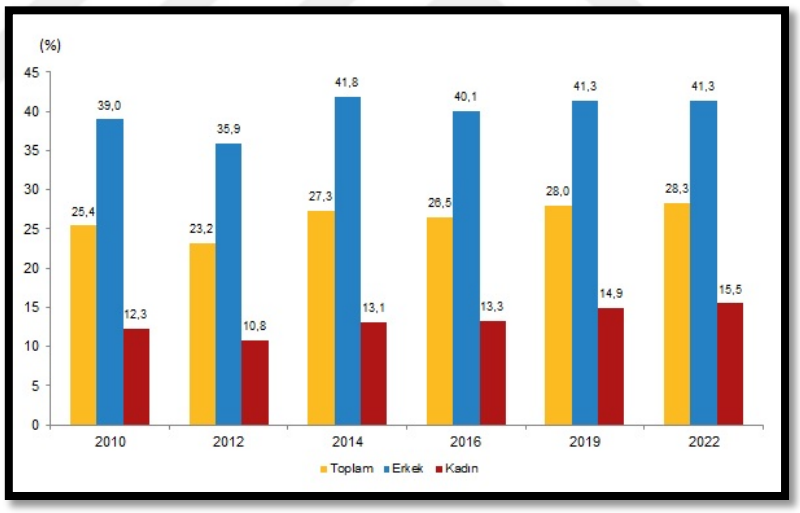
Sigara kullanımına başlama yaşı düştükçe sigara dumanına maruziyet süresinin uzadığı ve sigaraya bağlı komplikasyon görülme riskinin arttığı gösterilmiştir (47). Sigara içmeyenlere göre sigara içenlerin KAH riskinin arttığı, sigara içenler arasında da yaştan bağımsız bir şekilde kadınlarda erkeklerden daha fazla KAH'e neden olduğu bilinmektedir (48,49). Yapılan bir çalışmada genç yaşta geçirilen miyokard enfarktüsünün (ME) en sık risk faktörü olarak sigara bulunmuştur (50).

Aktif sigara kullanımı olmayıp, sigara dumanına sekonder maruz kalanlarda da kalp damar sistemi için risk artmaktadır (51). Riskteki artışın, günlük 15 sigarada plato çizdiği, kullanım miktarına ve biriken etkiye bağlı olarak riskin arttığı bildirilmiştir (52). Kullanımı artmakta olan dumansız tütün tüketimiyle de riskin artığı bilinmekte ve bu yönde çalışmalar devam etmektedir (53,54).

Ülkemizde de tütün ürünü kullanımı çok sık olup artma eğilimindedir, bu da her geçen gün tütün ürünlerine bağlı sağlık problemlerinin artacağını göstermektedir. 2022 yılında 15 yaş ve üstü her gün tütün mamulü ürün kullananların oranı 2019 yılına göre artma eğiliminde olup %28.3'dür. Tütün mamulü ürün kullanmayanların oranı ise 2022 yılında 2019 yılına göre azalarak %68 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4) (55). Tütün kullanım oranının erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (Şekil 5) (55).



Şekil 4. 15 Yaş ve Üstü Bireylerin Tütün Mamulü Ürün Kullanma Durumu, 2010-2022



Şekil 5. 15 Yaş ve Üstü Her Gün Tütün Mamulü Ürün Kullanan Bireylerin Cinsiyete Göre Dağılımı, 2010-2022

2.1.4.1.5. Obezite:

Vücut kitle indeksi (VKİ); ağırlığın (kg olarak) boyun karesine (m^2 olarak) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. VKİ'nin >25 kg/m2 olması fazla kilolu, VKİ'nin >30 kg/m2 olması obezite olarak isimlendirilir. Obezite, sıklığı artış gösteren küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. Obezite, birçok bulaşıcı olmayan hastalık

için temel risk faktörlerinden biridir. DSÖ'nün 2022 yılı verilerine göre aşırı kilo ve obezitenin, Avrupa Bölgesi'nde yetişkinlerin yaklaşık %60'ını ve yaklaşık üç çocuktan birini (erkeklerin %29'u ve kızların %27'si) etkilediğini bildirmiştir (56). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar dünya genelinde çocuklarda ve yetişkinlerde VKİ'nin artış eğiliminde olduğunu göstermiştir (57). Son yıllarda artan yerleşik hayatın benimsenmesi, sağlıklı beslenme alışkanlığının yerini hızlı tüketilebilir yiyeceklerin alması ve hareketsiz yaşam tarzının artması, çocuklardaki ve erişkinlerdeki bu artışın nedenleri arasında olduğu düşünülmektedir (58). VKİ'deki yıllar içindeki artış bölgeler ve ülkeler arasında da değişkenlik göstermekte olup bölgeler arasındaki beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklardan ve bölgesel sağlık imkanlarındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (59).

Aşırı kilo ve obezitenin, yüksek tansiyon, beslenme bozukluğu ve tütünden sonraki bulaşıcı olmayan hastalıklar için en yaygın dördüncü risk faktörü olduğu bildirilmiştir (56). Aynı zamanda, engellilik için de önde gelen bir risk faktörüdür (56).

Obezite sonucunda artan insülin direnci; tip 2 DM, endotel disfonksiyonu, koroner ateroskleroz, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sistem aktivasyonuna yol açar. Bundan dolayı obezite, birden fazla yolla KVH risk artışına neden olmaktadır (60,61).

Vücut kitle indeksi ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında da doğrusal bir ilişki vardır ve mortalite 20.0-25.0 kg/ m2 VKİ'ye sahip kişilerde en düşüktür (62).

2.1.4.2. Diğer risk faktörleri:

Geleneksel risk faktörlerinin dışında değiştirilebilir ve değiştirilemeyen, koroner kalp hastalığının gelişimini arttıran risk faktörleri de vardır.

Yaş, cinsiyet, genetik, ailede erken yaşta KVH öyküsü olması gibi değiştirilemeyen faktörlere ek olarak KBH, solunum sistemi hastalığı ve benzeri sistemik hastalıklar da risk artışına neden olmaktadır. Depresyon, düşük sosyoekonomik durum, çevre kirliliği gibi psikososyal durumlar da KVH oluşumunu arttırmaktadır (41).

Yaş, KVS hastalıkları için ana risk etkenidir. 50 yaşın altındaki kadınlar ve 40 yaşın altındaki erkeklerde KVH riski düşükken, 65 yaş üstü erkekler ve 75 yaş üstü kadınlarda durum tam tersi olup, KVH riski yüksektir (41).

Ailede erken yaşta KAH öyküsü olması, birinci derece akrabalarda erkek için 55, kadın için 65 yaşından önce ME veya koroner revaskülarizasyon görülmesi olarak tanımlanır (63). Ailede erken KAH öyküsü olması, kişide genetik ve çevresel etkileşimlerin artmış bir sonucunu yansıttığı için, koroner kalp hastalığı ile birlikte KVH riskini arttırmaktadır (64). Ailede KAH öyküsünün olması yaş, cinsiyet, geleneksel risk faktörleri ve EKG bulgularından bağımsız olarak artmış KAH riski ile ilişkilidir (65).

Erkek cinsiyet KAH için bilinen bir risk faktörü olmakla birlikte KVH dünya çapında kadınlar için de önde gelen morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir, her 3 kadından 1'i KVH'den ölmekte ve 20 yaşın üzerindeki kadınların %45'inde bir çeşit KVH tanısı konulmaktadır (66). Premenopozal dönemdeki kadınlar arasında HT prevalansı benzer yaştaki erkeklerden daha düşük olma eğilimindedir; ancak menopozdan sonra kadınlarda HT daha yaygın görülmektedir (66). Kadınlarda erkeklere göre daha düşük kan basıncı değerlerinde KVS hastalıkları görülmekte, yine kadınlarda diyabete bağlı KVS komplikasyonları da erkeklerden daha fazla görülmektedir (67,68). Statin tedavisi için uygun olan kadınlarda, herhangi bir statin türü ve yoğunluğu ile tedavi edilme olasılığı erkeklerden daha düşüktür (69). Fazla kilolu veya obez olma riski kadınlarda erkeklerden iki kat fazla olup kadınlar obezite ile ilişkili fiziksel ve psikolojik komorbiditeler geliştirme açısından daha yüksek risk altındadır ve aşırı kilolu erkeklere göre iki kat daha yüksek ölüm riskine sahiptirler (70). Kadınların geleneksel risk faktörlerine ek, cinsiyete özgü sahip olduğu durumlar ve hastalıklar açısından da KVS hastalıklarına yatkınlığı artmaktadır. Gebelikte görülen preeklamsi, gestasyonel diyabet, erken doğum, düşük veya ölü doğumun gerçekleşmesi kadınlarda KVS hastalıklarının riskini arttırır (71-74). Menopoz döneminde ise vücut yağ dağılımındaki değişiklikler, azalan glikoz toleransı, anormal lipidler, yüksek kan basıncı, artmış sempatik tonus, endotel disfonksiyonu ve vasküler inflamasyon dahil olmak üzere östrojen yoksunluğuna verilen fizyolojik yanıtlar nedeniyle KVH riski artar (75). 40 yaşından önce bu sürecin gerçekleşmesine erken menopoz denilmekte ve erken menopoz da KVH riskini arttırmaktadır (76). Polikistik Over Sendromu (PKOS), genç kadınları etkileyen adet düzensizliği, hiperandrojenizm, kısırlık ve insülin direnci ile karakterize yaygın

görülen endokrin bir bozukluktur (77). PKOS'lu kadınlar abdominal obezite, DM, dislipidemi ve HT gibi metabolik sendrom özelliklerinin gelişme riski altındadır. Bu faktörler, endotel disfonksiyonuna neden olup ateroskleroz ve KVH oluşunuma neden olurlar (78).

Kırılganlık, yaş ve diğer komorbid durumlardan bağımsız bir şekilde, kişiyi stres faktörlerinin etkisine karşı daha savunmasız hale getiren bir durumdur, hem KVH hem de KVH dışı morbidite ve mortaliteler için bir risk faktörüdür (79,80).

Sosyoekonomik durum ile KVH risk faktörleri ve KVH'ların prevelansı ters orantılıdır. Hem kadın, hem erkek cinsiyette düşük ve orta gelirli gruplarda KVH insidans ve mortalite riski, yüksek gelirli gruptakinden daha yüksektir (81). Eğitim düzeyinin etkisi incelendiğinde de düşük ve orta eğitim düzeyine sahip kişilerde KVH insidans ve mortalite riskinin, yüksek eğitim düzeyine sahip kişilere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (81). Kardiyometabolik bir hastalığı olanlarda artan iş yükü ile mortalitede artış vardır. İş stresi, iş yükü ve çaba-ödül dengesizliği olarak tanımlandığında, kardiyometabolik bir hastalığı olmayanlarda çaba ödül dengesizliğindeki artış ile iş stresine bağlı mortalite riskinde artış gözlenmiştir (82)

Stres, olumsuz düşünme, depresyon gibi psikolojik durumlar da KVH riskini arttırmaktadır (83-85).

Kronik böbrek hastalığı, üç aydan uzun süre devam eden, böbrek yapı ve işlevindeki bozukluklar neticesinde, düşük glomerüler filtrasyon hızı veya albüminüri olarak tanımlanır. KBH koroner kalp hastalığı, inme, PAH, aritmiler, KY ve venöz tromboz dahil olmak üzere çeşitli KVH ile ilişkilidir. KBH'nin KVS üzerindeki bu geniş etkisi, muhtemelen KBH ile KVH gelişimi arasında bağlantı kuran çeşitli patofizyolojik mekanizmalardan ve ortak risk faktörlerinden (örneğin, DM ve HT) kaynaklanmaktadır. KVH, KBH olan kişilerdeki önde gelen ölüm nedenidir (86-88). Glomerüler filtrasyon hızı 60 mL/dk/1,73 m2'nin altına düştüğünde, KAH gelişme riski doğrusal olarak artar, 15 mL/dk/1,73 m2'lik bir glomerüler filtrasyon hızına ulaşıldığında ise KVH mortalite riski üç katına çıkmaktadır (89).

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), ön planda sigara olmak üzere zararlı partiküllere maruz kalma sonucunda artan inflamatuar yanıt ve kronik hava akımı kısıtlaması ile solunum semptomlarına neden olan kronik bir hastalıktır. Dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (2). KOAH hastalarında metabolik

sendrom prevalansı yüksektir ve HT, abdominal obezite ve hiperglisemi en yaygın bileşenleridir (90). KOAH hastalarında ateroskleroz ve kardiyovasküler risk belirteçlerinde bozulma saptanmıştır (91,92). Her iki hastalığın da sigara içme, yaşlanma, HT ve dislipidemi gibi ortak risk faktörlerini paylaşması KOAH hastalarında yüksek KVH prevalansına neden olmaktadır (93). Hava kirliliğindeki artış da KVS hastalıklarında artışa neden olmaktadır (94,95)

İnflamatuar hastalıklar hem akut hem de kronik dönemde KVH riskini arttırmaktadır. Romatoid artrit, psöriazis, ankilozan spondilit ve sistemik lupus eritematozus gibi sistemik ve inflamatuar hastalıklarda KVH riski armıştır (96-98).

Lipoprotein-a, CRP, natriüretik peptidler gibi biyokimyasal parametrelerin ve koroner kalsiyum skorunun, kişideki artmış KAH'ı yansıttığına yönelik çalışmalar yürütülmektedir (99-102). Ancak bunların klinik pratikte rutin kullanımı önerilmemektedir (41).

C-reaktif protein sistemik inflamasyon varlığını gösteren bir belirteçtir. Ateroskleroz sürecinde iflamasyonun öneminin anlaşılmasıyla birlikte CRP'nin de kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. CRP okside LDL'ye bağlanarak makrofajlar tarafından fagositozu artırır ve aterosklerotik sürece katkı sağlar. CRP hem sağlıklı hemde KAH olan bireylerde KVH gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür (103).

2.1.5. Koroner Arter Hastalığı Patogenezi

Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerin ön planda intima tabakasını etkileyen, multifokal tutulumlu, kronik, immünoinflamatuar bir hastalık olup KAH PAH ve SVH gibi birçok hastalığın altında yatan temel patolojidir (104).

Normal sağlıklı bir arter duvarı histolojik olarak incelendiğinde, üç farklı tabakadan oluşur. Damar lümenini çevreleyen en iç tabaka olan tunica intima tek sıra halinde dizilmiş endotel hücreleri, subendotelyal matrix ve bazal membrandan oluşur, lamina elastika interna ile tunica media tabakasından ayrılır. Doğumda birkaç mikrometre iken, kollajen, proteoglikanlar ve mezenşim hücrelerinin birikmesi ile yıllar içinde kalınlaşır. En çok arterlerin bifurkasyon kısımları ve yan dal ağızlarında kalınlaşmalar gözlenir. Tunica media tabakası çoğunlukla düz kas hücrelerinden oluşur ve lamina elastica externa ile vaso vasorumlar ve sinirlerin bulunduğu tunica

adventisya tabakasından ayrılır. Tunica media tabakası salgılanan bir takım mediatörler yardımıyla damar tonusunun kontrolünden sorumludur (105,106).

Vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar, trombositler ve lenfositler ateroskleroz gelişiminde rol alan başlıca hücrelerdir (107).

Endotel hücreleri bütün damar sisteminin iç kısmını döşemekte, kan ve damar duvarı arasındaki geçişlerde seçici geçirgen görev yapmakta, nitrik oksit (NO), prostosiklin salgılamakta ve yüzeyinde bulunan heparin sülfat sayesinde nontrombojenik yüzey oluşturmaktadır. Birçok işlevini NO üzerinden gerçekleştirmektedir. NO vazodilatasyon ve trombosit agregasyonunu inhibe etmekte, antiinflamatuar özelliği sayesinde aterosklerozu her aşamada engellemektedir (107). Hiperkolesterolemi, HT, DM ve sigara dahil olmak üzere ateroskleroz için bilinen birçok risk faktörünün NO salınımı ve yıkımı üzerine etki ederek ateroskleroza neden oldukları ifade edilmektedir (108)

"Hasara karşı verilen tepki hipotezine" dayandırılan aterosklerotik sürecin ilk adımını endotel disfonksiyonu oluşturmaktadır. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi, mekanik, metabolik, immünolojik ve toksik birçok durum endotel fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir. NO üretiminde bozulma ve/veya endotelin-1, angiotensin ve oksidanlar gibi endotel kaynaklı gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliğe neden olarak endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Disfonksiyon sonucunda endotelin her iki yöne doğru geçirgenliği artmakta, vazodilasyon yerine daha çok vazokonstriksiyon yapmakta ve prokoaagülan bir özellik kazanmaktaktadır (109,110).

Endotel disfonksiyonundan sonraki aşama hücre dışı lipid birikimi ve LDL oksidasyonudur. Hiperkolesterolemide lipoproteinler intima tabakasına geçip proteoglikanlara bağlanır ve burada birikirler. LDL kolesterol endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından okside edilir. Oksidasyonu tamamlanmış LDL'nin yapısı değişir ve makrofajların çöpçü reseptörleri ile yoğun bir şekilde fagosite edilebilecek hale gelir. Okside LDL molekülleri adezyon moleküllerinin, kemokinlerin, sitokinlerin, ve büyüme faktörlerinin salgılanmasını uyarır (111,112).

Normal endotel hücresi lökositlerin, endotel yüzeyine adezyonuna direnç gösterir. Endotel disfonksiyonu sonrasında, VCAM-1, VCAM-2 ve selektin gibi adezyon moleküllerinin salgılanması monosit ve T lenfositlerin endotele adezyonunu sağlamaktadır. Adezyondan sonra lökositlerin intima içine girmesini kemokin olarak

bilinen maddeler sağlar. Okside olmuş LDL'nin uyarması sonucu endotel ve düz kas hücreleri dahil bir çok hücreden monositlerin geçişini sağlayan MCP-1 salgılanır. Lökositler üzerindeki CXCR2'e bağlanan bir molekül olan interlökin-8 de deneysel ateroskleroz oluşumunda rol oynamaktadır (111,112).

Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ettikten sonra küçük parçalara ayırıp, kolesterol esterlerine dönüştürür. Kolesterol esterleri yağ damlacıklarını oluşturmaya başlar ve makrofajlar lipit yüklü köpük hücresine dönüşünceye kadar bu süreç devam eder. Depolama işlevi köpük hücresinin apopitozisine kadar sürer (113).

Lipid yüklü bu köpük hücrelerinin intimada birikmesi ile yağlı çizgi "fatty streak" olarak bilinen en erken aterosklerotik yapı oluşur (114). Köpük hücrelerinin apoptozisi sonucu ortaya çıkan kolesterol esterleri ve lipoproteinlerin intima tabakasına geçmesi ile biriken lipidler, makrofajlar, köpük hücreleri, t lenfositler, düz kas hücreleri ve extrasellüler matriksle birlikte lipid çekirdeğini oluştururlar. Bunlar çoğunlukla damar lümenine doğru büyüyen beyaz renkli lezyonlardır (114).

PDGF, FGF ve büyüme faktörlerinin uyarısı sonucunda düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve media tabakasından intima tabakasına göçü gerçekleşir. Üretmiş oldukları kollajen ve elastin lifler, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar sayesinde lipid çekirdeğin etrafına fibröz başlık oluştururlar. Olgunlaşan aterom plakları arter lümenini kritik düzeyde daraltsalar bile fibröz başlık sağlam kaldığı sürece önemli klinik olaylara yol açmazlar. Fibröz başlığın kalınlığı arttıkça plak stabil hale gelir. Ancak lipit ve inflamatuar hücrelerden yoğun, fibröz kapsülü ince plaklar ise hassaslaşıp, yüksek yırtılma ve zedelenme riskine sahip olmaktadır (115,116).

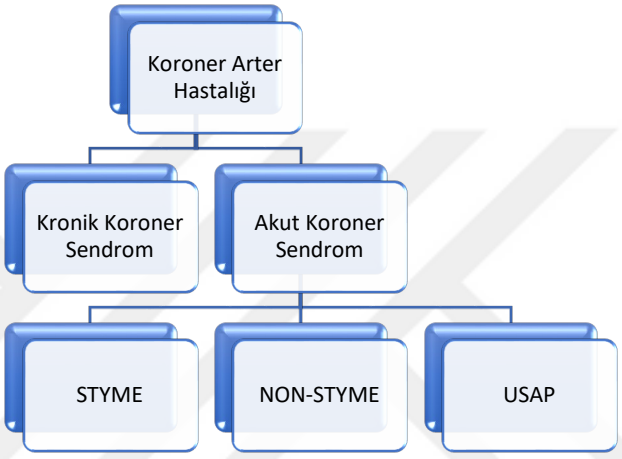
Hassas plaklar, hacminin en az %50'ye yakınını oluşturan büyük bir lipit çekirdek, yüksek miktarda inflamasyon hücresi içerirken, kollajen içeriği ve düz kas hücresi azalmıştır. İnce fibröz bir kapsül ve etrafında artmış çevresel stres ile karakterizedir. Hassas plaklar en fazla fibröz başlık ile damar duvarının birleştiği yerden hasarlanıp, yırtılır (115,116).

Fibröz başlığı hasarlanmış plakta, prokoagulan içerik kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile temas edip trombüs oluşumunu başlatır. Plak rüptürü ve trombüs oluşumu ile birlikte akut koroner sendromlar (AKS) denilen klinik olaylar başlamış olur. Ancak aterom plağın rüptüre olması için damar lümenini kritik düzeyde daraltması gerekmez, klinik olarak sessiz, anjiyografik olarak lümeni kritik düzeyde

daraltmayan hassas (unstabil) plaklar da rüptüre olarak AKS'ye neden olabilirler. Bu nedenle kliniğin belirlenmesinde, plak boyutundan çok plak bileşimi önemlidir (115,116).

2.1.6. Koroner Arter Hastalığının Klinik Yansımaları

Aterosklerotik koroner kalp hastalığının doğal süreci kronik koroner sendrom (KKS) ve AKS olarak iki farklı klinik şekilde sonuçlanabilir (117).



Şekil 6. Koroner Arter Hastalığının Klinik Yansıması

2.1.6.1. Kronik koroner sendrom:

Genellikle egzersiz ve emosyonel stresle tetiklenen, tekrarlayıcı, iskemi veya hipoksi kaynaklı, miyokard ihtiyaç ve sunum arasındaki dengesizlik atakları olarak tanımlanır. Ataklar döneminde geçici sıkıntı hissi, angina pektoris hissedilebilir. KKS'li hastalar şu şekilde sınıflandırılabilir (117):

- KAH şüphesi olup stabil angina ve/veya dispne semptomları olanlar,
- KAH şüphesi olup yeni başlangıçlı KY veya sol ventrikül disfonksiyonu olanlar,
- AKS'den sonraki bir yıl içinde stabil semptomları olan asemptomik ve semptomatik hastalar veya yakın zamanda revaskülarizasyonu olan hastalar,
- İlk tanı veya revaskülarizasyondan bir yıl sonra asemptomatik veya semptomatik hastalar,
- Angina, şüpheli vazospastik veya mikrovasküler hastalığı olan hastalar,
- Taramada KAH'nin tespit edildiği hastalar

Kronik koroner sendrom en basit haliyle AKS olmayan KAH olarak tanımlanabilir (117).

2.1.6.2. Akut koroner sendrom:

Akut koroner sendrom miyokardın kan akımının aniden kesilmesi veya ileri derecede azalmasına bağlı ortaya çıkan klinik durumları ifade eder. Genellikle altta yatan neden aterosklerotik bir plağın rüptürü veya erozyonu sonucunda trombüs oluşmasıdır. Plağın yırtılması ile içerisindeki lipit çekirdek damar lümenine çıkar ve kanla temas eder. Makrofajlardan salınan aktif doku faktörü ve okside olmuş lipitler trombosit agregasyonunu arttırırlar. Trombüs agregatlarının oluşturduğu trombüs beyaz trombüs olarak adlandırılırken, koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile fibrinden zengin kırmızı trombüs oluşur (118).

Akut koroner sendromlar miyosit hasarının olduğu ME ve miyosit hasarının olmadığı unstabil angina pektoris (USAP) olarak ikiye ayrılabilir.

Miyokard enfarktüsü, akut miyokardiyal iskemi sonucunda gelişen miyokard hasarını ve iskeminin klinik belirtilerini ifade eder. Yüksek hassasiyetli kardiyak troponin (hs-cTn) T veya I'nın 99.persentilin üzerinde en az bir birim artması veya azalması akut kardiyak hasarı yansıtır (119). ME tanısı koyabilmek için, kardiyak belirtece ek olarak, miyokard iskemi belirtileri olan anginal göğüs ağrısı ve eşleniğinin, yeni iskemik EKG değişikliklerinin, EKG'de patolojik Q dalgasının, canlı miyokard kaybı ya da iskemik etiyoloji ile uyumlu anormal, yeni gelişen bölgesel duvar hareketine ilişkin görüntüleme bulgusu ya da anjiyografi veya otopside saptanan intrakoroner tombüsten birinin olması gerekir (119).

Miyokard Enfarktüsü 4. Evrensel Miyokard Enfarktüsü Tanımı Kılavuzu'na göre 5 gruba ayrılmaktadır (119).

- Tip 1 ME; koroner plak erozyonu veya rüptürü sonucu gelişen spontan ME,
- Tip 2 ME; miyokardın artmış oksijen ihtiyacı ve azalmış oksijen sunumu arasında, akut aterombozla ilişkili olmayan bir dengesizlik sonucu gelişen ME,
- Tip 3 ME; ani kardiyak ölüm ile birlikte yeni gelişen ST yükselmesi veya yeni gelişen LBBB veya koroner trombüsün anjiyografi ve/veya patoloji ile gösterildiği ME,

- Tip 4 ME; perkütan koroner girişim, stent trombozu ve restenozu ile ilişkili ME,
- Tip 5 ME; koroner arter By-pass grefti ile ilişkili ME,

Aterosklerotik zeminde gelişen tip 1 ME, klinik pratikte uygun tedavi stratejisini oluşturmak için EKG bulgularına göre STYME ve St segment yükselmeli olmayan miyokard enfarktüsü (NON-STYME) olarak iki gruba ayrılır.

NON-STYME, akut göğüs ağrısı olan fakat kalıcı ST segment yükselmesi olmayan hastalardır. Bunlarda geçici ST segmenti yükselmesi, geçici veya kalıcı ST segmenti depresyonu, T dalgası değişiklerini içerebilen EKG bulguları gözlenebilir. EKG tamamen normal de olabilir. Göğüs ağrısı düşük bir egzersizle veya istirahat durumunda ortaya çıkabilir. Genellikle 10 dakikadan uzun sürer. Şiddeti giderek artar. Baskı tarzında, sıkıştırıcı bir ağrıdır. Retrosternal yerleşimlidir ve sol omuza, göğsün sol ve sağ taraflarına, kolun ulnar tarafına yayılabilir. Bazen epigastriumdan boyun, çene ve intraskapular bölgeye kadar yayılabilir. Kardiyak hasarı yansıtan cTn değerlerinde yükselme mevcuttur (120,121).

Unstabil angina pektoris, akut miyosit hasarı/nekrozu olmadan, istirahat halinde veya minimal eforla miyokardiyal iskemi görülmesi olarak tanımlanır. USAP'ın patofizyolojik mekanizması, klinik yansıması, tanı ve tedavi süreci NON-STYME ile benzerdir. Aralarındaki temel fark kardiyak biyobelirteçlerin NON-STYME'de yükselip USAP'ta ise yükselmemesidir. USAP daha iyi prognoza sahiptir. (120).

Akut koroner sendrom içinde NON-STYME oranı artarken, STYME oranı birkaç nedenden dolayı azalmaktadır (122). Standart troponinler yerine hs-cTn tahlillerinin kullanımı USAP yerine daha fazla NON-STYME tanısının konulmasına neden olmaktadır (123). Aspirin, statin gibi medikal tedavilerin ve sigarayı bırakma gibi önleyici tedbirlerin daha geniş uygulanabilir olması STYME'ın uzun dönem mortalitesini azaltmaktadır (3,122). Komorbid durumlara sahip hastaların yaşam beklentisinin uzaması ise NON-STYME prevelansını arttıran nedenlerden biridir (122).

Akut koroner sendromlar erkeklerde 60 yaşın altındaki kadınlara göre üç ila dört kat daha sık görülür, ancak 75 yaşından sonra hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturur (124).

2.2. ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ

2.2.1. Tanı

Akut göğüs ağrısı ve 20 dk'dan uzun süre devam eden ST segment yükselmesi STYME olarak tanımlanır (125). Tipik göğüs ağrısı (angina pektoris) olan ve çekilen 12 derivasyonlu EKG'de ardışık iki derivasyonda, anterior derivasyonlardan V2-3'de; 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, hipertrofi ve sol dal bloğu (LBBB) yokluğunda akut koroner arter tıkanıklığını yansıtmaktadır (125). EKG, akut tıkanıklığı yansıttığı gibi koroner arterin tıkanma seviyesi hakkında da bilgi vermektedir (126).

İnferior STYME tanısı alan hastalarda, beraberinde sağ ventrikül (RV) enfarktüsünü saptamak için sağ prekordiyal derivasyonların (V3R ve V4R) da EKG kaydı alınmalıdır. V1-V3'deki ST segment çökmesi, özellikle T dalgasının terminal kısmı pozitif olduğunda (ST segment yükselmesi eşdeğeri) miyokard iskemisini düşündürür ve V7-V9 EKG kaydı alınmalıdır. Posterior derivasyonlarda (V7-V9) eş zamanlı ST segment yükselmesi ≥0,5 mm olduğunda posterior STYME tanısı konulur (125). EKG'de dal bloğu veya pace ritminin olması EKG'nin doğru değerlendirilmesini zorlaştırır (127).

Angina pektoris, genellikle 20 dk dan uzun sürer, retrosternal bölgede yanıcı, sıkıştırıcı, baskı tarzında ağrı olarak hissedilir. Epigastriumdan çeneye kadar olan bölgede farklı şekillerde yayılım gösterebilir. Göğüs ağrısına ölüm korkusu, bulantı kusma, halsizlik, baş dönmesi soğuk terleme, nefes darlığı, bilinç bulanıklığı, senkop gibi daha az tipik semptomlar eşlik edebilir. Diyabetiklerde, yaşlılarda ve kadın hastalarda atipik şikayetler daha fazladır (121). Bazı hastalar ellerini yumruk yaparak sternum üzerinde gezdirirler, Levin bulgusu olarak değerlendirilen bu fizik muayene bulgusu dışında fazla spesifik fizik muayene bulgusu yoktur (128).

STYME genellikle akut gelişen total veya subtotal koroner oklüzyon sonucunda görülmektedir. Ancak klinik ve EKG, STYME olarak tanımlansa da anjiyografide obstrüktif KAH olmayabilir, bu duruma da "obstrüktif olmayan koroner arterlerde miyokard enfarktüsü (MINOCA)" denilmektedir (129). STYME gençlerde

ve erkek cinsiyet de daha çok görülmektedir (130). Ancak KVH kaynaklı ölümler kadınlarda daha fazladır (131,132). İleri yaş, başvuru esnasındaki killip sınıfı, tedavinin gecikmesi, daha önceden ME öyküsünün olması, DM, KBH, hastalıklı koroner arter sayısının fazlalığı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) mortalitenin belirleyicileridir. Gelişen reperfüzyon tedavisi, PPKG, dual antiplatalet tedavi ve ikincil korumanın daha yaygın uygulanabilirliğine paralel olarak STYME'yi takiben akut ve uzun vadeli mortalitede düşüş görülmektedir (3,132). Hastane içi mortalite kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (107). Bu durumun kadınların daha fazla komorbid durumlara sahip olması, daha ileri yaşta başvurması, reperfüzyon stratejisinin daha az uygulanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (124) .

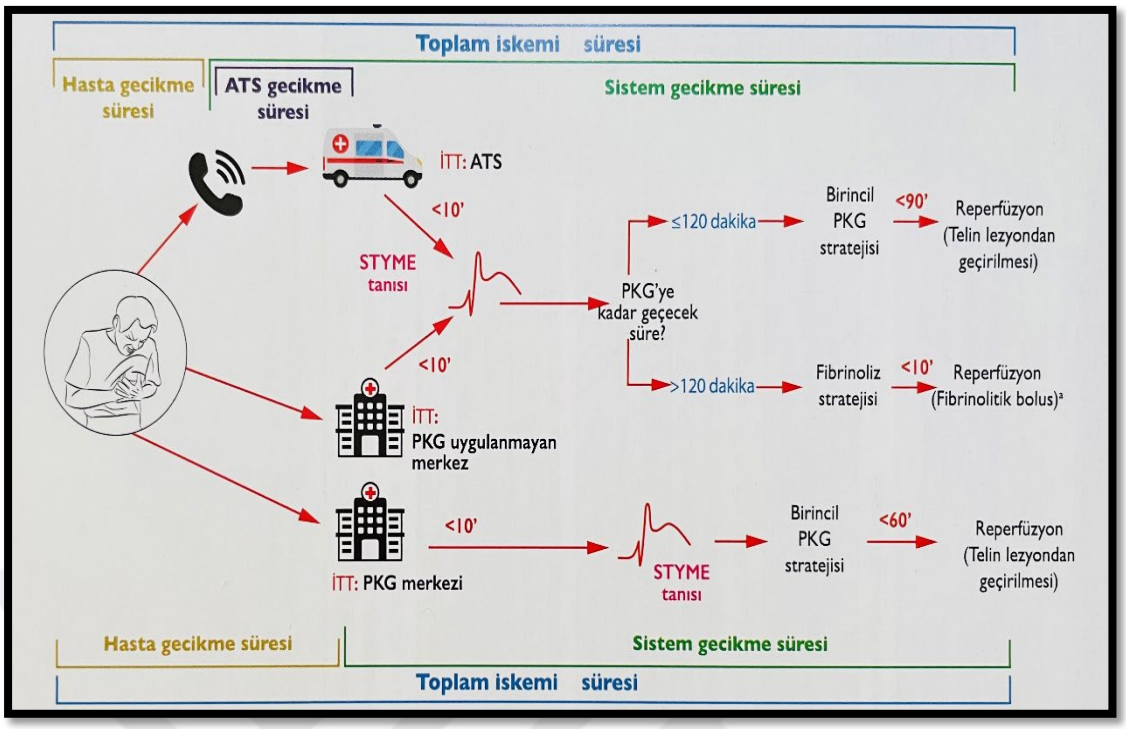
2.2.2. Tedavi

STYME şüphesi olan tüm hastalarda malign aritmileri tespit etmek ve gerektiğinde hızla defibrilasyon uygulayabilmek adına mümkün olan en kısa sürede monitorize etmek gerekir. STYME tanısını ve triyajını geciktirmemek için en kısa sürede 12 derivasyonlu bir EKG alınmalı ve yorumlanmalıdır. EKG veya hastanın kliniğinde şüphede kalındığında EKG'ler tekrarlanmalıdır (125,126,133).

Kalıcı ST segment elevasyonu olan hastalarda, NON-STYME ve USAP'taki hastalarda olduğu gibi kardiyak belirteçlerin sonucu beklenmeden tedavi stratejisi planlanıp, uygulanmalıdır. Bu hastalarda tedavi stratejisi ve zamanlama hayati önem arz eder (125).

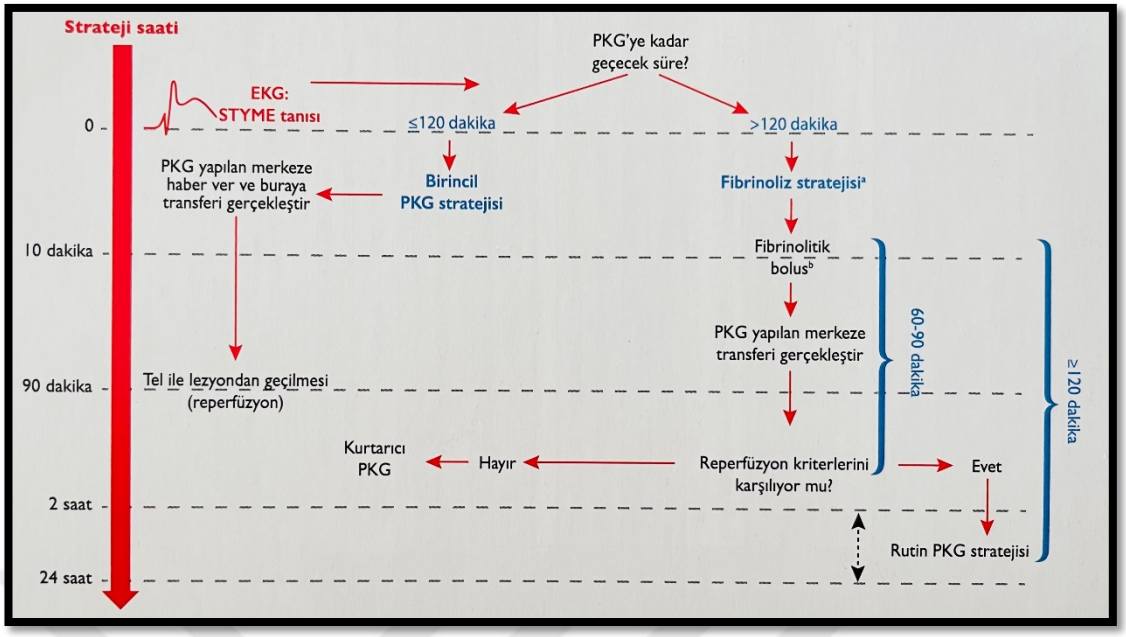
2.2.2.1. Reperfüzyon tedavisi:

STYME hastalarında diğer AKS'lerden farklı olarak reperfüzyon tedavisi PPKG ve fibrinolitik tedavi olmak üzere iki çeşittir (Şekil 7).



Şekil 7. STYME Hastasına Yaklaşım Algoritmasi

- Göğüs ağrısı olan hastanın ilk tıbbi temasta bulunduğu yerde (ambulans, hastane vb) ilk 10 dk içinde EKG 'si çekilmelidir,
- Ambulans veya PPKG imkanının olmadığı bir yerde STYME tanısı konulduktan sonra, PPKG yapılabilen bir merkeze uzaklığına bakılmalı, eğer bu süre 120 dk'dan uzun ise 10 dk içerisinde hastaya fibrinolik tedavi uygulanmalı ve hasta PPKG yapılan bir merkeze sevk edilmelidir. Eğer süre 120 dk'dan daha kısa ise hasta PPKG uygulanan merkeze sevk edilmeli ve münkünse 90 dk'dan daha kısa sürede tıkalı koroner arterden tel geçişi sağlanmalıdır,
- STYME tanısı PPKG yapılan bir merkezde konulduysa 60 dk içerisinde tıkalı koroner arterden tel geçirilmelidir,
- Hasta için fibrinolitik tedavi kontrendikeyse, süreye bakılmadan PPKG yapılan merkeze sevk edilmelidir (Şekil 7) (125)



Şekil 8. Fibrinolitik Uygulanan STYME Hastalarının Tedavi Yaklaşım Şeması

- Fibrinolik tedavi uygulanıp PPKG merkezine sevk edilen hastaların tedaviden fayda görüp görmediği 60-90 dk içinde değerlendirilmeli ve eğer başarısızsa bu hastalara hızlıca kurtarıcı PKG uygulanmalıdır,
- Fibrinolik tedavinin faydalı olduğu hastalara ise 2-24 saat içerisinde rutin PKG uygulanmalıdır (Şekil 8).
- Fibrinolitik tedavi, semptom başlangıcından sonraki ilk 2 saatte en etkili olmakta, 3-12 saatleri arasında süre uzadıkça fibrinolitik tedavi yerine PPKG tedavisi ön plana çıkmaktadır (125,134).

Şikayetlerin başlaması ile STYME tanısının konulması arasındaki süre 12 saat ise PPKG esas tercih edilen reperfüzyon yöntemidir ve tanı aldıktan sonraki 120 dk içinde uygulanmalıdır. Şikayetlerin başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun süre geçmesi durumunda şikayetler devam ederse ve iskemiye dair EKG bulgusu, dinamik EKG değişikliği, KY, şok, malign aritmi bulguları varsa yine PPKG uygulanmalıdır (125).

Şikayetlerinin başlamasının üzerinden 12-48 saat geçmiş, asemptomik kişilerde uygulanan PPKG'nin bu hastalarda faydalı olduğu, sağkalımı arttırdığı

gösterilmiştir ancak şikayetlerin başlangıcından 3-28 gün sonra başvuranlarda ise PKG ile koroner arterde akım sağlanmasının, medikal tedaviye kıyasla SVEF ve mortaliteyi iyileştirmediği gösterilmiştir (135,136). Bundan dolayı, semptomların başlamasından 48 saat sonra başvuran, asemptomatik hastalarda tıkalı enfarkt ilişkili arterin rutin PKG uygulaması, balon veya stent kullanılarak açılması önerilmez (137). Bu hastalar, kronik total oklüzyonu olan hastalar gibi tedavi edilmelidir, tıkalı arter bölgesinde canlılık/iskemi olduğuna dair objektif kanıtlar saptandığında revaskülarizasyon düşünülmelidir (125) .

Primer PKG de radyal erişimin femoral erişime, stentlemenin sadece balon anjiyoplasti uygulanmasına tercih edilmesi önerilmektedir (125,138). PPKG'de yeni kuşak ilaç salınımlı stentlerin kullanılması önerilmektedir. PPKG sırasında rutin trombüs aspirasyonunun yapılması önerilmez (139).

2.2.2.2. Antitrombositer tedavi:

Tedavi stratejisine bakılmaksızın, kontrendikasyonu olmayan tüm STYME hastalarına ilk olarak 150-300 mg oral asetilsalisilik asit (ASA) verilerek tedaviye başlanılması önerilmektedir (125).

Primer PKG uygulanan STYME hastaları, ASA ve bir P2Y12 inhibitöründen oluşan dual antiplatelet tedavisi (DAPT) almalıdır (140). Kontrendikasyonu olmadıkça prasugrel (60 mg yükleme dozu) veya tikagrelor (180 mg yükleme dozu) gibi potent P2Y12 inhibitörlerinin PPKG öncesinde veya en geç işlem sırasında başlanılması gerekmektedir. Bu iki potent P2Y12 inhibitörlerinin olmadığı veya kontraendike olduğu durumlarda klopidogrel (600 mg yükleme) tedavisinin başlanılması uygundur. Prasugrel veya tikagrelorün öncelikli tercih edilmesinin nedenleri arasında daha hızlı etki etmeye başlamaları ve klopidogrele göre klinik sonuçlarının daha iyi olması yer almaktadır (141,142). Prasugrel, daha önce inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda kontrendikedir ve genellikle ≥75 yaşındaki hastalarda veya <60 kg'dan daha az vücut ağırlığına sahip hastalarda önerilmemektedir. Kullanılması gerektiğinde, 5 mg olan azaltılmış dozun uygulanması önerilir (143). Daha önce hemorajik inme geçirmiş hastalarda, oral antikoagülan kullanan hastalarda veya orta

ila şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda hem tikagrelor hem de prasugrel kullanılmamalıdır (125).

GP IIb/IIIa inhibitörlerinin trombotik bir komplikasyon geliştiğinde veya akımın bozulduğu "no-reflow" durumlarında kurtarıcı olarak kullanılması düşünülmelidir (125).

2.2.2.3. Antikoagülan tedavi:

Perkütan koroner girişim yapılan tüm STYME hastalarına antitrombosit tedavisine ek olarak antikoagülasyon önerilmektedir. Rutin pratikte yaygın olarak unfraksiyone heparin kullanılmaktadır ancak enoksaparin kullanımı da alternatif düşünülmelidir (144). Fondaparinuxun PPKG'de kullanımı önerilmez (125). Unfraksiyone heparin için başlangıç dozu 70-100 U/kg'dır. Enoksaparin için yaşa ve böbrek fonksiyon değerlerine göre doz düzenlemesi yapılmalıdır (125).

2.2.2.4. Akut, subakut ve kronik dönem tedavisi:

Akut dönemde yüklenen ASA tedavisinin günlük 75-100 mg düşük doz olarak süresiz kullanımı önerilmektedir. Aşırı kanama riski gibi bir kontrendikasyon olmadıkça başlanılan P2Y12 inhibitörünün; prasugrel için günde bir kez 10 mg, tikagrelor için günde iki kez 90 mg ve klopidogrel için günde bir kez 75 mg tedavilerinin 12 ay devam etmesi önerilmektedir (140).

Fibrinolitik tedavi ile reperfüzyon sağlanan hastalarda, erken dönemde iv (intravasküler) beta-bloker tedavisinin uygulanmasının, akut malign ventriküler aritmi insidansını azalttığı gösterilmiştir (145). Yapılan çalışmalar PPKG uygulanan STYME hastalarında da iv betabloker tedavisini takiben oral betabloker tedavisinin verilmesinin faydalı olduğunu göstermiştir (146). Akut dekompanse KY, hemodinamik instabilite, yüksek dereceli atriyoventriküler blok gibi kontrendikasyonlar olmadığı sürece, SVEF ≤%40 olan hastalarda beta-bloker tedavisi önerilir (125).

Aterosklerotik bir sürecin sonucu olan STYME hastalarının, başvurudan sonra en kısa sürede lipit profili belirlenmeli ancak kolesterol değerinden bağımsız olarak erken ve yoğun bir şekilde statin tedavisine başlanılmalıdır. Yoğun statin tedavisinin kardiyovasküler ölüm, ME ve iskemik inme oluşmasında azalma sağladığı gösterilmiş olup hedef LDL-K konsantrasyonu <70 mg/dL ve başlangıç LDL-K düzeyinde en az %50 azalma olarak belirlenmeştir. Tolere edilebilen maksimum statin dozuna rağmen hedefe ulaşılamazsa ezetimib, PCSK9 inh. gibi ek tedaviler gerekebilir (147).

ACE inhibitörlerinin kullanılması sol ventrikül sistolik disfonksiyon, KY, HT, DM olan ve tüm STYME hastalarında kontarendikasyonu olmadıkça ilk 24 saat içerisinde önerilmektedir (148). ACE inhibitörlerini tolere edemeyenlerde ARB'ler kullanılabilir (125).

STYME sonrası sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği olan hastalarda mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) tedavisi önerilmektedir. MRA kullanırken böbrek fonksiyon testleri yakından izlenmeli, kreatinin konsantrasyonunun erkeklerde >2,5 mg/dL, kadınlarda >2,0 mg/dL olmamasına dikkat edilmeli ve serum potasyumunun rutin kontrol edilmesi gerekmektedir (125).

2.2.3. Komplikasyonlar

STYME sonrasında hastane içi mortalitenin esas belirleyicileri sol ventrikül disfonksiyonu ve STYME'nin akut komplikasyonlarının neden olduğu dolaşım bozukluğudur.

2.2.3.1. Mekanik komplikasyonlar:

STYME'nin mekanik komplikasyonları arasında ventriküler septal rüptür, akut mitral yetersizliği, ventrikül serbest duvar rüptürü, ventriküler anevrizma, sağ ventrikül yetmezliği, dinamik sol ventrikül çıkış yolu obstruksiyonu, sol ventrikül yetmezliği ve kardiyojenik şok yer almaktadır.

Son yıllarda, medikal tedavi, kateter ve cerrahi reperfüzyon yöntemlerindeki gelişmeler, akut ME hastalarında sonuçların iyileşmesine neden olmakla birlikte, geniş

enfarktüsü olan veya zamanında revaskülarizasyon uygulanamayan hastalar, akut ME'nin mekanik komplikasyonları açısından risk altındadır (149).

2.2.3.2. Aritmik komplikasyonlar:

Akut iskemi sonucu elektrofizyolojik heterojenite zemininde ortaya çıkan re-entry mekanizması aritmik komplikasyonların başlıca nedenidir. Ventriküler ve atriyal erken vurular, VT, ventriküler fibrilasyon ve akselere idiyoventriküler/ idiyonodal ritimler elektriksel kararsızlık nedeniyle oluşan aritmilerdir ve başarılı reperfüzyon sonucunda da görülebilmektedir. Tıkalı koroner arterin açılması sonucunda iskemik miyokard dokusunun çok fazla toksik metabolik maddeye maruz kalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Uzun süre devam eden sinus taşikardisi, AF ve atriyal flutter ise genellikle STYME sonrası görülen KY veya düşük debi durumundan kaynaklanmaktadır. Bradiaritmilerin başlıca nedeni ise vagal aktivite artışı veya ileti sisteminin iskemisidir. Sinüs düğümü ve atriyoventriküler düğümün beslenmesinden sorumlu başlıca RCA veya CX arterin tıkanması sıklıkla ileti problemlerine neden olur. Reperfüzyon tekniklerinin kullanılmaya başlanmasından sonra miyokard infarktüsünün aritmik komplikasyonları azalmaktadır. İskemik aritmiler sıklıkla hastaneye başvurudan sonraki ilk 48 saatte artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (150).

2.2.3.3. Embolik komplikasyonlar:

En sık inme olmak üzere ekstremite iskemisi, böbrek enfarktüsü veya bağırsak iskemisi şeklinde de görülebilmektedir. Genellikle sol ventrikülde oluşan mural tombüs kaynaklıdır. Zamanında reperfüzyon sağlanamamış, geniş anterior miyokard enfarktüslü hastalarda görülme sıklığı artar. Reperfüzyon tedavisinin yaygınlaşması sonucunda insidansı azalmaktadır (151).

2.2.3.4. İnflamatuar komplikasyonlar:

Zamanlamasına göre erken ve geç perikardit olmak üzere iki farklı klinikte görülebilmektedir. Enfarkt gelişen miyokard dokusunun üzerindeki perikardın lokal inflamasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Reperfüzyon tedavisinin

yaygınlaşmasına paralel olarak sıklığı azalmaktadır. Tedavide aspirin ve kolşisin kullanılmaktadır (152).

2.2.3.5. Perkütan koroner girişimle ilgili komplikasyonlar:

2.2.3.5.1.Vasküler komplikasyonlar:

Katater giriş yeri komplikasyonları en sık karşılaşılan sorunlardır ve işlem kaynaklı morbiditenin en büyük nedenidir. Femoral veya retroperitoneal hematom, psodoanevrizma, arteriyovenöz fistül, diseksiyon, damar trombozu, distal embolizasyon, femoral nöropati lokal giriş yeri ile ilgili komplikasyonlardır (153).

Perkütan koroner girişimlerde, koroner arterlerde perforasyon, rüptür, distal embolizasyon, tromboz, spazm, yan damar ağzının tıkanması ve diseksiyon gibi istenmeyen koroner komplikasyonlar görülebilmektedir. Koroner girişimlerde, daha büyük çaplı kılavuz kataterlerin kullanılması, aort kökünde çok sayıda malzemenin değiştirilmesi, uzun işlem süresinin olması ve antikoagülasyon kullanılıyor olması tanı amaçlı yapılan kalp kataterizasyonlarına göre daha fazla inme riskine neden olmaktadır (154). Daha nadir olarak kalp kataterizasyonunda aort, pulmoner arter gibi büyük damarlarda ve kalpte perforasyon, rüptür gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir.

2.2.3.5.2. Alerjik reaksiyonlar:

Kalp kataterizasyonunda alerjik reaksiyonlara genellikle lokal anestezikler, iyotlu kontrast ajanlar ve protamin sülfat neden olmaktadır. En sık iyotlu kontrast ajanlara karşı reaksiyon gelişmektedir (155).

2.2.3.5.3. Kontrast ilişkili nefropati:

İyot içeren kontrast maddenin intravasküler uygulanmasından sonra, günler içinde ortaya çıkan böbrek fonksiyon bozukluğuna KİN denilmektedir. Genellikle kontrast maruziyetinden 48-72 saat sonra, serum kreatinin değerinde >0,5 mg/dL'lik bir artış veya işlem öncesine kıyasla ≥%25'lik bir artış olarak tanımlanmaktadır. Teşhis veya tedavi amacıyla kullanılan kontrast maddelerden, tüm işlemler arasında, KAG ve PKG, en yüksek KİN oranlarıyla ilişkilidir. PKG uygulanan hastalarda kısa ve

uzun dönem mortalitede artış, artmış kardiyovasküler olaylar, böbrek yetmezliği ve uzamış hastanede yatış süresi ile ilişkilidir (4).

Kontrast ilişkili nefropatinin patofizyolojisi birçok faktörün etkileşimine dayanan karmaşık bir mekanizmadır. Mekanizmalar tam olarak açıklanamamakla birlikte kontrast maddenin tübüler epitel hücreleri üzerindeki doğrudan nefrotoksik etkisinden ve vazoaktif moleküllerin salınmasından kaynaklanan fizyolojik değişiklikler, artan oksidatif stres ve takip eden iskemik renal hücre hasarının neden olduğu düşünülmektedir (156)

Kontrast ilişkili nefropati sıklığı araştırılan populasyona göre değişmekte olup elektif ve acil PKG uygulanan hastaları içeren bir çalışmada %7 civarında saptanmış, bu hastaların da %0.3'ünde diyaliz gerekmiştir (157,158). Başka bir çalışmada STYME sırasında PKG uygulanan hastaların %12'sinde, USAP/NON-STYME hastalarının %9.2'sinde ve elektif PKG uygulanan hastaların ise %4.5'inde KİN gelişmiştir (159).

Sabit (değiştirilemez) risk faktörleri	**Değiştirilebilir risk faktörleri**
Yaş	Kontrast madde hacmi
Şeker hastalığı	Hipotansiyon
Önceden var olan böbrek yetmezliği	Anemi ve kan kaybı
Kalp yetmezliği	Dehidratasyon
Düşük SVEF	Düşük serum albümin seviyesi (<35 g/l)
Akut miyokard infarktüsü	ACE inhibitörleri
Kardiyojenik şok	Diüretikler
Böbrek nakli	Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar
	Nefrotoksik antibiyotikler
	IABP

Şekil 9. KİN Risk Faktörleri

Kontrast ilişkili nefropati gelişiminde hastayla ilgili ve kontrast maddeyle ilgili risk faktörleri mevcuttur. Hastayla ilgili en önemli risk faktörü başlangıçtaki böbrek fonksiyon değeridir. İşlem öncesi böbrek fonksiyon değerlerinde bozulma olanlarda risk en fazla olup, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda KİN gelişme riski %2 iken, kreatinin >2 mg/dL olan hastalarda risk %50-60'a kadar artmaktadır. Ancak serum kreatinin değerinin yaş, cinsiyet ve vücut kas kitlesine göre değişmesinden dolayı esas olarak kreatinin klirensinin ölçülmesi önem arz etmektedir. KİN gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hastaları belirlemek için KBH sınırı olan GFR 60 ml/dk/1,73 m2 değeri sık kullanılmaktadır (160-162). İleri yaş, DM, anemi, KY, hemodinamik instabilite, intra-aortik balon pompası kullanımı ve yüksek serum ürik asit gibi diğer risk faktörleri de KİN gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (163,164). Böbrek nakilli kişilerde yapılan eski bir çalışmada KİN insidansı %21 saptanmış, özellikle işlem öncesi hidrasyon almayanlarda oran %42'lere çıkmaktadır (165).

Kontrastla ilgili faktörler arasında, kontrast maddenin hem niceliksel hem de niteliksel özellikleri önemlidir. Kontrast maddenin hacmi, KİN gelişiminde ana değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Kontrast madde miktarı ile KİN riski arasındaki ilişki doğrusal olup, daha yüksek kontrast madde hacimleri, daha yüksek KİN insidansı ile ilişkilendirilmiştir (166). KİN riski ayrıca kontrast maddenin ozmolalitesine ve viskozitesine de bağlıdır, yüksek osmolalite ve viskozite de nefrotoksik etki ile ilişkili bulunmuştur (167).

Nefrotoksik özelliği olan antibiyotiklerin, non-steroidal antiinflamatuar ilaçların, diüretiklerin, ACE inhibitörlerinin kullanımı, hipotansiyon ve dehidratasyon KİN riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (Şekil 9) (168). DM ve KBH gibi KİN gelişimi için risk altındaki kişilerde statin kullanımının KİN gelişimini azalttığı gösterilmiştir (169).

Kontrast ilişkili nefropati gelişimini önlemeye yönelik son güncellemeler, ek risk faktörü olmayanlarda eGFR>30 mL/dak/1.73m2 olan, intravenöz veya intraarteriyel kontrast madde alanlarda oral veya intravenöz hidrasyonu rutin önermemekte, ancak eGFR ≤30 mL/dk/1.73m2 olan hastalar için, intraarteriyel kontrast madde alacaklara hidrasyon ve hacim genişletilmesi önerilmektedir. KİN profilaksisi için N-asetilsistein kullanımını da artık önerilmemektedir (166).

2.3. PAN İMMÜN İNFLAMASYON DEĞERİ

Pan-immün inflamasyon değeri, ilk kez 2020 yılında Valentino ve TRIBE çalışmalarına kayıtlı birinci basamak tedavi almakta olan metastazik kolorektal kanserli hastaların dahil edildiği retrospektif bir incelemede bu hastaların prognozunu tayin etmedeki gücünü değerlendirmik üzere çalışılmıştır (5). İnflamasyon ve bağışıklık sistemi, kolorektal kanserin başlamasında ve ilerlemesinde temel bir rol oynamaktadır ve çeşitli kan bazlı, elde edilmesi kolay, immün-inflamatuar biyobelirteçler bu zamana kadar kanser hastalarında araştırılmıştı (170). İnflamatuar sistem (nötrofiller, platelet ve monositler) ve kansere karşı bağışıklık sistemi (lenfositler) arasındaki etkileşimi yansıtması için Pİİ değeri (nötrofil sayısı × platelet sayısı × monosit sayısı / lenfosit sayısı) olarak hesaplanmıştır (5). Bu hastaların genel prognozu ile güçlü bir şekilde ilişkili saptanmıştır ve diğer inflamatuar biyobelirteçlerden daha iyi bir performans göstermiştir (5).

2021 yılında antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vasküliti olan hastaların takiplerinde tüm nedenlere bağlı mortaliteyi tahmin edip edemeyeceği araştırılmıştır ve tanı sırasındaki Pİİ değerinin, ölüm için optimal sınır değerini aştığında, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi tahmin edebileceğini saptanmıştır (171).

Başka bir çalışmada inflamasyonun, karaciğer hastalığının ilerlemesinde, hepatik steatoz ve fibrozda önemli bir rol oynadığı düşünülerek hepatosteatoz ve Pİİ değeri arasındaki ilişki incelenmiş ve artmış Pİİ değeri düzeylerinin hepatik steatoz varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (172). Periton diyalizi uygulanan hastalarda bakıldığında başlangıçtaki yüksek Pİİ değerinin, periton diyalizi uygulanan hastalardaki tüm nedenlere bağlı ölüm, KVH ve enfeksiyona bağlı ölüm riskinde artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (173).

Bu alandaki çalışmaların çok büyük bir kısmı çeşitli kanser hastalarını içermektedir (174). Ancak son zamanlarda farklı hasta gruplarında da artan bir şekilde Pİİ değerinin prognoz üzerindeki etkisi çalışılmaktadır. Kardiyoloji alanında da son yılda artan bir ilgi mevcuttur.

Bağışıklık sistemi ve inflamasyonun hipertansiyonlu hastaların prognozunu etkilediği ve Pİİ değerinin bağışıklık sistemi ve inflamasyonu değerlendirmek için bir aracı olarak görülmesinden dolayı, hipertansif hastalarda Pİİ değeri incelenmiş ve

yüksek Pİİ değeri artmış tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (6).

Ülkemizde STYME hastalarının retrospektif incelendiği bir çalışmada Pİİ değerinin, STYME'de birincil ve ikincil sonuçların öngörülmesinde nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve sistemik immün inflamasyon (Sİİ) indeksinden daha üstün olduğu bildirilmiştir (7). Yine ülkemizde yapılan yeni bir çalışmada Akut KY tanılı hastalarda hastane içi mortalitenin güçlü bir prognostik belirteci olarak bulunmuştur (8)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif ve kesitsel 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). 2015 ve 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 konulup hastaneye yatışı yapılan, 18 ile 90 yaş arası, sorumlu hekimlerince PPKG kararı alınıp uygulanan 3518 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:

- 2015 ve 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
- Hastanın 18 ile 90 yaş arası olması
- TC vatandaşı veya geçici kimlik ve pasaport numarası olan, sağlık sistemi kayıtları bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Acil servise göğüs ağrısı ile başvurup ST yükselmesiz veya kararsız anjina pektoris tanısı alan hastalar
- 18-90 yaş aralığında olmayan hastalar
- Vatandaşlık veya pasaport numarası bulunmaması nedeniyle sağlık kayıtlarına ulaşılamayan hastalar

3.2. HASTALARIN BAZAL KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ

Hastalara ait yaş, cinsiyet, sigara kullanımı vb sosyodemografik özellikler ve HT, DM, SKB-DKB, nabız sayısı, boy-kilo gibi klinik veriler, ilgili hasta dosyası incelerek, hastane elektronik bilgi işlem sistemi, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı e-Nabız ve Medula sistemlerinden elde edildi. ME lokalizasyonunu belirlemek için hasta dosyası ve hastane bilgi sisteminden hastanın acil başvuru EKG' sine ulaşıldı. Hasta EKG'lerinde; V1-V6 derivasyonlarından, en az 2 komşu derivasyonda ≥1 mm ST-segment yükselmesi olanlar Anteriyor STYME kabul edilirken diğer hastalar non-Anterior STYME olarak kabul edildi. Hastaların SKB, DKB ve nabız sayısı için başvuru esnasındaki değerleri alındı.

Hipertansiyon tanısı için, antihipertansif ilaç kullanıyor olması veya önceden SKB ≥140 mmHg veya DKB ≥90 mmHg olması ölçüt alındı. DM 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.

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 EF<40 ve KY semptomlarının varlığı olarak kabul edildi.

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, tam kan sayımı, kreatinin, troponin, CK-MB gibi laboratuvar parametreleri hastaların acil başvurusu sırasında perkütan girişimi geciktirmeyecek şekilde alınan örneklerden elde edilirken, HbA1c, kolesterol düzeyleri, albümin vs. hastanın yatışı boyunca işlem sonrası ilk 24-48 saat içinde alınan örneklerden elde edildi.

Hastaneye yatışları sırasındaki hemogram ve biyokimya değerleri ile KAG sonrası 48-72 saatleri arasında alınan hemogram ve biyokimya değerleri, yatışları süresinde yapılan ekokardiyografi, KAG sonuçları, tıbbi geçmişleri ve demografik bilgileri hastane bilgi sisteminden elde edildi.

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.

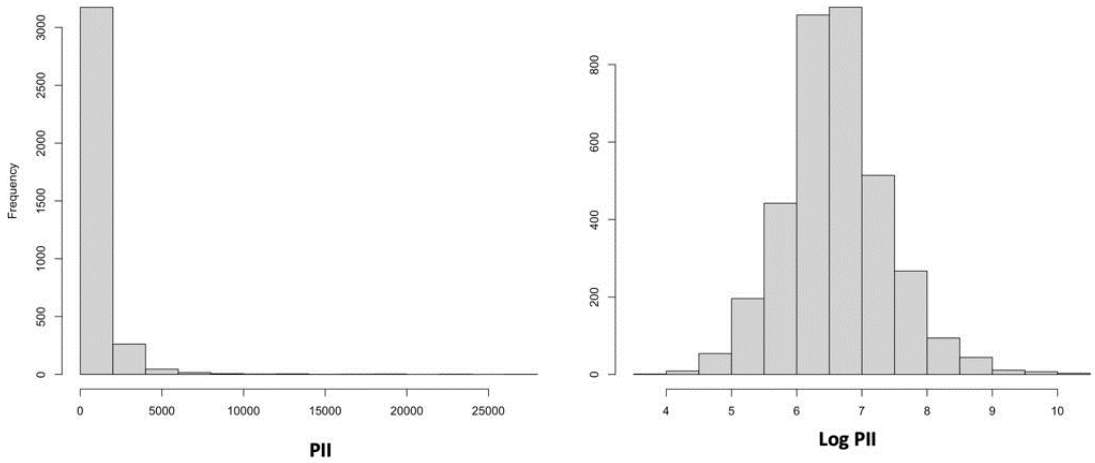
Pan immün inflamasyon değeri: Hastaların yatışları sırasında alınan hemogram değerlerinden Pİİ; [nötrofil sayısı (N) x platelet sayısı (P) x monosit sayısı (M)]/lenfosit sayısı (L) olarak hesaplandı. Yatış sırasındaki ve sonrasındaki kreatinin değerlerine göre mutlak olarak 0,5mg/dL üzerinde artış veya bazal kreatin düzeyinin %25 artması veya takip sırasında ortaya çıkan diyaliz ihtiyacına göre KİN gelişip gelişmediği belirlendi.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (çeyrekler) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve % ile ifade edildi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin farklı dağılıp dağılmadığını incelemek için Student t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında farklı dağılıp dağılmadığını incelemek için ki-kare testi yapıldı. KİN ile ilişkili faktörlerin tespiti için daha önce literatürde KİN ile yakından ilişkili değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı. Çok değişkenli regresyon analizinde p değeri 0.05'e göre Backward Stepwise regresyon yapıldı ve sonuçta p değeri <0.05 olan değişkenlerin KİN ile bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu düşünüldü. Çok değişkenli regresyon analizinde sonlanım ile prediktörler arasındaki ilişki Odds oranı ve güven aralığı kullanılarak ölçüldü. Ayrıca her bir değişkenin sonlanım ile ilişkisi kısmi olasılık grafikleri ile gösterildi. İstatistiksel analizde p<0.05 istatistiksel anlamlılık sınırı olarak belirlendi.Tüm istatistiksel analizler R istatistiksel paketi kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 3518 hasta dahil edilmiştir (yaş ortalamaları 59 ±11.9 yıl, %23 kadın). Tüm grupta hastane içi takip süresi boyunca 442 hastada (%12.6) KİN gelişmiştir. Ayrıca KİN gelişen hastaların 55'inde (%1.6) hemodiyaliz gerekliliği ortaya çıkmıştır. Şekil 10'da görülebileceği gibi hasta grubunun medyan Pİİ seviyesi, 713 (450-1145) idi. Minimum Pİİ değeri 49.8, maksimum Pİİ değeri ise 26395 idi. Çalışma populasyonu median Pİİ değeri olan 713' e göre iki gruba ayrıldığında (düşük Pİİ ve yüksek Pİİ) klinik, anjiyografik ve laboratuar özellikleri Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3, Tablo 4'de özetlenmiştir.



Şekil 10. Pİİ Değerinin Histogramı

Aşağıda Tablo-1' de görülebileceği gibi düşük ve yüksek Pİİ değerlerine sahip gruplar arasında klinik ve demografik özellikler karşılaştırılmıştır. Düşük ve yüksek Pİİ grupları arasında, yaş, cinsiyet, DM, HT, sigara, hiperlipidemi gibi aterosklerotik risk faktörleri için belirgin bir farklılık yokken, yüksek Pİİ değerine sahip grupta, Killip 1 skorunun daha düşük olduğu ($p<0,001$), SKB ve DKB arasında fark olmadığı, yüksek Pİİ grubunda Killip 2, Killip 3, Killip 4 skorlarının ve kalp hızının daha yüksek olduğu ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) görülmektedir.

Tablo 1. Başvuru Anındaki Pİİ Değerine Göre Grupların Klinik ve Demografik Bilgilerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Pİİ Düşük (n=1759)	Pİİ Yüksek (n:1759)	p
Yaş, yıl (Ort. ±Ss)	58.9 ±12	59.1 ±11.9	0,51
Cinsiyet (kadın), n (%)	401 (22,8)	408 (23,2)	0,78
Diabet Mellitus n (%)	387 (22,0)	434 (24,7)	0,06
Hipertansiyon n (%)	732 (41,6)	770 (43,8)	0,19
Sigara n (%)	931(52,9)	944 (53,7)	0,66
Hiperlipidemi n (%)	678 (38,59)	690 (39,20)	0,68
Kah >%50 n (%)	212 (12,1)	206 (11,7)	0,75
Ace İnh Kullanımı n (%)	328 (18,6)	364 (20,7)	0,13
KKB n (%)	101 (5,7)	97 (5,5)	0,77
Preinfark Anjina n (%)	442 (25,1)	406 (23,1)	0,15
Anterior ME (ME tipi) n (%)	946 (53,9)	914 (52,0)	0,28
Ağrı Balon Süresi (Ort. ±Ss)	208±114	210±114	0,68
Killip 1 n (%)	1552 (88,2)	1386 (78,8)	**<0,001**
Killip 2 n (%)	142 (8,1)	233 (13,2)	**<0,001**
Killip 3 n (%)	45 (2,6)	102 (5,8)	**<0,001**
Killip 4 n (%)	20 (1,1)	38 (2,2)	**<0,001**
Sistolik Kan Basıncı (mm/HG) (Ort. ±Ss)	131,5±29,69	132,7±30,5	0,23
Diyastolik Kan Basıncı (mm/HG) (Ort. ±Ss)	77,2±17,9	77,3±18,8	0,84
Kalp Hızı (atım/dk) (Ort. ±Ss)	76,2±15,1	78,3±17,2	**<0,001**

n: örneklem sayısı; %: yüzde; Ort.: ortalama; Ss: standart sapma; Kah.: koroner arter hastalığı; KKB: kalsiyum kanal blokörü; Pİİ: pan immün inflamasyon; ME: miyokard enfarktüsü.

Tablo 2'de düşük ve yüksek Pİİ değerlerine sahip gruplar arasında biyokimyasal ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması görülmektedir. Tabloda görülebileceği gibi lökosit sayısı, nötrofil sayısı Pİİ yüksek grupta, Pİİ düşük gruba göre belirgin olarak daha yüksek iken (p<0,001, p<0,001), lenfosit sayısı Pİİ yüksek grupta daha düşüktür (p<0,001). Benzer şekilde monosit sayısı Pİİ yüksek grupta daha yüksektir (p<0,001).

Kreatinin, glukoz, CRP, CK-MB, troponin, D-Dimer ve BNP düzeyleri Pİİ yüksek grupta Pİİ düşük gruba göre belirgin olarak daha yüksektir (p=0,003, p=0,01, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001). Albümin ve trigliserit seviyeleri ise Pİİ yüksek olan grupta, Pİİ düşük olan gruba kıyasla daha düşük saptanmıştır (p <0,001, p <0,001).

Tablo 2. Başvuru Anındaki Pİİ Değerine Göre Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Özellikler	**Pİİ Düşük (n=1759) Ort.±Ss**	**Pİİ Yüksek (n:1759) Ort.±Ss**	**p**
Lökosit (x10^3 /µL)	10,6±2,2	13,8±3,5	**<0,001**
Nötrofil (x10^3 /µL)	7,6±2,2	11,1±3,2	**<0,001**
Lenfosit (x10^3 /µL)	2,2±1,1	1,8±0,8	**<0,001**
Hemoglobin (g/dL)	13,5±1,8	13,4±1,9	0,51
Monosit (x10^3 /µL)	511±208	788±369	**<0,001**
Üre (mg/dL)	35,1±14,7	35,6±14,9	0,36
Kreatinin (mg/dL)	0,9±0,4	1,0±0,5	**0,003**
Glukoz (mg/dL)	150±74	156±79	**0,01**
Crp (mg/L)	11,8±9,3	15,1±12,4	**<0,001**
Albümin (g/L)	3,8±0,5	3,7±0,5	**<0,001**
CK-MB (U/L)	33,3±16	40,6±26,8	**<0,001**
Troponin (ng/ml)	3,3±6,0	5,9±9,7	**<0,001**
Total Kolesterol (mg/dL)	178±40	177±40	0,34
LDL (mg/dL)	113,2±35,6	113,3±34,8	0,91
HDL (mg/dL)	38,7±11,6	38,9±11,3	0,59
Trigliserid (mg/dL)	144±93	130±67,2	**<0,001**
D-Dimer (ng/mL)	0,7±0,9	0,9±1,0	**<0,001**
BNP (pg/mL)	79±85	105±127	**<0,001**

n: örneklem sayısı; %: yüzde; Ort.: ortalama; Ss: standart sapma; Crp: C-reaktif protein; CK-MB: Kreatin kinaz miyokardiyal bandı; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; Pİİ: pan immün inflamasyon; BNP: B tipi natriüretik peptid.

Tablo 3'de Pİİ düşük ve Pİİ yüksek gruplarına ait hastane içi olaylar karşılaştırılmıştır. Buna göre apikal trombüs sıklığı primer VT, AF, hastaneiçi ölüm ve hemodiyaliz gerekliliği Pİİ yüksek grupta Pİİ düşük gruba göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,01, p=0,01, p=0,05, p< 0,001, p=0,04).

Tablo 3. Pİİ Değerine Göre Grupların Hastane İçi Olaylarının Karşılaştırılması

Özellikler	**Pİİ Düşük (n=1759) n (%)**	**Pİİ Yüksek (n:1759) n (%)**	**p**
Apikal Trombüs	11 (0,6)	26 (1,59)	**0,01**
İleri MY	29 (1,6)	32 (1,8)	0,7
Primer VT	76 (4,3)	111 (6,3)	**0,01**
AF	82 (4,7)	108 (6,1)	**0,05**
inme	7 (0,4)	10 (0,6)	0,47
Ölüm	39 (2,2)	88 (5,0)	**<0,001**
KİN	204 (11,6)	238 (13,5)	0,08
Hemodiyaliz Gerekliliği	20 (1,1)	35 (2,0)	**0,04**

n: örneklem sayısı; %: yüzde; MY: mitral yetersizlik; VT: ventriküler taşikardi; AF: atriyal fibrilasyon; KİN: kontrast ilişkili nefropati; Pİİ: pan immün inflamasyon.

Tablo 4'de Pİİ düşük ve Pİİ yüksek gruplarına ait anjiyografik parametreler kıyaslanmıştır. Buna göre başvurudaki TIMI 0, TIMI 1, TIMI 2 VE TIMI 3 akım, no-reflow sıklığı, kullanılan opak miktarı ve başvuru esnasında hesaplanan Syntax skoru gruplar arasında herhangi bir farklılık göstermemiştir.

Tablo 4. Pİİ Değerine Göre Grupların Anjiyografik Bulgularının Karşılaştırılması

Özellikler	**Pİİ Düşük (n=1759)**	**Pİİ Yüksek (n:1759)**	**p**
Başvuruda TIMI 0 n (%)	1196 (68)	1232(70)	0,17
TIMI 1 n (%)	201 (11,4)	211 (12)	0,17
TIMI 2 n (%)	215 (12,2)	200 (11,4)	0,17
TIMI 3 n (%)	147 (8,4)	116 (6,6)	0,17
No Reflow n (%)	185 (10,5)	189 (10,8)	0,81
Opak Miktarı n (%)	238 (69)	240 (71)	0,71
Başvuruda Syntax Ort.±Ss	15,4±7,1	15,6 ±7,5	0,44

n: örneklem sayısı; %: yüzde; Ort.: ortalama; Ss: standart sapma; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; Pİİ: pan immün inflamasyon.

Tablo 5'de KİN gelişen ve KİN gelişmeyen grupların klinik ve demografik özellikleri karşılaştırılmaktadır. KİN gelişen grupta, KİN gelişmeyen gruba göre Ace inhibitör kullanımı ve KKB kullanımı belirgin olarak daha yüksekti (p=0.021, p=0,044). Ayrıca KİN gelişen grupta, KİN gelişmeyen gruba göre ağrı balon süresi daha uzundu (p=0.01). Klinik özelliklerden Killip sınıflamasında iki grup arasında istatistiksel fark saptandı (p<0,001). KİN gelişen grupta, KİN gelişmeyen gruba göre Killip sınıf 2, 3, 4 belirgin olarak daha yüksek oranda iken (p<0.001, p<0.001, p<0.001), Killip sınıf 1 daha düşük orandaydı (p<0.001). KİN gelişen grupta, KİN gelişmeyen gruba kıyasla başvuru esnasındaki SKB VE DKB daha düşüktü (p=0.006, p <0.001).

Tablo 5. KİN Guplarının Klinik ve Demografik Bilgilerinin Karşılaştırılması

Özellikler	**KİN (-) (n=3076)**	**KİN (+) (n=442)**	**p**
Yaş, yıl medyan (çeyrekler)	58 (50-67)	60 (51-68)	0,07
Cinsiyet (kadın) n (%)	694 (23)	115 (26)	0,11
Diabet Mellitus n (%)	709 (23)	112 (25)	0,3
Hipertansiyon n (%)	1309 (43)	193 (44)	0,7
Sigara n (%)	1648 (54)	227 (51)	0,4
Hiperlipidemi n (%)	1205 (39)	163 (37)	0,4
Ace İnh Kullanımı n (%)	587 (19)	105 (24)	**0,021**
KKB n (%)	164 (5,3)	34 (7,7)	**0,044**
Preinfark Anjina n (%)	740 (24)	108 (24)	0,9
Anterior ME (ME tipi) n (%)	1640(53)	220 (50)	0,2
Ağrı Balon Süresi medyan (çeyrekler)	152 (90-240)	170 (95-274)	**0,01**
Killip 1 n (%)	2668 (87)	270 (61)	**<0,001**
Killip 2 n (%)	254 (8,3)	121 (27,0)	**<0,001**
Killip 3 n (%)	118 (3,8)	29 (6,6)	**<0,001**
Killip 4 n (%)	36 (1,2)	22 (5,0)	**<0,001**
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg) medyan (çeyrekler)	131 (120-142)	130 (86-143)	**0,006**
Diyastolik Kan Basıncı (mm/Hg) medyan (çeyrekler)	78 (69-86)	75 (54-89)	**<0,001**
Kalp Hızı (atım/dk) medyan (çeyrekler)	79 (70-86)	78 (65-89)	0,2

n: örneklem sayısı; %: yüzde; Kah.: koroner arter hastalığı; KKB: kalsiyum kanal blokörü; ME: miyokard enfarktüsü; KİN: kontrast ilişkili nefropati.

Tablo 6'da KİN gelişen grup ile KİN gelişmeyen grubun başvuru anındaki laboratuvar değerlerinin karşılatırılması görülmektedir. KİN gelişen grupta, KİN gelişmeyen gruba göre lökosit sayısı, nötrofil sayısı, üre, kreatinin, glukoz, CRP, CK-MB, troponin, D-dimer ve BNP değerleri daha yüksekti ($p=0.004$, $p<0.001$, $p<0.001$,

p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001). KİN gelişen grupta, KİN gelişmeyen gruba göre lenfosit sayısı, hemoglobin, platelet sayısı albümin, total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri belirgin olarak daha düşüktü (p<0.001, p<0.001, p =0,048 p<0.001, p=0.002, p= 0.014, p=0.004).

Tablo 6. KİN Grupları Arasında Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Özellikler	**KİN (-) (n=3076) medyan (çeyrekler)**	**KİN (+) (n=442) medyan (çeyrekler)**	**P**
Lökosit (x10^3 /µL)	11,8 (9,8-14,0)	12,2 (9,9-14,8)	**0,004**
Nötrofil (x10^3 /µL)	8,8 (7,0-10,9)	9,6 (7,5-12,2)	**<0,001**
Lenfosit (x10^3 /µL)	1,83 (1,39-2,41)	1,61 (1,2-2,2)	**<0,001**
Hemoglobin (g/dL)	13.9 (12,8-14,9)	13 (10,95-14,1)	**<0,001**
Platelet (x10^3 /µL)	261 (221-306)	253 (214-300)	**0,048**
Monosit (x10^3 /µL)	600 (422-800)	600 (400-800)	0,5
Üre (mg/dL)	32 (27-39)	40 (30-50)	**<0,001**
Kreatinin (mg/dL)	0,88 (0,78-1,0)	1,02 (0,81-1,32)	**<0,001**
Glukoz (mg/dL)	128 (107-167)	147 (115-197)	**<0,001**
Crp (mg/L)	10 (6-16)	14 (9-22)	**<0,001**
Albümin (g/L)	3,8 (3,5-4,07)	3,5 (3,10-3,89)	**<0,001**
Ck-mb (U/L)	169 (102- 278)	258 (128- 409)	**<0,001**
Troponin (ng/ml)	76 (39-144)	112 (52-229)	**<0,001**
Total Kolesterol (mg/dL)	177 (153-198)	174 (137-195)	**0,002**
LDL (mg/dL)	112 (90-135)	111 (73-137)	**0,014**
HDL (mg/dL)	38 (32-44)	37 (31-43)	0,4
Trigliserid (mg/dL)	124 (89-165)	113 (86-148)	**0,004**
D-Dimer (ng/mL)	0,43 (0,22-0,95)	0,74 (0,33-1,69)	**<0,001**
BNP (pg/mL)	56 (33-95)	89 (45-210)	**<0,001**

Crp: C-reaktif protein; CK-MB: Kreatin kinaz miyokardiyal bandı; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; BNP: B tipi natriüretik peptid; KİN: kontrast ilişkili nefropati.

Tablo 7'de KİN grupları arasında hastane içi olayların karşılaştırılması görülmektedir. KİN gelişen grupta, KİN gelişmeyen gruba göre İleri MY, Primer VT,

AF görülme oranı daha yüksektir (p <0.001, p=0.017, p<0.001). Ayrıca KİN gelişen grupta hemodiyaliz gerekliliği de belirgin olarak daha yüksektir (p <0.001).

Tablo 7. KİN Grupları Arasında Hastane İçi Olayların Karşılaştırılması

Özellikler	**KİN (-) (n=3076) n (%)**	**KİN (+) (n=442) n (%)**	**p**
Apikal Trombüs	29 (0.9)	8 (1,8)	0,13
İleri MY	20 (0.7)	41 (9,3)	**<0,001**
Primer VT	153 (5)	34 (7,7)	**0,017**
AF	119 (3,9)	71 (16)	**<0,001**
inme	13 (0,4)	4 (0,9)	0,3
Ölüm	104 (3,4)	23 (5,2)	0,055
Hemodiyaliz Gerekliliği	29 (0,9)	26 (5,9)	**<0,001**

n: örneklem sayısı; %: yüzde; MY: mitral yetersizlik; VT: ventriküler taşikardi; AF: atriyal fibrilasyon; KİN: kontrast ilişkili nefropati.

Tablo 8'de KİN grupları arasında anjiyografiik bulguların karşılaştırıldığı, KİN gelişen grupta başvuruda Syntax skorunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Tablo 8. KİN Grupları Arasında Anjiyografik Bulguların Karşılaştırılması

Özellikler	**KİN (-) (n=3076)**	**KİN (+) (n=442)**	**p**
Başvuruda TIMI 0 n (%)	2131 (69)	297 (67)	0,5
No Reflow n (%)	329 (11)	45 (10)	0,7
Opak Miktarı medyan (çeyrekler)	230 (190-275)	232 (185-280)	0,6
Başvuruda Syntax medyan (çeyrekler)	16 (8-18)	16 (8-21)	**0,007**

n: örneklem sayısı; %: yüzde; TIMI: TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; KİN: kontrast ilişkili nefropati.

Tablo 9'da KİN ile ilişkili bağımsız prediktörlerinin tespiti için daha önceki yayınlarda KİN ile ilişkili olduğu gösterilmiş 10 değişken çok değişkenli lojistik

regresyon modeline alındı. Bu değişkenler yaş, cinsiyet, DM, HT, kardiyojenik şok, kreatinin, CRP, albümin düzeyleri, kullanılan opak miktarı ve Pİİ idi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde sadece kreatinin (odds oranı=1,07, %95 güven aralığı 1.02-1.12, p= 0.002), CRP (odds oranı=1.27, %95 güven aralığı 1.18-1.38, p <0,001), albümin (odds oranı=0,58, %95 güven aralığı 0.51-0.64, p <0,001), ve Pİİ (odds oranı=1,06 %95 güven aralığı 1.02-1.10, p= 0,003) düzeyi KİN ile bağımsız bir şekilde ilişkili bulundu. Yukarıda belirtilen 10 değişkenden oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modeline daha sonra Backward Stepwise yöntemi ile (p=0.05 cut-off alınarak) analiz yapıldığında sadece kreatinin, CRP, albümin ve Pİİ düzeyinin modelde kaldığı gösterilmiştir.

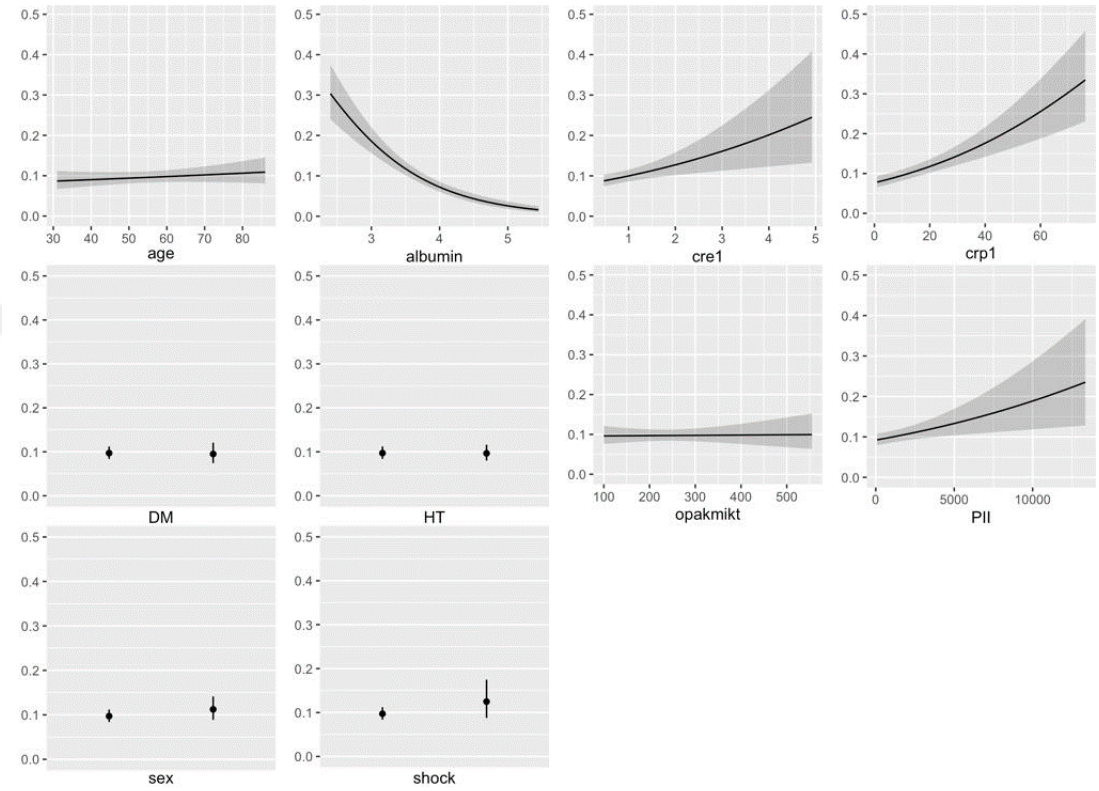
Tablo 9. KİN Prediktörlerinin Tespiti İçin Çoklu Regresyon Analizi*

Özellikler	**Multivariable odds ratio**	**p**	**Multivariable odds ratio**	**p**
Yaş	1,08 (0,92-1,27)	0,33	-	-
Cinsiyet (erkek)	1,17 (0,91-1,51)	0,2	-	-
Diyabetes Mellitus	0,98 (0,76-1,25)	0,85	-	-
Hipertansiyon	1,01 (0,78-1,26)	0,96	-	-
Şok	1,32 (0,92-1,93)	0,14	-	-
Kreatinin	1,07(1,02-1,11)	**0,002**	1,07 (1,02-1,12)	**0,002**
C-reaktif protein	1,22(1,17-1,37)	**<0,001**	1,27 (1,18-1,38)	**<0,001**
Albümin	0,59 (0,52-0,65)	**<0,001**	0,58 (0,51-0,64)	**<0,001**
Opak miktarı	1,01 (0,89-1,19)	0,91	-	-
Pİİ	1,06 (1,02-1,10)	**0,005**	1,06 (1,02-1,10)	**0,003**

*: solda çok değişkenli lojistik regresyon, sağda ise Backward Stepwise regresyon sonuçları görülmektedir. Pİİ: pan immün inflamasyon.

Şekil 11'de lojistik regresyon modeline alınan tüm değişkenlerin KİN gelişme olasılığı ile ilişkisi görülmektedir. Aşağıdaki Şekil 11'de (parsiyel etki grafiği), y

ekseni KİN gelişme olasılığı, X ekseni ise modele alınan değişken düzeylerini göstermektedir. Şekilden de görülebileceği gibi kreatinin, CRP ve Pİİ ile KİN arasında pozitif bir ilişki varken, albümin düzeyi ile KİN arasında invers bir ilişki olduğu görülmektedir.



Şekil 11. Parsiyel Etki Grafiği

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda başvuru esnasında ölçülen Pİİ değerinin, STYME hastalarında PPKG sonrası gelişen KİN'in belirlenmesinde bağımsız bir prediktör olduğunu saptadık. Bununla birlikte Pİİ değerinin yüksek olduğu kişilerde hastane içi sol ventrikül apikal trombüsü, primer VT, AF, hemodiyaliz gerekliliğinin ve ölümün daha fazla olduğu görüldü.

Kardiyovasküler sistem hastalıklarını ve risk faktörlerini tedavi etmeye yönelik etkinliği ve güvenirliği kanıtlanmış tedavi yöntemleri ve ilaçlar geliştirilmiş olmasına rağmen iskemik kalp hastalarının büyük bir kısmını oluşturan STYME hastalarında gerek hastane içi ve gerekse hastane dışı morbidite ve mortalite oranları hala yüksek seyretmektedir. Fransa'da STYME hastalarının incelendiği bir araştırmada, 1995 ve 2015 yılları arasında hastalar 5 yıl aralıklarla takip edilmiş ve bu hastalarda 6 aylık mortalitenin, 1995'te %17,2'den 2010'da %6,9'a, 2015'te ise %5,3'e düştüğü gösterilmiştir (3). Avrupa Kardiyoloji Derneği üyesi 37 ülkede yapılan başka bir araştırmada ise, STYME'da genel hastane içi mortalite %3 ile %12 arasında değişirken, PPKG ile tedavi edilen hastalarda mortalite daha düşük olup %2.2-6.1 aralığında saptanmıştır (175). İleri yaş, başvuru esnasındaki killip sınıfı, tedavinin gecikmesi, daha önceden ME öyküsünün olması, DM, KBH, hastalıklı koroner arter sayısının fazlalığı ve SVEF mortalite için önemli risk faktörleridir (132). STYME sonrasında hastane içi mortalitenin esas belirleyicileri sol ventrikül disfonksiyonu, STYME'ın akut komplikasyonları ve bunların neden olduğu dolaşım bozukluğudur. KY, hipotansiyon, kardiyojenik şok, malign aritmiler, mekanik komplikasyonlar, inme ve KİN STYME'nin başlıca komplikasyonlarıdır ve artan hastane içi mortalite ile ilişkilidirler (125). STYME tedavisinde PPKG'nin yaygınlaşması, kardiyovasküler sonuçları önemli ölçüde iyileştirmesine rağmen STYME'nin aciliyeti, eşlik eden hemodinamik kararsızlık, elektif işlemlere göre daha fazla kontrast madde hacimlerinin kullanılıyor olması, KİN riskini değerlendirmedeki ve tedaviye başlamadaki zorluklar, KİN'in hala önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmasına neden olmaktadır.

Kontrast ilişkili nefropati, kontrast madde maruziyetinden 48-72 saat sonra ortaya çıkan genellikle geri dönüşümlü olup 7-10 gün içinde normal böbrek fonksiyonlarının görüldüğü, hastanede edinilmiş böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenlerinden biridir (176). KİN, PKG sonrasında sık görülen bir komplikasyondur, bu hastalarda kısa ve uzun dönem mortalitede artış, artmış kardiyovasküler olaylar, böbrek yetmezliği ve uzamış hastanede yatış süresi ile ilişkilidir (4). Patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte, kontrast maddenin tübüler epitel hücreleri üzerindeki doğrudan nefrotoksik etkisinin, vazoaktif moleküllerin salınmasından kaynaklanan fizyolojik değişikliklerin, artan oksidatif stres ve takip eden iskemik renal hücre hasarının neden olduğu düşünülmektedir (156). KİN sıklığı araştırılan populasyona göre değişmekte olup elektif ve acil PKG uygulanan hastaları içeren bir çalışmada %7 civarında saptanmış, bu hastalarında %0.32'ünde diyaliz gerekmiştir (157). Başka bir çalışmada STYME sırasında PKG uygulanan hastaların %12'sinde, USAP/NON-STYME hastalarının %9.2'sinde ve elektif PKG uygulanan hastaların %4.5'inde KİN gelişmiştir (159). Yine PPKG uygulanan STYME hastalarının incelendiği başka bir çalışmada KİN insidansı %13.3 saptanmıştır (177). Bizim çalışma populasyonumuzda KİN insidansı %12,6 saptandı ve bu oran literatürle uyumluydu. PKG uygulanan STYME hastalarında KİN ile ilişkili ana risk faktörleri HT, DM, önceden ME öyküsü, yaş, LAD lezyonunun olması, Killip sınıfı ≥2, azalmış SVEF<%40 ve düşük GFR'dir (177). Akut olay esnasında KİN için altta yatan risk faktörleri iyi tanımlanabilir ve uygun şekilde yönetilebilirse bu hastalarda KİN gelişiminin önlenebileceği öngörülmektedir. Bu nedenle PPKG uygulanan STYME hastalarında KİN gelişimi için bağımsız prediktörleri belirlemek önem arz etmektedir. Bu amaçla bu zamana kadar birçok çalışma yapılmıştır. CHA2DS2-VASc skoru ile KİN ilişkisinin araştırıldığı 2972 hastanın alındığı bir çalışmada, CHA2DS2-VASc skoru 3 puan ve üzerindeki hasta grubunda KİN oranı 3,3 kat daha yüksek bulunmuştur (178). Başka bir çalışmada klinik ve ekokardiyografi bulgularına dayanılarak oluşturulan H2FPEF skoru, akut STYME hastalarında KİN gelişiminin bağımsız bir göstergesi olarak bulunmuş ve KİN'i tahmin etmek için kullanılabileceği ifade edilmiştir (179). İnflamasyonun KİN patogenezinde önemli rolünün olduğunun anlaşılması üzerine son yıllarda bu alandaki çalışmalar artmıştır. CRP/albümin oranının (CAR) incelendiği bir çalışmada PKG uygulanan STYME hastalarında akut böbrek hasarı (ABH) gelişen

grupta ortalama CRP ve CAR değerlerinin, ABH gelişmeyen gruba göre daha yüksek ve albümin ortalama düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (180). 1621 STYME'li hastada yapılmış diğer bir çalışmada; platelet (P) sayısının, nötrofillerin (N) lenfositlere (L) oranına çarpılması ile elde edilen Sİİ indeksi araştırılmış ve Sİİ'nin, KİN gelişiminde bağımsız prediktör olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada başlangıçtaki GFR, kontrast madde hacmi, HT ve CRP düzeyleri ile KİN gelişimi ilişkili bulunmuştur (181). Bizde çalışmamızda Pan immün inflamasyon değerinin PPKG uygulanan STYME hastalarında KİN gelişimi için bağımsız bir prediktör olduğunu saptadık. Bununla birlikte kreatinin ve CRP yüksekliği ile albümin değerinin düşüklüğünü de KİN gelişiminde bağımsız birer prognostik faktör olarak bulduk. Yine Pİİ değeri yüksek STYME hastalarında, sol ventrikül apikal trombüsü, primer VT, AF, hastane içi ölüm ve hemodiyaliz gerekliliği oranlarının daha yüksek olduğunu gösterdik.

Pan immün inflamasyon değeri; inflamatuar sistem göstergeleri olan nötrofil, trombosit ve monosit sayısının çarpımının, bağışıklık sistemi göstergesi olan lenfosit sayısına oranı formülü kullanılarak hesaplanan bir değerdir. İlk kez 2020 yılında metastazik kolorektal kanserli hastalarda prognozu öngörmesi açısından incelenmiş ve bu hastalarda diğer inflamatuar biyobelirteçlerden daha iyi performans göstermiştir (5). ANCA ilişkili vasküliti olanlarda, hepatosteatoz hastalarında, periton diyalizi alan hastalarda araştırılmış ve bu hastalarda hastalık seyrinin daha kötü olduğu, artan morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (171-173). Pİİ değeri ile yapılan çalışmaların çok büyük bir kısmı çeşitli kanser hastalarını içermesine rağmen son zamanlarda farklı hasta gruplarında da artan bir şekilde Pİİ değerinin prognoz üzerindeki etkisi araştırılmaktadır (174). Bağışıklık sistemi ve inflamasyonun hipertansiyonlu hastaların prognozunu etkilediği bilindiğinden, hipertansif hastalarda Pİİ değeri incelenmiş ve yüksek Pİİ değeri, artmış tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (6). Ülkemizde STYME hastalarının retrospektif incelendiği bir çalışmada Pİİ değerinin, STYME'de birincil ve ikincil sonuçların öngörülmesinde nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve Sİİ indeksinden daha üstün olduğu bildirilmiştir (7). Yine ülkemizde yapılan yeni bir çalışmada akut KY tanılı hastalarda Pİİ değerinin, hastane içi mortalitenin güçlü bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (8). Son yıllarda artış göstermekle birlikte,

STYME hastalarında Pİİ değeri ile ilgili çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Henüz KİN ile ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız STYME hastalarında Pİİ değerinin hastane içi olayları öngördürmesi açısından literatürdeki diğer çalışmalara benzerlik göstermekle birlikte, PPKG yapılan STYME hastalarında KİN gelişiminin bağımsız prediktörü olduğunu göstermesi bakımından farklı ve değerli sonuçlara ulaşmıştır. Bu alanda yapılacak diğer çalışmalara yol göstereceği düşünülmektedir.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Öncelikle retrospektif bir çalışma olması temel kısıtlılıklarından biridir. Ancak ardışık olarak alınan ve yüksek hasta sayısı ile önlem alındı. Diğer kısıtlılıklar arasında KİN gelişimini önceden öngerebilen nefrotoksik ilaç kullanımı ve KİN gelişimini önleyebilecek premedikasyon ile ilgili sınırlı bilgi olmasıdır. Aynı şekilde Pİİ değerini etkileyebilecek inflamatuar hastalıklar ve infeksiyonlar ile ilgili bilgi sınırlıdır. Bu kısıtlılıkları sınırlandıracak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Pan immün inflamasyon değeri, PPKG uygulanan STYME hastalarında gelişen KİN için bağımsız bir prediktördür. Aynı şekilde yüksek Pİİ değeri bu hastalarda hastane içi gelişen olayların (sol ventrikül trombüsü, primer VT, AF, hemodiyaliz gerekliliği ve ölüm) sıklığını artırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI, et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: from plaque activation to microvascular dysfunction. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8118.
2. 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
3. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. Circulation. 2017;136(20):1908-19.
4. James MT, Samuel SM, Manning MA, Tonelli M, Ghali WA, Faris P, et al. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Interv. 2013;6(1):37-43.
5. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: Results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. Br J Cancer. 2020;123(3):403-9.
6. Wu B, Zhang C, Lin S, Zhang Y, Ding S, Song W. The relationship between the pan-immune-inflammation value and long-term prognoses in patients with hypertension: National Health and Nutrition Examination Study, 1999–2018. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1099427.
7. Murat B, Murat S, Ozgeyik M, Bilgin M. Comparison of pan-immune-inflammation value with other inflammation markers of long-term survival after ST-segment elevation myocardial infarction. Eur J Clin Invest. 2023;53(1):e13872.
8. Inan D, Erdogan A, Pay L, Genc D, Demırtola AI, Yıldız U, et al. The prognostic impact of inflammation in patients with decompensated acute heart failure, as assessed using the pan-immune inflammation value (PIV). Scand J Clin Lab Invest. 2023:1-8.
9. Spratt JD. "Thorax" Gray's Anatomy 41th ed: Elsevier; 2016.
10. Kini S, Bis KG, Weaver L. Normal and variant coronary arterial and venous anatomy on high-resolution CT angiography. AJR Am J Roentgenol. 2007;188(6):1665.
11. Oudkerk M, Reiser M. Coronary radiology: Springer; 2009.
12. Angelini P. Clinical articles: coronary artery anomalies—current clinical issues: definitions, classification, incidence, clinical relevance, and treatment guidelines. Tex Heart Inst J. 2002;29(4):271.
13. Gray H, Standring S, Ellis H, Berkovitz B. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. (No Title). 2008.

14. Spindola-Franco H, Grose R, Solomon N. Dual left anterior descending coronary artery: angiographic description of important variants and surgical implications. Am Heart J. 1983;105(3):445-55.
15. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini G, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. Circulation. 1975;51(4):5-40.
16. Kızılkaya E. Coronery artery anatomy. Turkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics. 2011;4:7-12.
17. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2022. TÜİK Haber Bülteni. Sayı:49679, Ankara, 2023.
18. Duggan JP, Peters AS, Trachiotis GD, Antevil JL. Epidemiology of coronary artery disease. Surg Clin North Am. 2022;102(3):499-516.
19. 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.
20. 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.
21. Kokubo Y, Matsumoto C. Hypertension is a risk factor for several types of heart disease: review of prospective studies. Adv Exp Med Biol. 2017:419-26.
22. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957-67.
23. Yurekli AA, Bilir N, Husain MJ. Projecting burden of hypertension and its management in Turkey, 2015-2030. PloS one. 2019;14(9):e0221556.
24. 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. J Hypertens. 2016;34(6):1208.
25. T.C. Sağlık Bakanlığı. Kamu Kurum ve Kuruluşlarında Şeker ve Tuz Kullanımı ile İlgili Düzenleme. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı. Sayı:92148377/322, 2015.
26. Collaboration ERF. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22.
27. 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.
28. 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.

29. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28(6):543-56.
30. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107843.
31. Akgun S, Pekcan G, Aksoydan E, Kiziltan G, Karaagaoglu E, Karahan S, et al. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA). TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Yayin. (1132).
32. Yılmaz M, Kilickap M, Abacı A, Barcin C, Bayram F, Karaaslan D, et al. Temporal changes in the epidemiology of diabetes mellitus in Turkey: A systematic review and meta-analysis. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46(7).
33. Satman I, Bayirlioglu S, Okumus F, Erturk N, Yemenici M, Cinemre S, et al. Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Turkiye. Eur J Epidemiol. 2023;38(3):313-23.
34. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-72.
35. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol. 2012;60(25):2631-9.
36. Trialists CT. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81.
37. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2016;316(12):1289-97.
38. Guerri-Guttenberg R, Castilla R, Cao G, Azzato F, Ambrosio G, Milei J. Coronary intimal thickening begins in fetuses and progresses in pediatric population and adolescents to atherosclerosis. Angiology. 2020;71(1):62-9.
39. Mainieri F, La Bella S, Chiarelli F. Hyperlipidemia and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. Biomedicines. 2023;11(3):809.
40. De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2019;139(13):e603-e34.
41. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the

European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022;29(1):5-115.

42. Hong S, Han K, Park JH, Yu SH, Lee CB, Kim DS. Higher Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Was Higher Associated With Cardiovascular Disease Comparing Higher LDL-C in Nine Years Follow Up: Cohort Study. J Lipid Atheroscler. 2023;12(2):164.
43. Burgess S, Freitag DF, Khan H, Gorman DN, Thompson SG. Using multivariable Mendelian randomization to disentangle the causal effects of lipid fractions. PloS one. 2014;9(10):e108891.
44. Burgess S, Harshfield E. Mendelian randomization to assess causal effects of blood lipids on coronary heart disease: lessons from the past and applications to the future. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2016;23(2):124.
45. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004;328(7455):1519.
46. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. Lancet. 2013;381(9861):133-41.
47. Thomson B, Rojas NA, Lacey B, Burrett JA, Varona-Pérez P, Martínez MC, et al. Association of childhood smoking and adult mortality: prospective study of 120 000 Cuban adults. Lancet Glob Health. 2020;8(6):e850-e7.
48. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ. 1998;316(7137):1043.
49. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Lancet. 2011;378(9799):1297-305.
50. Habib MA, Ahamed F, Hasan MA, Kabir MR, Karim MR, Ahmed NF. Study on Myocardial Infarction in Young Adults: Risk Factor Analysis. Mymensingh Med J. 2023;32(3):778-86.
51. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. İnt J Cardiol. 2015;199:106-15.
52. Zhang D, Liu Y, Cheng C, Wang Y, Xue Y, Li W, et al. Dose-related effect of secondhand smoke on cardiovascular disease in nonsmokers: systematic review and meta-analysis. Int J Hyg Environ Health. 2020;228:113546.
53. Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. Risk of coronary heart disease among smokeless tobacco users: results of systematic review and meta-analysis of global data. Nicotine Tob Res. 2019;21(1):25-31.
54. Hajat C, Stein E, Ramstrom L, Shantikumar S, Polosa R. The health impact of smokeless tobacco products: a systematic review. Harm Reduct J. 2021;18(1):1-21.
55. Türkiye İstatistik Kurumu. Türkiye Sağlık Araştırması, 2022. Sayı: 49747. 2023.

56. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/ 97892890 57738-eng.pdf
57. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128· 9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017;390(10113):2627-42.
58. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. Metabolism. 2022; p. 155217.
59. Rodriguez-Martinez A, Zhou B, Sophiea MK, Bentham J, Paciorek CJ, Iurilli ML, et al. Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants. Lancet. 2020;396(10261):1511-24.
60. Samson R, Ennezat PV, Le Jemtel TH, Oparil S. Cardiovascular disease risk reduction and body mass index. Curr Hypertens Rep. 2022;24(11):535-46.
61. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015;116(6):991-1006.
62. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, De Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016;388(10046):776-86.
63. Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. BMH Medical Journal-ISSN 2348–392X. 2018;5(2):63-.
64. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. Circulation. 2012;125(25):3092-8.
65. Wahrenberg A, Magnusson PK, Discacciati A, Ljung L, Jernberg T, Frick M, et al. Family history of coronary artery disease is associated with acute coronary syndrome in 28,188 chest pain patients. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020;9(7):741-7.
66. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56-e528.
67. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes. Circulation. 2021;143(7):761-3.
68. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. Diabetologia. 2023;66(6):986-1002.
69. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, et al. Sex differences in the use of statins in community practice: patient and provider assessment of lipid management registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019;12(8):e005562.

70. Kapoor N, Arora S, Kalra S. Gender disparities in people living with obesity-An unchartered territory. J Midlife Health. 2021;12(2):103.
71. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007;335(7627):974.
72. Daly B, Toulis KA, Thomas N, Gokhale K, Martin J, Webber J, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study. PLoS Med. 2018;15(1):e1002488.
73. Wu P, Gulati M, Kwok CS, Wong CW, Narain A, O'Brien S, et al. Preterm delivery and future risk of maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2018;7(2):e007809.
74. Ranthe MF, Andersen EAW, Wohlfahrt J, Bundgaard H, Melbye M, Boyd HA. Pregnancy loss and later risk of atherosclerotic disease. Circulation. 2013;127(17):1775-82.
75. Rosano G, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. Climacteric. 2007;10(sup1):19-24.
76. 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. Circulation. 2019;139(25):e1082-e143.
77. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018;33(9):1602-18.
78. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo R, Cascella T, Colao A, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. Am J Med. 2006;119(4):356. e1-. e6.
79. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J. 2014;35(26):1726-31.
80. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. J Am Coll Cardiol. 2014;63(8):747-62.
81. Wang T, Li Y, Zheng X. Association of socioeconomic status with cardiovascular disease and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. Z Gesundh Wiss. 2023:1-15.
82. Kivimäki M, Pentti J, Ferrie JE, Batty GD, Nyberg ST, Jokela M, et al. Work stress and risk of death in men and women with and without cardiometabolic disease: a multicohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(9):705-13.
83. Osborne MT, Shin LM, Mehta NN, Pitman RK, Fayad ZA, Tawakol A. Disentangling the links between psychosocial stress and cardiovascular disease. Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13(8):e010931.

84. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res. 2016;90:10-32.
85. Shen Q, Mikkelsen DH, Luitva LB, Song H, Kasela S, Aspelund T, et al. Psychiatric disorders and subsequent risk of cardiovascular disease: a longitudinal matched cohort study across three countries. EClinicalMedicine. 2023;61.
86. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1736-88.
87. Matsushita K, Ballew SH, Wang AY-M, Kalyesubula R, Schaeffner E, Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2022;18(11):696-707.
88. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. Circulation. 2021;143(11):1157-72.
89. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. J Am Coll Cardiol. 2003;41(1):47-55.
90. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. COPD. 2016;13(3):399-406.
91. Wang L-y, Zhu Y-n, Cui J-j, Yin K-q, Liu S-x, Gao Y-h. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. Respir Med. 2017;123:18-27.
92. Ambrosino P, Lupoli R, Cafaro G, Iervolino S, Carone M, Pappone N, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of literature studies. Ann Med. 2017;49(6):513-24.
93. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest. 2005;128(4):2640-6.
94. Pena MSB, Rollins A. Environmental exposures and cardiovascular disease: a challenge for health and development in low-and middle-income countries. Cardiol Clin. 2017;35(1):71-86.
95. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2020;395(10226):795-808.
96. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including

systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2022;81(6):768-79.

97. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):326-32.
98. Katayama Y, Yanai R, Itaya T, Nagamine Y, Tanigawa K, Miyawaki Y. Risk factors for cardiovascular diseases in patients with systemic lupus erythematosus: an umbrella review. Clin Rheumatol. 2023:1-11.
99. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018;320(3):281-97.
100. Bell KJ, White S, Hassan O, Zhu L, Scott AM, Clark J, et al. Evaluation of the incremental value of a coronary artery calcium score beyond traditional cardiovascular risk assessment: A systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2022.
101. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein (a) levels, LPA risk genotypes, and increased risk of heart failure in the general population. JACC: Heart Fail. 2016;4(1):78-87.
102. Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth AS, Chowdhury R, Spackman SA, et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(10):840-9.
103. Manual of cardiovascular medicine. Fifth edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019.
104. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115-26.
105. Vallance P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. Weatherall DJ et al Oxford text book of medicine, 3rd ed Oxford Medical Publications. 1996;2:2295-300.
106. Hurst J, Fuster V, Walsh RA. Hurst's the Heart: McGraw-Hill Medical; 2011.
107. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. Türk Kardiyol Dern Arş. 2009;4:1-6.
108. Li H, Förstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. J Pathol. 2000;190(3):244-54.
109. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993;362(6423):801-9.
110. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo J-p, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15(10):1652-9.
111. Tabas I, García-Cardeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. J Cell Biol. 2015;209(1):13-22.
112. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685-95.
113. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. Mediators Inflamm. 2013;2013.

114. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8S):C7-C12.
115. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114(12):1852-66.
116. Mushenkova NV, Summerhill VI, Zhang D, Romanenko EB, Grechko AV, Orekhov AN. Current advances in the diagnostic imaging of atherosclerosis: insights into the pathophysiology of vulnerable plaque. Int J Mol Sci. 2020;21(8):2992.
117. 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.
118. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. N Engl J Med. 2013;368(21):2004-13.
119. 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.
120. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)(vol 42, pg 1289, 2021). Eur Heart J. 2021;42(23):2298-.
121. Kloner RA, Chaitman B. Angina and its management. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017;22(3):199-209.
122. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med. 2011;124(1):40-7.
123. Chapman AR, Adamson PD, Shah AS, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, et al. High-sensitivity cardiac troponin and the universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2020;141(3):161-71.
124. EUGenMed, Group CCS, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. Eur Heart J. 2016;37(1):24-34.
125. 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.
126. 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.

127. Herweg B, Marcus M, Barold S. Diagnose von Myokardinfarkt und Ischämie bei Vorliegen eines Schenkelblocks und kardialer Stimulation. Herzschrittmacherter Elektrophysiol. 2016;27:307-22.
128. Marcus GM, Cohen J, Varosy PD, Vessey J, Rose E, Massie BM, et al. The utility of gestures in patients with chest discomfort. Am J Med. 2007;120(1):83-9.
129. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. Eur Heart J. 2015;36(8):475-81.
130. Jernberg T, Held C, Rydberg E, Hambraeus K, Leosdottir M, Nilsson L. SWEDEHEART Annual report 2015. Karolinska university hospital, Huddinge. 2016;14186.
131. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. Nat Rev Cardiol. 2022;19(2):133-43.
132. Klancik V, Pesl L, Neuberg M, Tousek P, Kocka V. Long-term follow-up in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. Eur Heart J Suppl. 2022;24(Supplement_B):B16-B22.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. Am Heart J . 2007;154(6):1065-71.
138. 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.
139. Jolly SS, James S, Džavík V, Cairns JA, Mahmoud KD, Zijlstra F, et al. Thrombus aspiration in ST-segment–elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. Circulation. 2017;135(2):143-52.
140. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39(3):213-60.

141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. Khan O, Patel M, Tomdio AN, Beall J, Jovin IS. Beta-blockers in the prevention and treatment of ischemic heart disease: Evidence and clinical practice. Heart Views. 2023;24(1):41.
146. Motawea KR, Gaber H, Singh RB, Swed S, Elshenawy S, Talat NE, et al. Effect of early metoprolol before PCI in ST-segment elevation myocardial infarction on infarct size and left ventricular ejection fraction. A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Clin Cardiol. 2022;45(10):1011-28.
147. 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: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.
148. Yusuf S, Sleight P, Pogue Jf, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The N Engl J Med. 2000;342(3):145-53.
149. Damluji AA, Van Diepen S, Katz JN, Menon V, Tamis-Holland JE, Bakitas M, et al. Mechanical complications of acute myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;144(2):e16-e35.
150. Frampton J, Ortengren AR, Zeitler EP. Focus: Fluids: Arrhythmias After Acute Myocardial Infarction. Yale J Biol Med. 2023;96(1):83.
151. Gianstefani S, Douiri A, Delithanasis I, Rogers T, Sen A, Kalra S, et al. Incidence and predictors of early left ventricular thrombus after ST-elevation myocardial infarction in the contemporary era of primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2014;113(7):1111-6.
152. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Kardiol Pol. 2015;73(11):1028-91.
153. Heintzen M, Strauer B. Local vascular complications after cardiac catheterization. Herz. 1998;23:4-20.
154. Guptill JT, Mehta RH, Armstrong PW, Horton J, Laskowitz D, James S, et al. Stroke after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial

infarction: timing, characteristics, and clinical outcomes. Circ Cardiovasc Interv. 2013;6(2):176-83.

155. Bottinor W, Polkampally P, Jovin I. Adverse reactions to iodinated contrast media. Int J Angiol. 2013:149-54.
156. Chandiramani R, Cao D, Nicolas J, Mehran R. Contrast-induced acute kidney injury. Cardiovasc Interv Ther. 2020;35:209-17.
157. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME, et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7(1):1-9.
158. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V, et al. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018;29(1):1-9.
159. Chong E, Poh KK, Liang S, Soon CY, TAN HC. Comparison of Risks and Clinical Predictors of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Emergency versus Nonemergency Percutaneous Coronary Interventions. J Interv Cardiol. 2010;23(5):451-9.
160. Mohebi R, Karimi Galougahi K, Garcia JJ, Horst J, Ben-Yehuda O, Radhakrishnan J, et al. Long-term clinical impact of contrast-associated acute kidney injury following PCI: an ADAPT-DES substudy. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15(7):753-66.
161. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med. 1997;103(5):368-75.
162. Hall K, Wong R, Hunter G, Camazine B, Rappaport W, Smyth S, et al. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. J Surg Res. 1992;53(4):317-20.
163. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. Am J Cardiol. 2005;95(1):13-9.
164. Mandurino-Mirizzi A, Kajana V, Cornara S, Somaschini A, Demarchi A, Galazzi M, et al. Elevated serum uric acid is a predictor of contrast associated acute kidney injury in patient with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Nutr Metab Cardiovas Dis. 2021;31(7):2140-3.
165. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. Clin Nephrol. 2000;54(1):11-4.
166. Macdonald DB, Hurrell CD, Costa AF, McInnes MD, O'Malley M, Barrett BJ, et al. Canadian association of radiologists guidance on contrast-associated acute kidney injury. Can J Kidney Health Dis. 2022;9:20543581221097455.
167. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. Eur Heart J. 2012;33(16):2007-15.

168. Erley C. Concomitant drugs with exposure to contrast media. Kidney Int Suppl. 2006;69:S20-S4.
169. Han Y, Zhu G, Han L, Hou F, Huang W, Liu H, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol. 2014;63(1):62-70.
170. Dolan RD, McSorley ST, Horgan PG, Laird B, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;116:134-46.
171. Lee LE, Ahn SS, Pyo JY, Song JJ, Park Y-B, Lee S-W. Pan-immune-inflammation value at diagnosis independently predicts all-cause mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Clin Exp Rheumatol. 2021;39(2):S88-S93.
172. Demiröz Taşolar S, Çiftçi N. Role of pan immune inflammatory value in the evaluation of hepatosteatosis in children and adolescents with obesity. J Pediatr Endocrinol Metab. 2022;35(12):1481-6.
173. Zhang F, Li L, Wu X, Wen Y, Zhan X, Peng F, et al. Pan-immune-inflammation value is associated with poor prognosis in patients undergoing peritoneal dialysis. Ren Failure. 2023;45(1):2158103.
174. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The association between the pan-immune-inflammation value and cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. Cancers. 2022;14(11):2675.
175. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. Eur Heart J. 2014;35(29):1957-70.
176. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol. 2006;98(6):5-13.
177. He H, Chen X-R, Chen Y-Q, Niu T-S, Liao Y-M. Prevalence and predictors of contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI): a meta-analysis. J Interv Cardiol. 2019;2019.
178. Cicek G, Yıldırım E. CHA2DS2-VASc score predicts contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction, who have undergone primary percutaneous coronary intervention. Kardiol Pol. 2018;76(1):91-8.
179. Ceylan US, Yıldırım E. The relationship between H2FPEF score and contrast induced nephropathy in patients with ST elevation myocardial infarction. J Cardiovasc Thorac Res. 2022;14(4):240.
180. Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, Karakoyun S, Artaç İ, İliş D, et al. The C-reactive protein to albumin ratio predicts acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Heart Lung Circ. 2019;28(11):1638-45.

181. Öztürk R, Inan D, Güngör B. Systemic immune-inflammation index is a predictor of contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Angiology. 2022;73(2):125-31.