T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SARS-CoV-2 PANDEMİSİNİN MİYOKARDİYAL ENFARKTÜS HASTALARININ SAYI VE SONLANIM NOKTALARI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

ESMA ÇETİNKAYA

TEZ DANIŞMANI
PROF DR MURAT AKÇAY

Ankara

2021

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca tüm bilgi birikimlerini ve tecrübelerini paylaşan, hekimlik sanatı hakkında bilimsel ve teknik katkılarının yanı sıra hastaya yaklaşım, empati kurma yeteneği ve manevi katkılar sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Tahir DURMAZ ve Prof. Dr. Nihal AKAR BAYRAM, Prof Dr Telat KELEŞ, Prof Dr Zehra GÖLBAŞI' ya

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, bana bir abi gibi ilgi gösteren tez danışmanım ve sayın hocam Prof. Dr. Murat AKÇAY'a

Yetişmemde emeği geçen Prof. Dr. Ayşe SAATÇİ YAŞAR, Doç. Dr. Hacı Ahmet KASAPKARA, Doç. Dr. Hülya KAMOY ÇİÇEKÇİOĞLU, Dr. Öğr. Üye. Serdal BAŞTUĞ, Doç. Dr. A. Nabi ASLAN, Uzm. Dr. Zeynep Şeyma TURİNAY ERTOP, Dr. Öğr. Üye. Cem ÇÖTELİ, Uzm. Dr. Muhammet Cihat ÇELİK ve Uzm. Dr. Hafize CORUT GÜZEL, Dr. Öğr. Üye. Mehmet ERDOĞAN ve tezin her aşamasında bana yardımcı olan Doç. Dr. Harun KUNDİ'ye

İhtisasım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Uzm.Dr Ayşenur YILDIZ, Uzm Dr Yağmur KINACI GÜMÜŞÇUBUK, Uzm Dr Özgün YETKİN ve Uzm. Dr Melike POLAT olmak üzere özellikle tezimin veri toplanması ve işlenmesi kısmında büyük katkısı olan Dr. Mevlüt Kürşad GÜRDAL, tezimin istatistiksel analiz kısmında büyük yardımı olan Uzm. Dr Ayşe TAŞ ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve klinik personelimize

Gerek uzmanlık hayatım gerekse üniversite hayatım boyunca yaşadığım mesleki ve sosyal her türlü zorlukta benden yardımlarını esirgemeyen canım arkadaşlarım Uzm. Dr. Saba ÇİÇEK, Dr. Işın Yağmur COMBA'ya

Her konuda bana yol gösteren, her zaman ve her koşulda desteklerini hissettiğim, beni bu zorlu yolda yalnız bırakmayan bugünlerin mimarı canım babam Ali ARSLAN ve canım kardeşlerim Elif, Ayşe, Hatice Nur ARSLAN'a ve her zaman yanımda olan, tezimin her aşamasında sonsuz desteğini ve sabrını esirgemeyen sevgili eşim Ferit ÇETİNKAYA'ya

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr Esma ÇETİNKAYA
ANKARA,2021

CANIM ANNEM ŞERİFE ARSLAN'A İTHAFEN

ÖZET

SARS-CoV-2 pandemisinin miyokardiyal enfarktüs hastalarının sayı ve sonlanım noktaları üzerine etkisi

Amaç

Avrupa'daki en yüksek hasta kapasitesine sahip hastane olan Ankara Şehir Hastanesi'nde pandemi döneminde akut miyokardiyal enfarktüs hastalarının sayıları başta olmak üzere mortalite ve morbiditelerinin pandemi öncesi döneme göre nasıl etkilendiğini tespit etmek amaçlanmıştır. Böylece akut miyokardiyal enfarktüs gibi mortalitesi tedavi edilmediği zaman oldukça yüksek olan bir hastalığın, başlıca pandemi dönemlerinde tedavilerinin aksamaması için ne gibi önlemler alınması gerektiği ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Materyal ve yöntem

Ankara Şehir Hastanesi kardiyoloji kliniğine 1 Aralık 2020 tarihi ile 31 Temmuz 2020 tarihleri arasında akut miyokardiyal enfarktüs tanısı (ICD Kodu: I21) ile yatırılan 1173 hasta çalışmaya alındı. Hastalar pandemi başlangıcı olarak kabul edilen 11 Mart 2020 tarihinden önce ve sonra olmak üzere iki gruba ayrıldı. 11 Mart öncesindeki grup; pandemi öncesi grup ve 11 Mart sonrasındaki grup; pandemi sonrası grup olarak değerlendirildi. Her iki gruptaki hastaların hastane bilgi sisteminden ulaşılan laboratuar, ekokardiyografi ve anjiografi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Elde edilen veriler tanımlayıcı ve karşılaştırmalı analizler ile IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) programı ile analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 1173 kişi dahil edildi. Hastaların %75,8'i erkektir. Yaş ortancası 60 (52-69)'dır. Hipertansiyon öyküsü, hiperlipidemi öyküsü sıklığı ve hastaların sigara kullanımı sıklığı COVID-19 öncesi dönemde sonrasına kıyasla daha çok olup bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır.

Acil servise başvuran hasta sayısının en fazla olduğu ay Aralık, en az olduğu ay ise Nisan ayıdır. COVID-19 öncesi ile kıyaslanınca, COVID-19 sonrası acil servis başvurularında yaklaşık %19'luk bir azalma izlenmiştir.

Revaskularizasyon yapılmayan hastaların %73.4 ü COVID-19 sonrası döneme ait olup, geri kalan %26.6 sı COVID-19 öncesi döneme aittir. Revaskularizasyon yapılmaması COVID-19 sonrasında daha çok görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<0.001$). Damarda trombüs görülme sıklığı, COVID-19 salgını sonrasında (%54,5) olan başvurularda öncesine (%45,5) göre artış anlamlı göstermiştir ($p=0,036$). Nonkulprit müdahale sıklığı COVID-19 sonrasında (%39,2) öncesine göre (%60,8) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha az görülmektedir ($p=0,002$). Yavaş akım varlığı COVID-19 sonrasında (%8,3) öncesine göre (%91,7) daha az görülmektedir ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,016$).

Çalışmaya alınan hastaların lenfosit sayısında COVID-19 pandemisi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak azaldığı bulunmuştur($p=0,041$). Total kolestrol ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (174,00 (146,00-204,00)) sonrasına (182,00 (153,00-210,00)) göre daha düşük izlenmiştir ($p=0,018$). Trigliserid ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (113,00 (74,00-172,00)) sonrasına (131,00 (84,30-198,00)) göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,002$). Hs Troponin ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (1666 (85,3-12549)) sonrasına (2373 (198-14223)) göre daha düşük izlenmiştir ($p=0,057$). Albumin ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (40,00 (34,00-43,00)) sonrasına (41,00 (37,00-44,00)) göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,007$). AST ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (34,0 (23,00-94,00)) sonrasına (43,00 (23,00-130,00)) göre daha düşük tespit edilmiştir ($p=0,011$). ALT ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (23 (12-38,3)) sonrasına (27 (16-41)) göre daha düşük izlenmiştir ($p=0,02$).

Sonuçlar

Tek merkezli, retrospektif 1173 hastanın katıldığı çalışmamızda, akut miyokardiyal enfarktüs hastalarının pandemi başladıktan sonra hastaneye başvurularında azalma izlenmiştir. Akut miyokardiyal enfarktüs hastalarına daha az girişimsel işlem yapılmıştır. Daha çok ameliyat kararı alınmasına neden olan SYNTAX skoru yüksek lezyonlarla karşılaşılmıştır. Pandemi sonrasında başvuran hastaların

ekokardiyografik (Ejeksiyon fraksiyon değerleri) ve laboratuar değerleri (troponin) geç başvuru veya geç müdahele nedeni ile pandemi öncesine kıyasla daha kötü izlenmiştir. Pandemi öncesinde başvuran akut miyokardial enfarktüs tanısı alan hastaların taburcu olmadan önce nonkulprit lezyonlarına müdahele daha çok izlenirken, pandemi sonrasında bu oran azalmış olup, hastaların pandemi sonrasında yatış süreleri öncesine kıyasla daha azdır.

Sonuç olarak, pandemi hastaların hastaneye başvurularını, başvuran hastaların revaskularizasyın yapılma sıklığı ve nonkulprit artere müdahele edilme sıklığını azaltmış olup bu durum akut miyokardiyal enfarktüs tanısı alan hastalarda daha düşük ejeksiyon fraksiyonuna ve yüksek troponin değerlerinin saptanmasına yol açmıştır.

Anahtar kelimeler

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, Pandemi, Akut miyokardiyal enfarktüs, Mortalite, Morbidite

ABSTRACT

The effect of the SARS-CoV-2 pandemic on the number and endpoints of patients with myocardial infarction

Aim

In Ankara City Hospital, which has the highest patient capacity in Europe, it was aimed to determine how mortality and morbidity, especially the number of acute myocardial infarction patients, were affected during the pandemic period. Thus, a disease such as acute myocardial infarction, whose mortality is very high when not treated, is aimed to shed light on public health, mainly in the second wave of the pandemic, or what measures should be taken to prevent the treatment of similar epidemics.

Materials and Methods

1173 patients who were hospitalized in Ankara City Hospital cardiology clinic between December 1, 2020 and July 31, 2020 with the diagnosis of acute myocardial infarction (ICD Code: I21) were included in the study. These patients were divided into two groups, before and after March 11, 2020. The group before 10 March; the group before the pandemic and the group after March 11; It was evaluated as a group after the pandemic. Laboratory, echocardiography and angiography results obtained from the hospital information system of both groups were analyzed retrospectively. The data obtained were analyzed retrospectively with descriptive and comparative analyzes using IBM SPSS 20 (Statistics Program for Social Scientists).

Results

A total of 1173 people were included in the study.75.8% of the patients are male. Median age is 60 (52-69). History of hypertension and hyperlipidemia and the frequency of smoking in patients is higher in the pre-COVID-19 period compared to afterwards, and this is statistically significant.The month with the highest number of patients admitted to the emergency department is December, and the month with the lowest number is April.Compared to pre- COVID-19 an approximately 19% decrease was observed in emergency department admissions after -COVID-19 73.4% of the

patients who did not undergo revascularization belong to the period after COVID-19, the remaining 26.6% belong to the period before COVID-19, non-revascularization was more common after COVID-19, and this difference is statistically significant (p <0.001).

The incidence of thrombus in the vein has increased in admissions after the COVID-19 outbreak (54.5%) compared to the previous (45.5%) and this increase is statistically significant. (p = 0.036). The frequency of nonculprid intervention is less after COVID-19 (39.2%) than before (60.8%), and this difference is statistically significant. (p = 0.002). The presence of slow flow is less common after COVID-19 (8.3%) than before (91.7%), and this decrease is statistically significant (p = 0.016).

A statistically significant difference was found in lymphocyte level in blood before and after the COVID-19 pandemic (p = 0.041). The median of total cholesterol was lower before the COVID-19 pandemic (174.00 (146.00-204.00)) compared to after (182.00 (153.00-210.00)) (p = 0.018). The triglyceride median is lower than before (113.00 (74.00-172.00)) after the COVID-19 pandemic (131.00 (84.30-198.00)) (p = 0.002). The median Hs Troponin is lower (p = 0.057) than before (1666 (85.3-12549)) compared to after (2373 (198-14223)) before the COVID-19 pandemic. The median of albumin is lower before (40.00 (34.00-43.00)) than after (41.00 (37.00-44.00)) before the COVID-19 pandemic (p = 0.007). The median of AST is lower before (34.0 (23.00-94.00)) than after (43.00 (23.00-130.00)) before the COVID-19 pandemic (p = 0.011). The median of ALT is lower (p = 0.02) than before (23 (12-38.3)) after the COVID-19 pandemic (27 (16-41)).

Conclusion

In our single-center, retrospective study involving 1173 patients, a decrease was observed in hospital admissions of patients with acute myocardial infarction after the pandemic began.Less invasive procedures were performed in patients with acute myocardial infarction.Lesions with high SYNTAX score, which caused more surgery decisions, were encountered.The echocardiographic (ejection fraction) and laboratory values (troponin, d-dimer) of the patients who presented after the pandemic were observed worse than before the pandemic due to late application or late intervention.Patients with acute myocardial infarction who presented before the pandemic were more likely to intervene in non-culprit lesions before discharge,

although this rate decreased after the pandemic, and the length of stay after the pandemic is more variable than before.

As a result, the pandemic reduced the admission of patients to the hospital, the frequency of revascularization, the frequency of intervention in the nonculprit artery, which led to low ejection fraction and high troponin values in patients diagnosed with acute myocardial infarction.

Keywords

SARS-CoV-2 infection, Pandemic, Acute myocardial infarction, Mortality, Morbidity

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
ÖZET iii
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER ix
KISALTMALAR xi
TABLOLAR DİZİNİ xvi
ŞEKİLLER DİZİNİ xvii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 CORONAVIRIDAE 3
2.1.1. Yapısı 3
2.1.3. NOVEL KORONAVİRÜS 8
2.2. AKUT MİYOKARDİYAL ENFARKTÜS 23
2.2.1. Koroner Arter Hastalığı 23
2.2.2 Akut Koroner Sendromlar 24
2.2.3. Fibröz plak 28
2.2.4. Komplike lezyonlar 29
2.2.4.7. Akut Koroner Sendrom Tanısı ve Klinik Sınıflaması 36
2.3. ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKART ENFARKTÜSÜ (STEMI) 39
2.3.1. Semptomlar ve Fizik Muayene 39
2.3.2. Laboratuvar Bulguları 40
2.3.3. Risk Değerlendirilmesi ve Ayırıcı Tanı 44
2.3.4. Tedavi 44
2.4. ST SEGMENT YÜKSELMESİZ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ (NSTEMI) VE KARARSIZ ANGİNA (USAP) 56
2.4.1. Semptomlar ve Fizik Muayene 57

2.4.2. Laboratuvar Bulguları 58
2.4.3. Tanı Koyma ve Dışlama Algoritmaları 60
2.4.4. Görütüleme Yöntemleri 62
2.4.5. Risk Değerlendirilmesi 64
2.4.6. Tedavi 66
3. MATERYAL VE METOD 79
3.1 Hasta populasyonu 79
3.2 Hastaların bazal karakteristik özellikleri 79
3.3 Laboratuar parametreleri 79
3.4 Ekokardiyografi 80
3.5 Koroner anjiografi 80
3.6 İstatiksel yöntem 81
4. BULGULAR 82
5. TARTIŞMA 93
5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları 95
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 97
7.KAYNAKÇA 99
8.EKLER ..... **Error! Bookmark not defined.**
EK-1 ETİK KURUL RAPORU ..... **Error! Bookmark not defined.**
EK-2 BİLİMSEL ARAŞIRMA PLATFORMU ONAY BELGESİ .**Error! Bookmark not defined.**
9.ÖZGEÇMİŞ ..... **Error! Bookmark not defined.**

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ACC : American College of Cardiology
ACE : Angiotensin Converting Enzyme (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim)
AHA : American Heart Association
AIR-PAMI : Air-Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
AKS : Akut koroner sendrom
ALBATROSS: The Aldosterone Lethal Effects Blockade in Acute Myocardial Infarction Treated With or Without Reperfusion to Improve Outcome and Survival at Six Months' Follow-Up
AMI : Akut miyokart enfarktüsü
ANG : Anjiyotensin
aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARB : Anjiotensin II reseptör blokeri
ARDS : Akut Respiratuvar Distress Sendromu
ASA : Asetilsalisilik asit
AVOID : Aır versus oxygen in ST- elevation myocardial infarction
AVP : Arjiinin vazoperessin
BEST : Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease
BNP : B-tip natriüretik peptid
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CADILLAC : Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications
CCT : Cholesterol Treatment Trial
CDC : Centers for Disease Control and Prevention
CK : Kreatin kinaz
CK-MB : Kreatin kinaz miyokardiyal bandı
CMR : Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme
ÇMS : Çıplak metal stent
CLARY-TIMI 28 : Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy– Thrombolysis in Myocardial Infarction
COMMIT : Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial
CoV : Koronavirüs
COVID-19 : Coronavirus Disease-2019
CRP : C reaktif protein
CSS : Kanada kalp cemiyeti
cTn : Kardiyak troponin
CURE : Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events

CP : Konvalesan plazma
CRP : C-reaktif protein
CX : Sirkumfleks arter
DAPT : Dual antiplatelet tedavi
DANAMI-2 : Danish Multicenter Randomized Study on Thrombolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction
DETO2X-AMI : Determination of the Role of Oxygen in Suspected Acute Myocardial Infarction
Dl : Desilitre
DIK : Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM : Diyabetes mellitus
DMAH : Düşük molekül ağırlıklı heparin
DPP-4 : Dipeptidil Peptidaz-4
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EARLY-BAMI : Early Intravenosus Beta-Blockers in Patients With ST Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention
E protein : Zarf proteini
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
EKG : Elektrokardiyografi
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
EPIC-Norfolk : European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition
EPHESUS : The Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study
ESC : Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (European Society of Cardiology)
ET-1 : Endotelin-1
EXAMINATION : Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
FFR : Fraksiyone akım rezervi
FIB : Fibrinojen
FRISC : Fast Revascularisation in Instability in Coronary disease
G-CSF : Granülosit Koloni Stimülan Faktör
GFR : Glomerular filtrasyon hızı
GİS : Gastrointestinal sistem
Gp : Glikoprotein
gr : Gram
GRACE : Global Registry of Acut Coronary Events
HbA1c : Hemoglobin A1c
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
HKMP : Hipertrofik kardiyomiyopati
HORIZONS-AMI : Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acut Myocardial Infarction
HT : Hipertansiyon
IABP : İntra aortik balon pompası
IBV : İnfeksiyöz Bronşitis Virüs
ICAM-1 : İntersellüler adezyon molekülü-1

ICD **:** Uluslarası hastalık sınıflaması
ICD **:** İmplantable cardiverter defibrilator
IL-1β **:** İnterlökin 1 β
INF-γ **:** İnterferon γ
INR **:** International normalized ratio
ISIS-4 **:** Fourth International Study of Infarct Survival
ISSIS 2 **:** Second International Study of Infarct Survival
IU **:** International unit
IVIG **:** İntravenöz immünglobulin
IVUS **:** İntravasküler ultrasonofrafi
İATT **:** İkili antitrombositer tedavi
İSS **:** İlaç salınımlı stent
İTT **:** İlk tıbbi temas
JAK : Janus Kinaz
KABG **:** Koroner arter bypass greftleme
KAH **:** Koroner arter hastalığı
KB **:** Kan basıncı
Kg **:** Kilogram
KKB **:** Kalsiyum kanal blokeri
KKY **:** Konjestif kalp yetersizliği
KKS **:** Kronik koroner sendrom
L **:** Litre
LAD **:** Sol ön inen arter
LATE **:** Late Assessment of Thrombolytic Efficacy
LBBB **:** Sol dal bloğu
LDL **:** Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-K **:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LMCA **:** Sol ana koroner arter
Lp(a) **:** Liporotein a
LV **:** Sol ventrikül
LVAD **:** Sol ventrikül assist device
LVEF **:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
m **:** metre
M protein **:** Transmembran proteini
MACE **:** Majör istennmeyen kardiyovasküler olay
MAS **:** Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MATRIX **:** Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angio
MCP-1 **:** Makrofaj kemotaktik protein-1
mEq **:** miliekivalan
MERLIN TIMI 36 : Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36
MERS : Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu)

mg : miligram
MI : Miyokard infarktüsü
MINOCA : Tıkayıcı olmayan koroner arter hastalığı ile beraber miyokart enfarktüsü
mm : milimetre
mmHg : milimetre civa
MRA : Minerolokortikoid reseptör antagonisti
mV : milivolt
N protein : Nükleokapsid proteini
NLR : Neutrophil/Lymphocyte ratio (Nötrofil/Lenfosit oranı)
NO : Nitrik oksit
NSTEMI : ST yükselmesiz miyokard infarktüsü
NT-proBNP : N terminal ön –B tip natriüretik peptid
OASIS-5 : Organization to Assess Strategies in Acute Ischaemic Syndromes
OCT : Optik koherans tomografi
OM : Obtus marjinalis
OR : Odds Ratio
OUAS : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAI-1 : Plazminojen inhibitörü
PAMI : Primer Angioplasty Miyocardial Infarction
PaO2 : Parsiyel oksjen basıncı
PCSK-9 : Proprotein konverttaz subtilisin / kexin tip 9
PDA : Posteriyor desendan arter
PDGF : Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PEGASUS TIMI-54 : Prevention of Cardiovascular Events in Patients with PriorHeart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis in Myocardial Infarction 54
PGI_2 : Prostasiklin
PKG : Perkutan koroner girişim
PKVP : Pulmoner kapliler tıkalı basınç
PL : Posterolateral dal
PLATO : Platelet Inhibition and Patient Outcomes
PMLE : Penalized Maximum Likelihood Estimation
PRAGUE : Primary Angioplasty in Patients Transferred from a General Community Hospital to Specialized PTCA Units
PRECOMBAT : Bypass Surgery Versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease
PTCA : Percutan transluminal coronary angioplasty
PURSUIT : Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrillin Therapy
RAS : Renin Anjiyotensin Sistemi
RdRp : RNA bağımlı RNA polimeraz
RBBB : Sağ dal bloğu
RT-PCR : Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RIFLE-STACS : Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome
RIVLE : RadIal Vs femorAL access for coronary intervention
RCA : Sağ koroner arter
rPA : Reneplaz
RV : Sağ ventrikül
S protein : Spike proteini
S3 : Üçüncü kalp sesi
SaO2 : Arteryel oksijen saturasyonu
SARS : Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)
SECURE PCI : Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization
SHOCK : Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock
SMILE : Single-Staged Compared With Multi-Staged PCI in Multivessel NSTEMI Patients
STEMI : ST yükselmeli miyokard infarktüsü
STK : Streptokinaz
SYNTAX : The Synergy Between Percutaneus Coranary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery
TEKHARF : Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TEE : Transözefajyal ekokardiyografi
TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction
TG : Trigliserid
TNFα : Tümor nekrosiz faktör α
TNK : Tenekteplaz
TnT : Troponin T
TOTAL : Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI
tPA : Alteplaz
t-PA : Doku plazminpjen aktivatörü
TRANSTALE-AKS : Treatment with adenosine diphosphate receptor inhibitors-longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome
TRITON-TIMI 38 : Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction
TTE : Transtorasik ekokardiyografi
TxA2 : Tromboksan A2
UA : Karasız anjina
UFH : Unfraksiyone heparin
USAP : Unstabil anjina pektoris
ÜRS : Üst referans sınır
VALIANT : Valsartan Acute Myocardial Infarction
VCAM-1 : Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VF : Ventriküler fibrilasyon

VT **:** Ventriküler taşikardi
YOAK **:** Yeni nesil oral antikagülan

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. COVID-19 hastalığında ağır klinik ve mortalite ile ilişkili risk faktörleri(22) 15
Tablo 4. Aterosklerotik plak özellikleri (157) 28
Tablo 5. Ateroskleroz risk faktörleri..... 32
Tablo 6. Akut koroner sendrom ve çeşitleri 36
Tablo 7. Göğüs ağrısı ayırıcı tanı..... 39
Tablo 8. EKG bulgularına göre enfarkt lokalizasyonu ve sorumlu koroner arter(114).. 41
Tablo 9. Sgarbossa kriterleri(115) 42
Tablo 10. Temel süre hedefleri(112) 48
Tablo 11. Fibrinolitik kontraendikasyonları(112) 50
Tablo 12. TIMI perfüzyon sınıflaması..... 71
Tablo 13. NSTEMI risk sınıflaması (160)..... 72
Tablo 14. GRACE risk skorlaması(Hastane içi ve 6 aylık mortalite)(174)..... 73
Tablo 15. GRACE risk skorlaması (Taburculuk ve 6 aylık mortalite)(175) 74
Tablo 17. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Tıbbi Geçmişi..... 82
Tablo 18. Hastane başvuru tanısı ve damar hastalık durumu 84
Tablo 19. Revaskularizasyon durumu 86
Tablo 20. Revaskularizasyon durumu 88
Tablo 21. LVEF değerleri..... 89
Tablo 22. LVEF değerleri..... 90
Tablo 23. LVEF ortanca değerlerine göre 90
Tablo 24. TIMI akımları 91
Tablo 25. Hastaneye başvuru sırasında ki laboratuar değerleri 92
Tablo 26. Hastane de yatış süreleri..... 92

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Coronaviridea yapısı ve proteinleri 3
Şekil 2. Coronaviridea ailesi ve çeşitleri(23) 5
Şekil 3.Coronavirüs Patogenezi (63) 13
Şekil 4.Sitokin Fırtınası 14
Şekil 5. Coronavirüs semptomları 16
Şekil 6. Covid -19 hastalarında örnek BT ve Xray görüntüleri(104) 23
Şekil 7. Köpük hücre oluşumu (129) 27
Şekil 8. Aterosklerotik plak oluşum süreci (132) 29
Şekil 9. Plak rüptürü ve trombüs oluşumu (111) 31
Şekil 10. Levine bulgusu(114) 40
Şekil 11. Hastanın başvuru türleri, iskemi süresinin bileşenleri, reperfüzyon stratejisi seçimi akış çizelgesi(112) 45
Şekil 12. 0/3 saat tanı algoritması (160) 61
Şekil 13. 0/1 saat tanı algoritması(160) 61
Şekil 14. NSTEMI hastalarında başlangıç risk faktörlerine göre tedavi stratejisi ve zamanının belirlenmesi(160) 74
Şekil 15. Aylara göre hasta sayısı dağılımı 83
Şekil 16. Bu grafiktede pandeminin ilk dönemleri olan mart ve nisan aylarında yaklaşık %50 oranında nstemı ve stemı hastalarının sayısında düşüş gözlenmiştir 85
Şekil 17. Aylara göre revaskularizasyon hiç yapılmayıp; yapılanlar şeklinde iki farklı grup olarak hastaların dağılımları 86
Şekil 18. Aylara göre revaskularizasyon hiç yapılmayan ve yapılıp medikal izlem kararı alınan hastalar ile revaskularize edilen yani stent implante edilen veya opere edilen şeklinde iki farklı grup olarak hastaların dağılımları 87
Şekil 19. Revaskularizasyon durumu 87
Şekil 20. Koroner anjiografi yapılan hasta grupların; medikal izlem, stent implantasyonu veya operasyon kararı alınan hastalar şeklinde 3 farklı grupta dağılımları 88
Şekil 21. LVEF değerlerinin aylara göre dağılımı 89
Şekil 22. LVEF değerlerinin aylara göre dağılımı 90
Şekil 23. Aylara göre yapılan anjiografilerde TIMI akımları arasında farklılık 91

1.GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19 olarak bilinen hastalığın nedeni olan SARS-CoV-2 koronavirüsün tetiklediği pandemi, dünya çapında sağlık hizmetleri sistemlerine önemli ve çok faktörlü bir baskı uygulamaktadır. Sağlık sistemindeki en belirgin baskı, doğrudan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu solunum sendromunun tedavisi ile ilgilidir. Salgının "ilk dalgası" olarak kabul edilen Mart-Nisan aylarında dünya da olduğu gibi Türkiye de de önemli sayıda hastane yoğun bakım kapasitelerini büyük ölçüde arttırmak ve genel hastane kapasitesinin büyük bir bölümünü COVID-19 hastalarını tedavi etmek için kullanmak zorunda kalmıştır. Hastane kaynakların büyük bir bölümü enfekte hastaların tanı ve tedavisine ayrıldığı için acil olmayan elektif işlemlerin tanı ve tedavilerinin bir çoğu ertelenmek zorunda kalmıştır(1).

Olası bulaşı azaltmak için Türkiye'de de belli bölgelerde herkes için, bir kısım bölgelerde 65 yaş üstü vatandaşlar için geçerli olmak üzere sokağa çıkma yasağı uygulanmıştır(2) . Rutin, ertelenebilir hastane başvurularını azaltmaya yönelik olarak MHRS sistemi üzerinden yapılan randevu taleplerinden önce, hastaların elzem olmadıkça evde kalması ve gerekmedikçe hastaneye başvurmaması yönünde telkinlerde bulunulmuştur (3).

COVID-19 ile ilgisi olmayan diğer acil durumlar için sağlık merkezlerinin çoğu (örneğin, akut miyokardiyal enfarktüs [AMI] ve inme) kriz sırasında aktif olarak çalışsa da, haftalar geçtikçe sağlık uzmanları bu sebeplerle hastaneye giden hasta sayılarında azalma olduğunu düşünmeye başladılar. Genel kanı, AMI ile uyumlu semptomları olan hastaların, SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski yüksek bir ortama maruz kalma korkusu nedeniyle hastanelere gitmedikleri yönündedir. Ancak COVID-19 pandemisinde erken dönemde hastanelere başvuruyu orantısız şekilde azaltılmaya da çalışılmıştır ve son çalışmalar akut miyokard enfarktüsü (AMI) için hastaneye yatış oranlarında önemli bir düşüş olduğunu ortaya koymuştur. Avusturya, İtalya, ve ABD'den (California) gelen raporlar, hem ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) hem de ST

segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) için hastane başvurlarının azaldığını göstermektedir (4-6).

Diğer bir endişe ise pandemi sırasında acil servislerde yüksek doluluk oranları nedeniyle akut diğer hastalıklara müdahelelerin gecikmesi ve hatta yapılamamasıydı, bu sebeple Türk Kardiyoloji Derneği, halkı AMI'yi düşündüren herhangi bir semptomla karşılaştıklarında, acil servislerle iletişime geçme konusunda bilinçlendirmek amacıyla geleneksel ve sosyal medya aracılığıyla motive etti (7).

Sağlık Bakanlığı tarafından COVID-19 pandemisinin Türkiye'de tespit edilen ilk vakası 11 Mart 2020 tarihinde olmuştur (8). Bu çalışmamızda; Ankara Şehir Hastanesi'ne 1 Aralık 2019 tarihi ile 10 Mart 2020 tarihleri arasında ICD kodu olarak Akut Miyokardiyal Enfarktüs tanısı alan hastalar ile 11 Mart 2020 ile 31 Temmuz 2020 tarihleri arasında aynı kodlar ile tanı alan hastaların; hastane veri bildirim sistemindeki verileri karşılaştırılaştırılmıştır. Sistemden elde edilen demografik veriler, ölüm oranları, hastanede kalış süreleri, revaskülarizasyon yapılıp yapılmadığı, uygulanan perkutan girişimlerin zamanı, verilen medikal tedaviler, işlem sırasında koroner arter hastalığı açısından trombus yükünün karşılaştırılması, taburculuk sırasında yapılan ekokardiyografi de LVEF düzeyleri başlıca olmak üzere pandeminin hasta sayısı mortalite ve morbiditeyi nasıl etkilediği araştırılmıştır.

Bu çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ışığında pandemi gibi sağlık sistemini etkileyecek büyük evrensel sorunların varlığında, zamanında müdahele edilmediğinde; hastalarda ciddi sorunlara neden olabilecek AMI gibi önemli hastalıklara nasıl yaklaşılması gerektiğinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

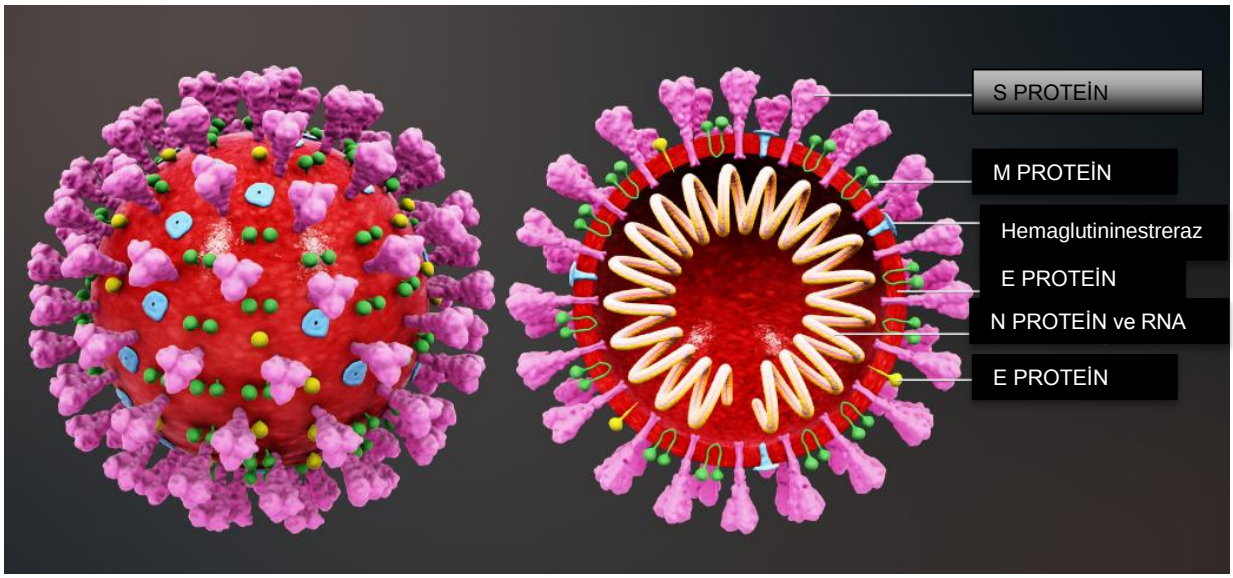
2. GENEL BİLGİLER

2.1 CORONAVIRIDAE

2.1.1. Yapısı

Coronaviridae familyası, pozitif polariteli tek zincirli RNA'ya sahip, insanda ve hayvanda enfeksiyona sebep olan nidovirüsler sınıfına ait zarflı virüstür. pleomorfik veya sferik şekilli olup çapları 80-120 nm arasında değişmektedir (9).

Koronavirüs (CoV) yapısında 4 protein içerir bunlar; Spike (S) proteini Zarf (E) proteini Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini. Bazi coronavirüslerde daha farklı yapıda proteinlere rastalanılsa da çoğu koronavirüs tam kapsamlı, infeksiyöz bir virion oluşturmak için bu dört proteine birden ihtiyaç duyar (10-12).



Şekil 1. Coronaviridea yapısı ve proteinleri

CoV virüsün transmembranının yapısında ki en küçük protein olma özelliğini gösteren hidrofobik E proteini,viüsün hastalık yapma patofizyolojisin de en büyük ve en önemli protein olduğu bilinmektedir (13). E proteinin virüs membranının içinde kalan

bölümü; oluşan virionların salınımını sağlamaktadır. Virus zarfında oldukça az bir kısmının yapısına katılırken esas olarak enfekte hücre içindeki bölünme sırasında oldukça fazla miktarda sentezlenmektedir (14).

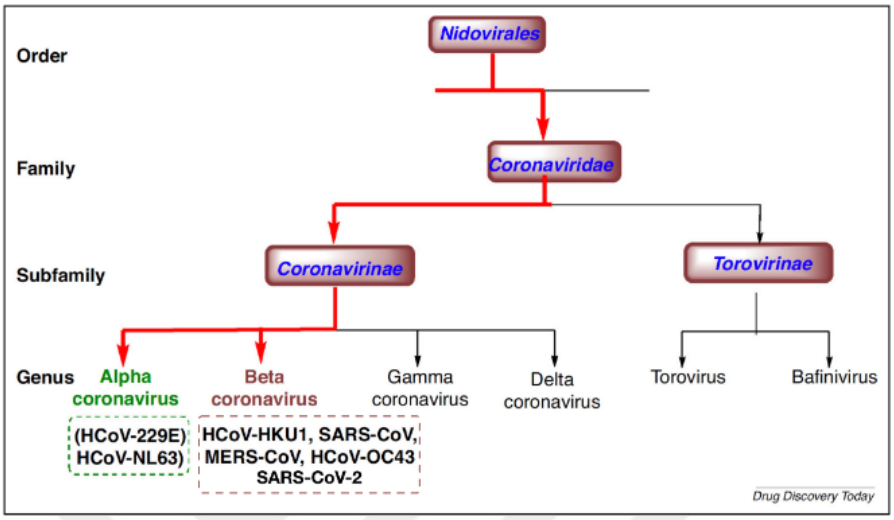
Ana protein nükleokapsidi oluşturan N proteindir ve bu protein yapısı CoV ailesinin tüm üyelerinde benzerdir. N proteini viral RNA'nın replikasyonunda rol aldığı gibi esas olarak konağın viral enfeksiyona hücresel yanıtında önemlidir (15, 16).

Yapılan çalışmalarda N proteininin viral RNA oluşumunda ve böylece genomun virionlara taşınmasında hayati rolü olduğunu anlaşılmış ve bunun yanında CoV ile enfekte bazı hastalarda viruse karşı gelişen antikorların bir kısmının N proteinine karşı antikorlar olduğu gösterilmiştir (17) Bu sebeple klinik tanıda ve geçmişte SARS hastalığına karşı geliştirilmesi planlanan aşı çalışmalarında da N proteininin yeri olabileceğini düşünülmüştür (13, 18)

Koronavirüs yapısından en fazla bulunan protein M proteinidir. Virüs yapısından ki esas görevi hücre zarlarında yeni viral partiküllerin oluşumunu sağlar. Ancak bunun yanı sıra füzyon sırasında konak hücrenin bazı proteinlerinin virüse zarar vermesine engel olarak viral zarftan uzak tutacak etkileşimler kurmakla görevlidir (19). M proteininin virüsün diğer proteinlerinde olduğu gibi hasta serumunda etkileşime girdiği tespit edilerek immün yanıtında rol aldığı düşünülmektedir (13).

S proteini glikoprotein yapıda bir protein olup coronavirüsün tipik taç yapısını oluşturan sivri yapıdaki görünümü yapar. İki alt birimden oluşur ve bunlar S1 ve S2 dir. Hasta tarafından oluşturulan nötralizan antikor salınımını S1 daha fazla olmak üzere indüklerler (20). Aynı zamanda virüsün hücrelere bağlanmasında ve membranların füzyonunda rol oynayarak yapışmayı sağlar (16, 21). Bir başka deyişle virusn hedef hücreyi enfekte edebilmesi için S proteinin hedef hücredeki membranlarda ki reseptörlerine tutunması gerekmektedir. Her bir CoV türü, birbirinden farklı bölgelerin reseptörlerine tutunabilmektedir. HCoV- NL63 ve SARS-CoV reseptör olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2)'yi kullanır başka bir coronavirus çeşidi olan MERS-CoV virüsü dipeptidil peptidaz -4 (DPP-4) ü reseptör olarak algılar ve DPP-4 e tutunur (9).

Coronaviridae ailesi genetik yapılarına göre 4 çeşidi ; Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Gammakoronavirüs ve Deltakoronavirüs olup bunlar içerisinde Alfa ve Beta coronavirüsleri insanları enfekte etmektedir (22)



Şekil 2. Coronaviridea ailesi ve çeşitleri(23)

2.1.2. Alt Sınıfları

Başlıca yarasa, kuş, domuz, fare, tavuk, inek sığır olmak üzere koronavirus tespit edildiğinden bu yana birçok hayvanı enfekte ettiği görülmüş olup bu konaklardan daha farklı hayvan türlerine ve aynı zamanda insanlara da bulaştığı anlaşılmıştır.

Günümüzde en son keşfedilen yeni tip koronavirüs, Novel koronavirüs olarak da adlandırılan koronavirüs ilk defa Çin'in Wuhan kentinde 26 Aralık 2019 tarihinde hastaneye başvuran 41 yaşındaki erkek hastada tespit edilmiştir.

Daha önceler de ise ; Suudi Arabistan da Eylül 2012 de atipik bir pnömoni kaynaklı akut solunum yetmezliği vakası literatüre geçmiştir ve alınan trakeal aspirat örneklerinde yeni bir koronavirüs türü olduğu bildirilmiştir (24). Eylül ayında ki bu farkındalık sonrasında Arap Yarımadası'nda retrospektif olarak hızla çalışmalar başlatılmış olup Nisan 2012'de birçok vakanın da bu yeni koronavirüs vakası ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (25).Virüsün çıkış noktasına da ithafen tespit edilen bu yeni türe "Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu koronavirüs (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus - MERS-CoV)" ismi koyulmuştur.

Arabistan da yapılan çalışmalara ışığında tek hörgüçlü deve türlerinin MERS-CoV için ara konak olduğu tespit edilmiştir (26). Suudi Arabistan'da Cidde kentinde MERS nedeni ile yatırılan hastanın , yatışı sonrasında hastalanan devesinden alınan nazal sürüntü örneklerinde MERS-CoV PCR pozitif saptanmış olup hastadan alınan nazal sürüntü örneklerinden tespit edilen pcr ile birebir aynı özellikte olduğu tespit edilmiştir (27). Yapılan başka bir çalışma da , Suudi Arabistan'ın farklı bölgelerinde bulunan 203 deveden alınan nazal sürüntü örneklerinden bakılan sonuçlarında 150 tanesinde MERS-CoV antikorları bulunmuştur (28).

Bu vakaların dünya genelinde büyük bir çoğunluğu Arap yarımadası ile ilişkilendirilmiş olunsa da buranın dışında Afrikanın geri kalanı ,Asya , Avrupa, Kuzey Amerika'da da MERS vakaları tespit edilmeye başlanmıştır. 2012 den 2015'e kadar zaman zaman insidansında artış ve azalışlar görülmüştür ancak salgın olarak tekrar Mayıs 2015'te Güney Kore'de tekrar baş göstermiştir. Güney Kore de tespit edilen ve salgını başlattığı düşünülen indeks vakanın yakın zamanda Birleşik Arap Emirlikleri ve Suudi Arabistan'a seyahat öyküsü olan bir hasta olduğu ilan edilmiştir (29).

MERS in en önemli özelliği vakaların çoğunda Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS'a göre daha ağır semptomlara neden olmasıdır. Ateş, öksürük ve nefes darlığı gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarının başta gelen semptomlarına neden olmakla birlikte ishal, bulantı kusma da hastalarda izlenmektedir. Hastalık, mortalitesini en çok seyri sırasında respiratuar distres sendromu ve multiorgan yetmezliğine neden olarak yapmaktadır (30). Diğer tüm koronavirüsler gibi MERS-CoV da aerosol- damlacık yolu ile kontamine etmektedir. 2020'nin başlarına kadar tespit edilen 2500'ü aşkın MERS vakasın da mortalite oranı SARS a göre oldukça yüksek olup bu oran %35-40 civarında tespit edilmiştir (31).

Çin'in Guangdong kentinde 2002 yılı kasım ayında ölümcül bir atipik pnömoni etkeni tespit edilmiştir. 3 ay gibi kısa bir sürede bu bölge ve etrafında 792 vaka tespit edilmiş ve hastalığın kısa sürede başlıca Hong Kong ,Singapur, Vietnam'a ; sonrasında ise diğer kıtalara yayılarak Avrupa ve Amerika'ya yayıldığı bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunluğu (yaklaşık olarak %85 'i) Hong Kong'da görülmüş olup, Guangdong ' dan seyahat eden birisinin bu bölgedeki indeks vaka olduğu bildirilmiştir (32, 33). Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından Mart 2003'te tespit edilen bu yeni hastalığa "Şiddetli

Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS)" adını vermişlerdir. İnsanlara bulaşın ön planda et satışı yapan restoranlar başta olmak üzere vahşi hayvanlardan ve hayvan pazarlarından olduğu düşünülmüştür. Misk kedisi (Paguma larvata) adı verilen bir memeli türünde SARS-CoV ile yüksek oranda yapısal benzerlik gösteren bir virüs hayvan pazarlarından alınan örnekler sonucu tespit edilmiştir (31). Yapılan çalışmalarda özellikle yarasaların çoğu enfeksiyon etkeni için rezervuar görevi görmesi nedeni ile SARS-CoV için de bir ara konak olabileceği düşünülmüştür.

SARS-CoV virüsü hayvandan insana geçebilmekle beraber başlıca bulaş yolu insandan insana aereosol-damlacık yolu ile olmaktadır. Bulaş gerçekleştikten sonra virüsün inkübasyon süresi ortalama 4- 6 gün olup sebep olduğu başlıca semptomlar başlıca ateş, titreme, halsizlik, miyalji başağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri nefes darlığı, öksürük ileri vakalarda solunum sıkıntısı olmakla birlikte bazı hastalara ishal gibi gastrointestinal sistem bulguarına neden olmaktadır. Sebep olduğu şikayetler gribe çok benzemekte olup bu da ayırt edilmesini iyice zorlaştırmaktadır. SARS hastalığının 2003 yılının sonlarına doğru 8000'i aşkın hastayı enfekte ettiği ve bu hastaların 700'den çoğunun ölümle sonuçlandığı ve genel ölüm oranının MERS'e göre daha az olup bu oran ortalama %9 olduğu tespit edilmiştir (31).

Çin'de yapılan çalışmalar ışığında, rhinolopus türlerinden tespit edilen iki ayrı koronavirüs türünün yarasalarda ve misk kedilerinde tespit edilen türlerinde ACE -2 reseptörünü kullanarak hücre içine girdiği tespit edilmiş olup, bu SARS-CoV virüsü ile birebir benzer olmakla birlikte bunun dışında yarasa türleri içerisin de özellikle Rhinolopus türü yarasalarda saptanan "bat SARS-like koronavirüs" türleri ile SARS-CoV genomu yaklaşık olarak %92 gibi büyük bir oran da benzerlik olduğu tespit edilmiştir (34-36)

Literatüre baktığımız da MERS ve SARS dan daha önce coronavirüsün tarihte ilk kez 1937 yılında tavuklarda saptanmış ve hasta tavuklarda infeksiyöz bronşitis (IBV) yaptığı Beaudette ve Hudson tarafından literatüre geçirilmiştir (37). COV'un insanda tespiti ilk kez 1965 yılında Tyrrell ve Bynoe tarafından olmuştur. Burun akıntısı, öksürük gibi üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan hastalardan alınan nazal sürüntüler organ kültürlerine ekilmiş ve adına B814 dedikleri bir virüs saptamışlardır.

İnsan solunum yolunun bilinen virüsleriyle ile hiçbir benzerlik göstermeyen, daha önceden tespit edilen diğer en sık görülen etkenlerin aksine eter ile inaktive edilebilen bir virus bulduklarını literatüre geçmişlerdir (38). Tespit edilen bu B814 adını verdikleri virüsün daha önceden tespit edilen IBV virüsü ile aynı özellikleri taşıdığını görmüşler ve bu benzerliğin aynı zamanda daha sonraki yıllarda üst solunum yolu etkeni olarak bilinen HcoV 229E adı verilen virüsle de aynı olduğu tespit edilmiştir (39).

HCoV-229E ve HCoV-OC43 türleri 2000'li yılların başına kadar insanda üst solunum yolu enfeksiyonu yaptığı bilinmekteydi. Bu virüslere takip eden yıllarda HCoV- NL63 ve HCoV-HKU1 türlerinin de keşfide eklenerek insanda basit gribal semptomlar ile giden, hafif-orta üst solunum yolu enfeksiyonuna sebep olan 4 koronavirüs türü kabul görmüştür. Ancak 2002'de SARS-CoV ve 2012'de MERS-CoV türlerinin ortaya çıkması ile bu sayı giderek artmıştır (9). Daha önceden tespit edilen CoV çeşitlerinin hafif-orta enfeksiyonlara neden olmasının aksine betakoronavirüs grubuna ait olan SARS-CoV ve MERS-CoV, şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonu etkenleri olarak saptanmışlardır.Tespit edilmelerinden kısa bir süre sonra salgınlara ve ölümlere sebep olmuşlardır (40).

2.1.3. NOVEL KORONAVİRÜS

Dünya Sağlık Örgütü'ne 2019 yılının sonlarına doğru Wuhan kentinin sağlık komitesi tarafından sebebi bilinmeyen birçok pnömoni vakası olduğu iletilmiştir. Söz konusu vakalardan daha sonradan indeks vaka olarak ilan edilen ilk vakanın; 26 Aralık 2019'da hastaneye gelen 41 yaşındaki erkek hastanın 6 gündür devam eden yüksek ateşi, göğüste baskı hissi, kuru öksürük ve halsizlik şikayetleri olduğu ve etken saptanamaması üzerine yapılan araştırmalarda, hastanın yerel bir et ve deniz ürünleri marketinde görevli olduğu , aynı ortamda bazı yabani hayvanların satışının da yapıldığı ve hastanın temasta bulunduğu tespit edilmiştir (41).

Yapılan tetkikler ve genetik analizler sonucu, DSÖ 7 Ocak 2020 tarihinde Çin Wuhan kentinde yeni bir koronavirüs türü (novel koronavirüs, 2019-nCoV) ortaya çıktığını ilan etmiştir.

Novel koronavirüsün ortaya çıkması üzerine yapılan genetik çalışmalarda bu türün önceki tanımlanan türlerden ne kadar farklı bir tür olup olmadığı ve özellikle de

daha önceden tespit edilen türlerin belirli mutasyonları sonrasında oluşup oluşmadığına bakılmıştır. Chan ve arkadaşlarının yaptığı genetik araştırmalar da novel koronavirüs genomunun bat SARS-like CoV ile %89, SARS-CoV ile %82 oranında nükleotid benzerliği taşıdığı görülmüştür (42). Diğer çalışmalar ışığında ise en son tespit edilen bu yeni patojenin S protein gen analizine göre aminoasit diziliminin daha önceden yarasalarda saptanan CoV türleri ile %82.3 ve SARS-CoV ile %77.2 oranında aynı olduğu saptanmıştır (41).

İnsandan insana bulaşta rol oynadığı düşünülen novel koronavirüsün S proteinin insan hücre zarındaki ACE-2 reseptörüne bağlanmasının virüsün bu reseptöre yüksek afinitesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (43). Aynı zaman da bir diğer benzerlik yine S proteininin N-terminalin de ki aminoasit diziliminin,şu ana kadar tespit edilen insan koronavirüslerinden en çok SARS-CoV ile benzerlik gösterdiği bulunmuştur (41). Bu sebeple bu virüse SARS-CoV-2 adı koyulmuştur.

2.1.3.1. Epidemiyoloji

Aralık 2019 da SARS-Cov-2'nin Çin'de ortaya çıkmasından sonra hızla dünyaya yayılmıştır. Dünyada kıtalar içerisinde antarktika hariç tüm kıtalarda vakalar bildirilmiştir. DSÖ tarafından ise Şubat 2020 tarihi itibariyle COVID-19; Koronavirüs hastalığı 2019 adı verilmiştir.

Amerika ve Avrupa ülkelerinde ilk vakalar DSÖ verilerine bakıldığında Ocak 2020 tarihinde görülmeye başlanmıştır. Sonrasında ise Şubat 2020 tarihi itibariyle İtalya, İngiltere, İspanya, Brezilya, ve İran başta olmak üzere birçok ülke ve kıtada salgın baş göstermiştir. DSÖ tarafından pandemi ilanı 10 Mart 2020 tarihinde olurken Türkiye'de de Sağlık bakanlığı tarafından eş zamanlı olarak ilk vaka ilan edilmiştir 1 Kasım 2020 tarihine kadar geçen süre de ülkemizdeki kesin tanı 389.256 iken ölüm 10.722 olarak ilan edilmiştir.DSÖ verilerine göre ise aynı zaman aralığında dünyada kesin tanı 49.382.879 iken ölüm sayısı 1.243.789 ilan edilmiştir (44).

Hastalığın demografik özellikleri açısından Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden ortalama 44.500 doğrulanmış COVID-19 hastası içeren bir raporda, hastaların çok büyük çoğunluğu % 87'si 30 ila 79 yaşları arasındaydı (45).

Amerika birleşik devletlerinden Johns Hopkins Üniversitesi araştırmalarına göre, 24 Nisan 2020 tarihinde küresel mortalite oranı % 7.0 idi (190.872 / 2.709.483) . Ancak mortalite rakamlarına bölgesel olarak bakıldığında oldukça farklı olduğu görülmektedir (46). Bu durum aynı kıta da yer alan ülkeler de bile oldukça heterojen seyretmekte olup buna en güzel örnek olarak; COVID-19 mortalitesi Almanya'da % 0.2 iken İtalya'da % 7.7'ler olarak kayda geçmiştir (46).

Pandeminin başların da Wuhan'da yapılan epidemiyolojik incelemeler ışığında , indeks vakanın canlı hayvan satan pazarda çalıştığı ve bu pandeminin başlangıcına neden olduğu farkedilmiştir (44). Sonrasında ise COVID-19'un insanlar arası bulaşın temelde hastalar veya inkübasyon sürecindeki asemptomatik taşıyıcılarla yakın temasta bulunan başta aile üyeleri olmak üzere arkadaşlar arasında gerçekleştiği düşünülmektedir (47). Çin'de yapılan 191 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 56 (18 -87 yaş) olarak tedpit edildi (48). Yetişkinlerin aksine çocuklarda semptomatik olarak COVID-19 enfeksiyonunun nispeten nadir olduğu tespit edilmiş olup, semptomatik ve ağır vakalar ise oldukça az izlenmektedir (36).

COVID-19 virüsü ile karşı karşıya kalan bir kişinin enfekte olma riski, maruziyetin nasıl olduğuna ve ne kadar sürdüğüne , bulaşı en aza indirmek için uygulanması gereken önleyici tedbirlerin ne kadar uygulandığına, olası hasta kişinin bireysel faktörlerine ve aynı zamanda enfekte kişinin solunum salgılarındaki virüs miktarı göre değiştiği bilinmektedir.Bulaş bu sebeple en çok hane halkı temasları sırasında, sağlık merkezlerinde ise kişisel koruyucu ekipman yetersiz kullanıldığında olmaktadır. Vaka kümeleri en çok bireysel temasın olduğu aile, iş ve sosyal toplantılar gibi yakın ilişkilerin olduğu durumların sonrasında görülmüştür (42) .

Toplumsal ve çevresel kontaminasyon ise başlıca havayolundan damlacık şeklinde olmak üzere fekal yolla da olduğu bilinmektedir. Bu sebeple çevre, olası bir bulaşma çeşidir (41).

2.1.3.2. Bulaş Yolları

COVID-19' hastalığı indeks vakası hayvan pazarında çalışan hastadan, hayvanlar üzerinden insana bulaştığı tespit edilmiş olsa da insandan insana bulaş en çok hasta bireyde veya inkubasyon süresindeki asempotomatik bireylere yakın temas ve aerosol-damlacık yoluyla bulaştığı düşünülmektedir (49).

Çalışmalar sonucunda virüsün inkubasyon süresi 5.2 gün olarak tespit edilmiştir (50). Özellikle en yüksek etrafa bulaştırıcılığın çoğu hastada semptomların ortaya çıkmasıyla olduğu yani asemptomatik bireylerin semptomatik olanlara nazaran daha az bulaştırıcı olduğu düşünülmektir .Üst solunum yollarından alınan örneklerdeki viral yükün özellikle enfeksiyonun erken dönemlerinde ilerleyen dönemlere kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır (33, 51).Her ne kadar bulaştırıcılığın semptomatik bireylerde daha fazla olduğu düşünülse de asemptomatik hasta gruplarında da bulaştırıcılığın olduğu düşünülmektedir.

Enfekte bir hastanın etrafına virüsü ne kadar süre yaydığı ile ilgili kesin bir bilgi yoktur ve yapılan çalışmalarda bu konuda farklılıklar bulunmaktadır .Çin Wuhan Kentinde yapılan bir çalışmada 191 hastada , ortalama olarak virüsü etrafa yayma süresinin 20 gün ve iyileşen hastalardan en uzun süre virüsün etrafa yayılımının 37 güne kadar sürdüğü bildirilmiştir (48).

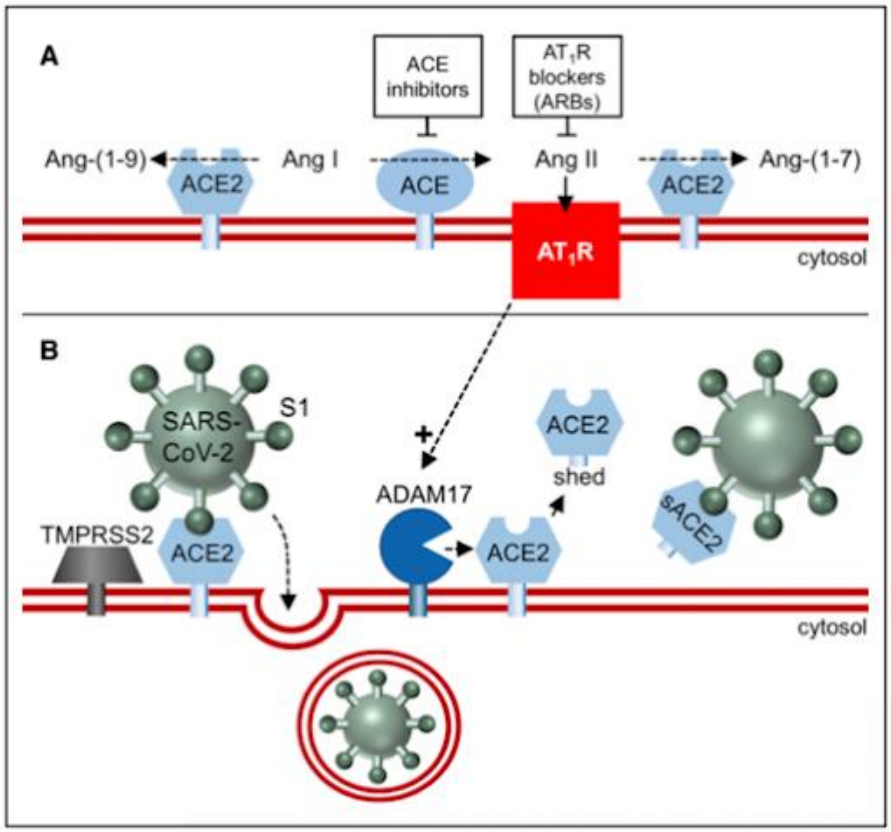
Yapılan bazı Çalışmalar ışığın da viral partiküllerinin havada 3 saate kadar kalmasını sağladığı tespit edildiği gibi yapılan başka çalışmalarda ise hastaların etrafından bakılan havada viral partiküllere rastlanmamıştır (52-54). İntraüterin vertikal bulaş açısından yapılan tetkiklerde anneden bebeğe hamilelik esnasında geçiş saptanamamıştır (55). Fekal bulaş ise hala kesinleşememiş olmakla birlikte yapılan bazı çalışmalarda dışkı örneklerinde canlı virüs tespit edilememişken özellikle semptom olarak da ishal şikayeti olan hastaların bakılan dışkı örneklerinde COVID-19 izole edilebilmiştir (56, 57).

2.1.3.3. Patofizyoloji

COVID-19 hastalığının patofizyolojisi henüz tam anlamıyla anlaşılabilmiş değildir ancak kabul gören en önemli mekanizma ACE-2 reseptörlerine virüsün tutunması ile gerçekleştiği düşünülmektedir.

ACE-2 enzimi; vaskuler endotel ve akciğerlerin tip 2 alveolar hüvre membranların da bulunan vücutta kan basıncından düşme vasodilatasyon ve inflamasyonda azalmaya neden olan Anjiotensin 1 oluşumuna neden olan bir enzimdir. Bu enzim vücut kan basıncı sisteminde çok önemli bir görevi üstelenen Renin-Anjiotensin sisteminin (RAS) bir bileşenidir. ACE-2 vücuttaki görevini Anjiotensin 2 (Ang-2)'yi Ang 1-7e dönüştürürerek yapar. ACE-2 enzimi kendisi ile zıt görevi yapan ACE ile birlikte vücutta RAS dengesini korur. ACE hormonu vücutta inflamasyonu uyararak vazokontrüksiyon, bronkokonstrüksiyon ve fibrozise neden olup akciğerlerde Akut Respiratuar Distress Sendromu'na neden olurken ACE-2'de ise tam tersi etkiler görülmektedir. COVID-19 patogenezinde bu dengenin bozulmasının başlıca rol aldığı düşünülmektedir (58, 59).

COVID-19 virüsü zarında bulunan ve virüsün dikenli görünümü sağlayan S proteini ile hasya hücre yüzeyindeki ACE-2 reseptörüne tutunarak hasta hücrenin transmembranında ki serin proteaz-2'yi aktive etmesi sonucunda viral zarfı hücre membranı arasında füzyon gelişir ve böyece virüs hücre içine girmiş olur. Füzyon sonrasın da hasta bireyin ACE-2 sisteminin baskılanarak hastalığın başlatıldığı düşünülmektedir (60, 61). Akciğer yetmezliğinin şiddetlenmesinde COVID-19 ile enfekte farelerle yapılan bir çalışma ışığında azalan ACE-2 seviyesinin rol oynadığı tespit edilmiştir (32). Azalan ACE-2 nedeni ile hasta bireylerde Ang-2'nin fazla miktarda olması ve sonucunda eskiye nazaran AT-1 reseptörüne fazlaca bağlanmasının ARDS'ye gidişi progrese ettiği görülmüş; hatta hasta farelerin AT-1 reseptör blokerleri verilmesi ile ARDS gelişmesini yavaşlatabileceği düşünülmüştür (62).

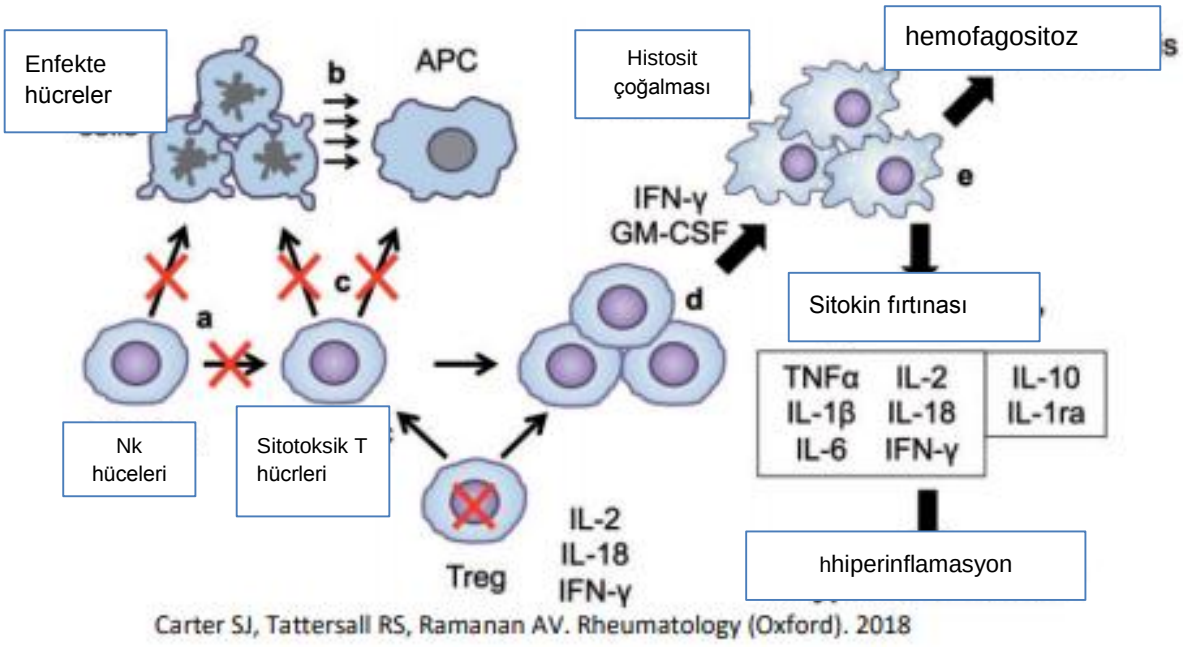


Şekil 3. Coronavirüs Patogenezi (63)

Daha önceden salgınlara neden olan SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarının erken dönemlerinde, virüsün hasta hücreye penetrasyonu sonrası gecikmiş IFN yanıtı ortaya çıktığı görülmüştür. Bu durum sebebi ile hasta konağın tam kapsamlı olarak viruse immün yanıt oluşturamadığı görülmüştür (64). Bunun yanı sıra, MERS hastalarında gösterilmiş çalışmalar ışığında hastaların akciğer hücrelerinde çok fazla sayıda nötrofil ve monosite rastlanmış ve akciğer hasarında bu hücrelerin de rol aldığı düşünülmüştür (65, 66).

Benzer bir mekanizmanın yeni koronavirüs hastalığında da olduğu ve yapılan çalışmalar doğrultusunda şiddetli vakalarda ARDS ‘ye ilerleme açısından “sitokin fırtınası” nın da rol oynadığı düşünülmektedir (67). Hasta bireylerde virüsün hücreye girmesinin ardından zayıf interferon (IFN) yanıtı ortaya çıkar ve sonrasında proinflamatuar sitokinler salınarak T lenfositler aktive olur. Bazı bireylerde virüsün yaptığı hasara hasta vücudunun verdiği bu immün yanıt çok şiddetli olabilir. Virüse karşı çok fazla miktarda proinflamatuar sitokin ve kemokin oluşumu sonrası makrofaj ve nötrofiller aktive olur ve bu hücreler hızla akciğer dokusuna gider. Bu duruma

sitokin fırtınası denmektedir(68, 69). Sitokin fırtınasının bir sonucu olarak vücutta salınan yüksek miktarda sitokin akciğer epitelyal ve vaskuler endotelyal hücrelerinde apoptozis yaparak pulmoner mikrovasküler yatakta bu ölü hücrelerin birikmesine,vaskuler hasarlanmaya ve vasküler kaçağa neden olmaktadır. Böylece alveolar ödem, hipoksi sonrasında ARDS kliniği oluşur (70, 71).



Şekil 4. Sitokin Fırtınası

Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 ile enfekte hastalarda ve şiddetli hastalık geçiren hastalarda servisde takip edilen hastalara kıyasla alınan kan örneklerinde makrofaj kemotaktik faktör (MCP), granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF), IFN-gama, IL-1, IL-7, IL-8, IL-10 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa) düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (67, 72)

2.1.3.4 Klinik Seyir

COVID-19, geniş spektrumlu kliniğe neden olmaktadır enfekte hastaların bazısında asemptomatik taşıyıcılığa neden olurken bazı hastalarda daha ağır seyrederek akut solunum yetmezliğine yol açmaktadır. COVID-19 hastalığı şiddeti asemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak 4 gruba ayrılabilir (45).

Hastalığın mortalitesinde en önemli faktör yaş olup ileri yaşta hızla artmaktadır. Türkiye'de mortalite oranı birçok Avrupa ülkesine ve Amerikaya kıyasla oldukça düşük olup Eylül 2020 itibariyle Sağlık Bakanlığı tarafından %2.4 olarak yayınlamıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada, özellikle 80 yaş ve üzerinde mortalitenin 3 kata yakın arttığı belirlenmiştir (45). İtalya'da ise hastalığın mortalite ile sonuçlandığı vakaların %83'ü 70 yaş üzerindeki vakalar olduğu bildirilmiştir (73). Kore'de yapılan çalışmalar da hastalığın tüm hastalardaki mortalitesi %0.9 saptanmakla birlikte bu oran 80 yaş üzerindeki hastalarda oldukça fazladır(%9.3) (74).

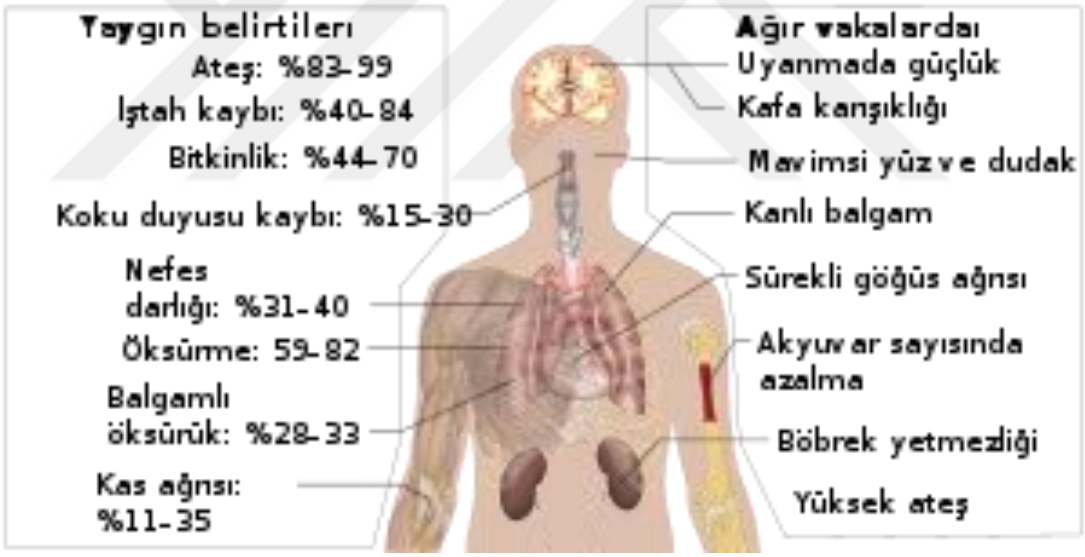
Hastalığın seyri ile ilgili bir dizi çalışma mevcut olup bazı hasta gruplarında ve bazı risk faktörleri eşlik ediyorsa daha kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir. Özellikle diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalıkları, eşlik eden malignite varlığı ve sigara içiciliği varlığında COVID- 19 bulaşma riskinin ve bulaştıktan sonra mortalitesinim populasyonun diğer bireylerine göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (48, 75). İtalya'da ki bir çalışmada , hastalığın mortal seyrettiği 355 hasta içinden sadece 3 tanesinin tespit edilmiş eşlik eden başka bir hastalığın olmadığı saptanmıştır (76). Tablo-1 de hastalığın şiddetli, yoğun bakım takibi gerektiren ve mortal seyretmesi ile ilişkili olduğu saptanan Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (The United States Centers for Disease Control and Prevention – CDC) tarafından yayınlanan komorbid hastalıklar belirtimiştir.

Bilinen risk faktörleri	**Olası risk faktörleri**
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Hipertansiyon
Kronik böbrek yetmezliği	Astım (orta-ağır şiddetli)
Organ transplantasyonu	Karaciğer hastalıkları
Obezite (beden kitle indeksi >30)	Kistik fibrozis
Ciddi kardiyovasküler hastalık • • Kalp yetmezliği • • Koroner arter hastalığı • • Kardiyomiyopatiler	Sigara kullanımı
Tip 2 Diyabet	Tip 1 diyabet
Orak hücreli anemi	Talasemi
İmmünsupresan ilaç kullanımı	Vitamin D eksikliği

Tablo 1. COVID-19 hastalığında ağır klinik ve mortalite ile ilişkili risk faktörleri(22)

Demografik olarak yaş dışında cinsiyetin de hastalık seyrini etkileyen ve çokça üstünde durulan başka bir durum olduğu belirtilmiştir. Her ne kadar toplam vaka sayısı açısından her iki cinsiyette eşit izlense de özellikle yoğun bakım ihtiyacının veya mortalite oranının erkeklerde daha fazla olduğu örneğin İtalya ve Fransa'da yoğun bakımda takip edilen hastaların sırasıyla erkeklerde kadınlara göre 4 ve 3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (77). Bu durum sadece kötü klinik seyre değil İsviçre ve Almanya'da yapılan çalışmalara göre 60 yaş üzerinde erkeklerde hastalığın sıklığının da daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Çin'de yapılan çalışmada da aynı şekilde 43 hastada hafif ve orta seyirli COVID-19 vakalarında kadınlarda daha fazla izlenmiş olsa da yoğun bakım hastalarında erkekler daha çoğunluktadır. Yine aynı çalışmada mortalite ile sonuçlanan 37 vakada erkeklerin %70.3'ü iken kadınların %29.7'i olarak tespit edilmiştir (78).



Şekil 5. Coronavirüs semptomları

Hastalığın semptomları oldukça geniş bir yelpazeye sahip olup bunlar basit bir üst solunum yolu enfeksiyonunda görülen öksürük halsizlikten başlayıp çok daha ağır tablolarda hipoksik pnomoniye kadar olmaktadır. En sık görülen bulgular balgam çıkarmadan kuru öksürük, halsizlik, ateş ve miyaljidir. Daha ağır vakalarda göğüste ağırlık, sıkışma hissi ve dispne de olmaktadır. 370 bine yakın hasta grubunun olduğu

Amerika'da yapılan bir çalışmada hastalarda başlıca bulguların sıklık sırasına göre öksürük, ateş ve miyalji olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla %50, %43, %36) (78).

Ancak hastalarda bu semptomların dışında akla çok gelmeyen başka bulgular da görüldüğü tespit edilmiştir. Bu atipik semptomların başında koku ve tat duyusunda kayıp gelmektedir (77). Avrupa'daki çalışmalar ışığında hafif ve orta semptomları olan hastalarda koku ve tat bozukluğuna sahip olanların sayısı %34-87 arasında değişmektedir (79). İtalya'da 202 hastanın katıldığı bir çalışmada ise hastaların %64'ünde koku ve tat almada bozukluk şikayeti mevcut olup, %3'ünde ise hastalara sadece bu semptom ile hastaneye başvurmuşlardır (80).

Atipik prezentasyonla gelen bir diğer COVID-19 hasta grubunda hastaların şikayetleri gastrointestinal sistem bulguları olup bunlar başlıca bulantı, kusma ve bazı hastalarda hatta ishal ile başvurularda tespit edilmiştir (81, 82). 59 tanılı Covid hastasının katıldığı Hong Kong'da merkezli bir çalışma da hastaların dörtte birinden fazlasında gastrointestinal şikayetler mevcut olup hastaların %15.3'ünün gaitasından alınan dışkı örneklerinde viral RNA izole edilmiştir (83). Her ne kadar COVID-19 semptomları nedeni ile akciğer hastalığı olarak düşünülmüş olsa da bir diğer akciğer dışı semptom konjonktivittir.Tedaviye dirençli konjoktivit nedeni ile İtalya'da bir hastadan alınan oküler sıvıdan yapılan örnekleme de COVID-19 viral RNA izole edilmiş ve bu viral yük her gün progresif olarak azalmış ve 3 hafta sonrasında tamamen sıfırlanmıştır (84).

Hafif semptomlar klasik üst solunum yolu gribal enfeksiyonlarına benzese de daha şiddetli vakalardaki şikayetler daha farklıdır. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların çoğu ileri yaş ve eşlik eden hastalıklara sahip olan hastalarda görülmektedir. COVID-19 enfeksiyonu daha ağır giden hastalar incelendiğinde en sık karşılaşılan komorbiditeler diyaetes mellitus ve hipertansiyondur (47, 85). Yoğun bakımda takip edilen kritik durumdaki hastalar da sıklıkla hipoksemik solunum yetmezliği (hiperkapnininde eşlik ettiği durumların izlendiği vakalarda mevcuttur) ve bunun sonrasında ARDS (%60) gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda hastaların %30 unda septik şok %10-30 unda akut renal böbrek yetmezliği geliştiği tespit edilmiştir (86). Çin'deki bir çalışmada 2087 tane kritik durumdaki hastaların nerdeyse yarıya yakınında hastalık mortal seyretmiştir. Daha

az sayıda hastanın katıldığı başka bir çalışmada ise yapay solunum cihazına bağlanan hastaların %97'sinde ölüm gerçekleşmiştir (87).

Sağlık bakanlığı tarafından yayınlanan Türk Halk Sağlığı COVID-19 hastalığı yoğun bakım yatış endikasyonları belirlenmiş olup bu kriterler şu şekildedir (87) :

• Solunum sayısı dakika da 30 ve üzerinde ise
• Ciddi nefes darlığı ve solunum iş yükü artışı
• Oda havasında alınan arteriyel kan gazında SpO2 < %90 veya pO2 <70 mmHg oda havasında
• Nazal kanül ile verilen oksijen miktarı dakika da 5lt ve üzerinde ise
• Alınan arter kan gazında Laktat > 2 mmol/litre
• Hipotansiyon varlığı (Sistolik KB< 90 mmHg veya hastanın önceki normal değerine göre >40 mmHg düşüş, ortalama arteryel KB <65 mmHg
• Ciltte cutis marmaratus gibi hipoperfüzyon bulguları
• Organ hipoperfüzyonuna bağlı disfonksiyon bulguları (bilinç bozukluğ, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde artma, trombos sayısında azalma, troponinde yükselme, aritmi)

2.1.3.5. Laboratuvar Bulguları

Laboratuar tetkikleri COVID-19 tanısında yardımcı olduğu gibi aynı zaman-da bazı parametrelerin hastalığınseyrinde özellikle mortalitesi ve kötü prognozla ilişkisi hakkında da bilgi vermektedir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda mortalite ile ilişkisi en yüksek düzeyde bulunan parametre lenfosit sayısıdır. Hastaların çoğunda lökosit sayısından bağımsız olarak lenfosit sayısında düşme lenfopeni izlenmiştir (88). İlerleyen çalışmalarda lenfopenin kötü prognostik değer olduğu da bildirilmiştir (89). Lenfopeninin altında yatan mekanizmalardan birisinin COVID-19 virüsüne karşı vücudun oluşturduğu fazlaca miktarda salınan anti-inflamatuar sitokinlerin lenfosit hücrelerinde apoptoza neden olarak sayısını azaltmasıdır (90, 91). 138 hastanın katılımıyla gerçekleştirilen Çin-Wuhan'da yapılan bir çalışmada retrospektif olarak hastaların değerleri incelenmiş olup enfekte olan biriylerde en göze çarpan laboratuar bulgusunun lenfopeni olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak tüm hastalar incelendiğinde

ortalama lenfosit sayısı 600-1100 (median 800) iken yoğun bakımda takip edilen kritik vakalarda bu sayının çok daha az olduğu tespit edilmiştir. Hastalığın mortal seyrettiği vakalarda ölümle sonuçlanan güne kadar hastaların lenfopenilerinin daha da arttığı tespit edilmiştir (85).

COVID-19 ile enfekte olan bireylerin akciğerlerine yüksek oranda nötrofillerin göç etmesi ve bu sebeple kanda dolaşan nötrofil sayısının yükselmesi ve lenfopeninin bu hastalarda bu kadar derin olması nedeni ile başka önemli bir parametre olan NLR "nötrofil-lenfosit oranı (neutrophil-lymphocyte ratio – NLR) gündeme gelmiştir (92). Bazı çalışmalarda NLR için cut-off sınırı 3 iken başka çalışmalarda cut-off değerleri daha farklı olarak alınmasına rağmen bu konudaki tüm çalışmaların ortak görüşü NLR değerinde yüksek olmasının mortaliteyi arttırdığı ve kötü prognozun göstergesi olduğu düşünülmüştür. Yapılan bir çalışma da 188 hastanın tam kan sayımına ait laboratuar değerleri retrospektif olarak incelenmiş bu çalışmada hastaların birinci, ikinci, beşinci günlerinde bakılan tam kan sayımın da ki NLR cut-off değerleri ayrı ayrı belirtimiş olup, bu değerlere göre ilk günkü kandaki cut-off değerin üstü entübasyon ihtiyacı için belirleyici olarak değerlendirilmişken ikinci ve beşinci günlerdeki cut-off değerin üstü prognoz ve mortalite açısından bağımsız belirleyiciler olarak tespit edilmiştir (93).

Laboratuar parametrelerinden başka diğer parametreler ise C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonindir. Ön planda CRP olmak üzere ikisinin de yüksek değerleri hastalığın ağırlığı ile korele olduğu ve kötü prognozu işaret ettikleri tespit edilmiştir. 140 hastanın katıldığı Çin'de yapılan başka bir çalışmada, hastaneye başvuran hastaların ilk geliş kan değerlerinde hastaların %65'inde CRP yüksek ve %5.7'sinde ise prokalsitonin yüksek tespit edilmiş olup her ikisinin de düzeyleri hastalığın ağır seyrettiği hastalarda daha yükselmiştir (94). CRP düzeyi başka bir başka çalışmada yoğun bakıma yatma, kötü prognoz, hastalığın ağır seyretmesi ile ilişkili olduğu saptanmış olsa da mortalite ile ilişkisi yok olarak bulunmuştur (95). Ancak diğer taraftan özellikle prokalsitoninin yükselmesinin kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğunu;fakat yoğun bakıma yatış ile ilişkili olmadığını tespit edilmiştir (48, 96).

COVID-19 virus enfeksiyonun vücutta yarattığı hastalık sürecinin başka bir patofizyolojik mekanizmasının hiperkoagülabilite olduğu anlaşılmıştır (97). Mortalite ve prognozun kötülüğü ile ilişkilendirilen başka bir parametre D-dimer düzeyidir (98).

Toplamda 5350 hastanın dahil edildiği 25 çalışmanın meta-analizinde , yüksek d-dimer düzeylerinin yoğun bakıma yatma ile ilişkili bulunamasa da yüksek mortaliteyi işaret ettiği tespit edilmiştir (95). Yoğun bakıma yatış ile ilişkisinin daha güçlü olduğunu gösteren başka bir çalışmada, 138 hastadan 36 tanesi yoğun bakımda takip edilmiş olup bu hastaların d-dimer seviyeleri ortalama 414 mg/L iken serviste takip edilen geri kalan hastalarda ortalama d-dimer seviyeleri 166 mg/L saptanmıştır (85). COVİD -19 hastalarında hastalık seyrinde mortaliteden sorumlu olduğu düşünülen venöz tromboz ve pulmoner tromboemboli gelişme risklerinin d-dimer düzeyleri ile ilişkisi sayesinde öngörülebileceği düşünülmüştür. Yoğun bakımda takip edilen 184 COVID-19 hastasında standart tromboemboli profilaksisi uygulanmış ancak buna rağmen hastaların 25'inde pulmoner tromboemboli 2 hastada derin ven trombozu bir hastada katater ucunda tromboz izlenmiştir (99). Başka çalışmada ise yoğun bakımdaki 150 hastanın 64'ünde (%43) venöz tromboemboli gelişirken ve büyük çoğunluğunda pulmoner emboli saptanmıştır (97). Antikoagulan tedavi almasına rağmen trombus izlenen başka bir hasta grubu ise servis hastaları olup 71 hastanın katıldığı bir araştırmada vakaların antikoagule edilmelerine rağmen 15'inde (%21) venöz tromboz tespit edilmiştir (100).

COVID-19 hastalarında saptanan d-dimer yüksekliği dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) tablosu açısından endişe ettirmiş olsa da DIK de görülen fibrinojen eksikliği COVID-19 hastalarında izlenmiyor olup birçok koagülasyon testinde anormallik görülse de kritik durumdaki hastalarda fibrinojen düzeylerinde artış vardır. Bu sebeple DIK oluşumu pek beklenmemektedir (101, 102)

Ferritin pozitif akut faz reaktanı olup COVID-19 hastalarında yükseldiği tespit edilmiştir.Mortalite ile ilişkisini araştıran retrospektif olarak incelenen 10 ayrı çalışmada ferritin düzeyinin yükselmesinin kötü prognostik biyobelirteç olduğu;yoğun bakımlık olan ve hatta ölen hastalarda ise düzeylerinin daha da yüksek olduğu saptanmıştır (95).

2.1.3.6. Radyolojik Bulgular

COVID-19 pnömonisinde direkt X-ray grafinin tanısal değeri %30-60 arasında olup, bu oran tomografiye göre oldukça düşüktür (103). Direkt grafide patoloji saptanmamasına rağmen tomografide tutulum izlenen hastalar bulunmaktadır (104)

Tipik bulgular	Atipik bulgular
Buzlu cam opasitesi	Plevral sıvı
Konsolidasyon	Lenfadenopati
Kaldırım taşı	Perikardiyal sıvı
Hava bronkogramı	Kavitasyon
Hava yolu değişiklikleri, hava kisti	
Retiküler görünüm	
Nodüller (halo ve ters halo işareti ile birlikte)	

2.1.3.7. Tanı

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda COVID -19 tanısı için altın standart yöntem hasta biraylerin nasal ve oral kavitelerinden sürüntü yöntemi ile alınan örneklerde reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi kullanılarak viral RNA tespitiyle yapılmaktadır (105).

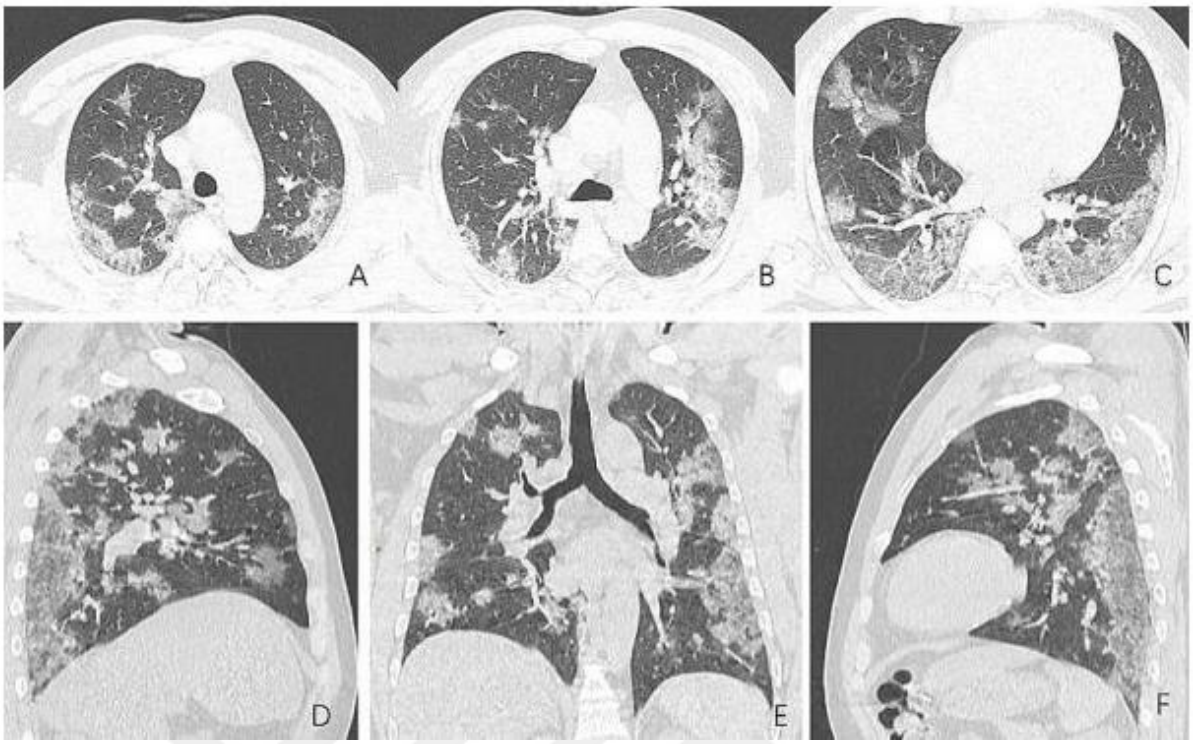
Covid pnömonisini düşündüren başlıca Toraks BT bulguları özellikle akciğer dokusunun periferinde ve bazallerinde unilateral de olmakla birlikte çoğunlukla bilateral konsolide alanlar veya buzlu cam dansiteleridir. Buzlu cam ve konsolidasyonlar bazı hastalarda birlikte izlenmektedir.

Aşağıda ki tablo da İngiliz Toraks Görüntüleme Cemiyeti (British Society of Thoracic Imaging) toraks BT bulgularına yönelik sınıflandırma yapılmış olup bu şu şekildedir (104)

Tanı	Tomografik patoloji
Tipik COVID-19 (%100 uyumlu)	• Periferik yerleşimli, alt loblarda yaygın, multipl, bilateral buzlu cam dansite artışları • Kaldırım taşı görünümü • Hava bronkogramları • Organize olmuş pnömoni ile uyumlu periferik konsolidasyonlar • Ters halo görünümü / perilobüler patern
Olası COVID-19 (%71-99 uyumlu)	• Periferik yerleşimli, alt loblarda yaygın bronkosentrik konsolidasyonlar • Sınırlı buzlu cam dansite görünümleri • Perilobüler patern
Şüpheli COVID-19 (<%70 uyumlu)	• Diğer üç grupla uyumlu olmayan hastalar • Radyolojik görünümü uyumlu olup başka bir tanısı olan hastalar (interstisyel akciğer hastalığı vb.)
Dışlanmış COVID-19	• Lober pnömoni • Kavitasyon • Lenfadenopati • Tomurcuklanmış ağaç görünümü • Plevral effüzyon • İleri pulmoner fibrozis

Şekil-6. Covid 19 da İngiliz toraks görüntülme cemiyetine göre Torask BT bulguları(104)

1014 hastanın katıldığı prospektif olarak yapılan Çin merkezli bir çalışmada 1014 BT nin Covid tanısında sensitivitesi %97 olarak tespit edilirken tanıda çokca kullanılan Covid PCR testlerinin sensitivitesi %60-70 oranında bulunmuştur (104). Tipik tutulum olarak kabul edilen tomografide bilateral multilober periferik yerleşimli buzlu cam görüntüsünün Covid tanısında İtalya da yapılan bir çalışma da sensitivitesinin %97 iken spesifisitesinin %56 olarak tespit edilmiştir (104).



Şekil 6. Covid -19 hastalarında örnek BT ve Xray görüntüleri(104)

2.1.3.8. Tedavi

COVID-19 tedavisi konusunda hala çalışmalar devam etmekte olup etkinliği hala ispatlanmış net bir tedavi bulunamamıştır ancak ülkemizde ve dünyada faydası olabileceği öngörülen bazı tedaviler öne sürülmüştür Bunlar başlıca; klorokin / hidroksiklorokin, favipiravir, lopinavir / ritonavir, remdesivir, kortikosteroidler, IL-6 reseptör antagonistleri, anakinra, intravenöz immünglobulin (IVIG), konvalesan plazmadır (87).

2.2. AKUT MİYOKARDİYAL ENFARKTÜS

2.2.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH) ateroskleortik plak oluşumunun epikardiyal arterlerde tıkayıcı veya tıkayıcı olmayarak birikmesi sonucu oluşur(111). Bu patolojik süreç yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç tedavisi veya invaziv girişim yöntemleriyle geriye döndürülebilir veya ilerlemesi önlenebilir. Bazı insanlarda oluşan bu hastalalık uzun

yıllar stabil kalabildiği gibi bazı insanlarda herhangi bir zamanda sıklıkla plak erozyonu veya rüptürü nedeni ile oluşan ateroembolik olaya bağlı olarak stabilitesi bozulup stabil olmayan hale gelebilir (110). Koroner arter hastalığı bu sebeple iki farklı şekilde; akut koroner sendrom (AKS) ve kronik koroner sendrom (KKS) olarak karşımıza çıkabilir (112).

2.2.2 Akut Koroner Sendromlar

Akut koroner sendrom (AKS); koroner kalp hastalığının, dakikalar veya saatler içinde biranda ortaya çıkması ile görülen klinik tablolarını içerir (113). Akut koroner sendromlar; koroner kan akımında ani azalma sonucunda gelişen miyokardiyal iskemi oluşmasıyla prezente olur (114). AKS günümüzde benzer patofizyolojisi olan ancak farklı farklı klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkan, kararsız anjina pektoris (USAP), ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ve ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) olmak üzere 3 farklı klinik tablo içerir (113). Başlıca EKG de bulgu ST yükselmesi olarak karşımıza çıkıyorsa bu klinik tabloya STEMI ,eğer ST yükselmesi yoksa laboratuar değerlerinde troponin yüksekliği olup olmamasına göre sınıflandırılmak üzere USAP veya NSTEMI olarak adlandırılır (115).

2.2.2.1. Akut Koroner Sendrom Epidemiyolojisi

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından TEKHARF çalışması adı ile 1990 yılından bu yana yürütülen araştırmanın 10 yıllık takibine göre, Türkiye'de yaklaşık 2 milyon kişide iskemik kalp hastalığı bulunduğu düşünülmektedir. Ülkemizde koroner arter hastalığının mortalitesi yıllık erkeklerde binde 5.1, kadınlarda ise mortalite yıllık binde 3.3'tür. Avrupa ülkelerine kıyasla bu sayılar çok yüksek olup,bu sayılar ülkemizi Avrupa ülkeleri arasında en ön sıralara oturtmaktadır. TEKHARF çalışması ve diğer resmi veriler ışığında, Türkiye de kalp damar hastalıkları tüm ölümlerin %45'ini oluşturmakta olup,bu ölümlerin kalp hastalıkları %36'sını, koroner kalp hastalıkları ise %32'sini oluşturmaktadır (116). Dünyada ise Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2000 yılında 12 milyondan fazla insan iskemik kalp hastalığına bağlı aterotrombozdan ölmüştür, 20 yıl sonra ise bu ölümlerin ikiye katlanması beklenmektedir. Akut koroner sendromlar oldukça heterojen bir grup olup bu farklılıklar klinik, iskemi derecesi, koroner anatomi ve prognoz ile oluşur. Her ne kadar son yıllarda gerek tanı koymada

gerek tedavi alanında çok büyük gelişmeler sağlanmış olsa da bu hastalarda hastane içi ölüm %8 sıklıkta görülürken, 6. ayda bu sıklık %30'a kadar yükselmektedir ki bu durum da konunun önemini daha da arttırmaktadır (117). Özellikle bu hastalık erişkin nüfusun aktif çağlarını yani orta yaş ve erken yaşlılık dönemlerini etkilediği için de ekonomonik olarak da önem arz etmektedir. Bu sebeple yüksek maliyetli tedavilerden ziyade bu hastalığı önlemek ve primer ve sekonder koruma yöntemlerine önem vermek gerekmektedir . Özellikle son 40 yılda tanı ve tedavide ciddi ilerlemeler sağlanmış olsa da gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Akut koroner hastaları göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuran hastaların % 15 ile 25'ini oluşturmaktadır (118, 119). Bu hastaların da üçte biri STEMI olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika'da akut miyokardiyal enfarktus her yıl bir milyon kişide görülmektedir (120). Avrupa ise yıllık 65 bin kişide akut koroner sendrom görülmekte olup sıklık 1/80-1/170 dir. Ülkemizde ise her yıl 65 bin kişi akut koroner sendroma bağlı ani kardiyak arrest nedeni ile hayatını kaybetmektedir.

2.2.2.2. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi

2.2.2.2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, tüm damarları etkileyebilen ancak çoğunlukla orta çaplı elastik arterlerin başlıca intimanın tabakasını tutan ve sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarında değişikliklere yol açan temellinde endotel disfonksiyonu yaparak, lipid birikimi ve inflamasyona neden olan fibroproliferatif-immünoinflamatuar kronik bir hastalıktır(110). Ateroskleroz arteriyel sistemik hastalıktır ve başlangıcı çocukluk çağında yağlı çizgilenme ile başlasa da klinik bulguları orta ve ileri yaşlarda görülmeye başlanır (121). Aterosklerozdan en çok arterlerin dallanma noktaları etkilenir ve özellikle; sol ana koroner arter, karotis arterler ve distal abdominal aort etkilenir (121).

2.2.2.2.2. Normal endotel yapısı ve fonksiyonları

Normal arter duvarında 3 tabaka bulunur ve bunlar, intima, medya ve adventisya tabakalarıdır. İntima tabakası tek sıra dizilmiş endotel hücrelerinden oluşur ve damarın

lümene bakan yüzeyini oluşturur (110). Endotel hücereleri vücudun en büyük organı olup kapillerden büyük damarlara kadar bütün damar sisteminin içini kaplar (122). Normal endotelin salgıladığı birçok madde sayesinde hormonal bir organ olarakta düşünülebilir ve histolojik ve mekanik yapısı sayesinde; damar içerisindeki kan akışının devamlılığını sağlamak için trombosit agregasyon inhibisyonu, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu, fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önler, ayrıca hücreler ve kan arasında madde alışverişi, vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adhezyonunun düzenlenmesi gibi çok sayıda görevin yapılmasını sağlar (123).

2.2.2.2.3 Vasküler düz kas hücreleri

Damar duvarı medya tabakasında düz kas hücreleri bulunur vaskuler tonusun düzenlenmesinde görev alır. Bu hücrelerin fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme yetenekleri vardır. Normal damarda bu hücreler fazla sayıda kontraktil protein içerirler ve ateroskleroz sürecinde bu hücreler normalde bulundukları media tabakasından intima tabakasına göç ederler ve bu nedenle media tabakasında kontraktil protein sayısında azalma ve sentetik organel sayısında artma meydana gelir. İntimaya göçen ve fibroblast benzeri bu düz kas hücreleri; plak kapsülü sentezler ve bu kapsül yapısında glikozaminoglikan, elastin ve kollojen gibi yapılar mevcut olup aterosklerotik lezyonu stabilize ederler ve böylece trombojenik yapıda olan lipidden zengin plak çekirdeğini trombositlerden ve pıhtılaşma kaskadında bulunan diğer proteinlerden ayırır (107, 110, 121).

2.2.2.2.4. İnflamatuar hücreler

Makrofajlar damar dokusunda da LDL partiküllerinin fagositozunda rol alarak çöpçü görevini üstlenirler.Bu sebeple makrofajlar aterosklerozun patogenezinde rol oynayan köpük hücrelerini oluşturan temel hücrelerdir (124).

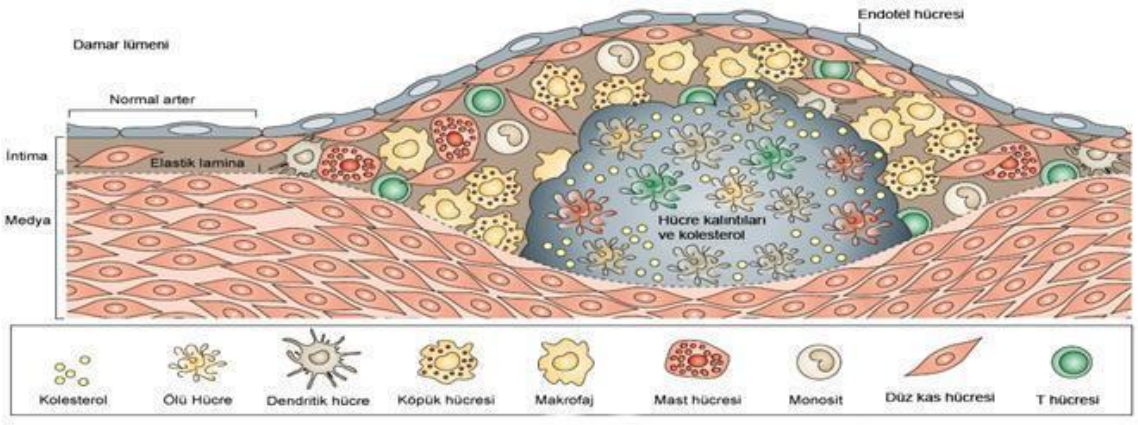
2.2.2.2.5 Endotel disfonksiyonu

Aterosklerozun ilk temel patofizyolojisini endotel disfonksiyonu oluşturur. Endotel disfonksiyonunu başlatan ilk olay nitrik oksit aracılı endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Başlıca sigara kullanımı hipertansiyon, diyabet, ve

hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler risk faktorleri endotel disfonksiyonu yapan etkenler olup ateroskleroza neden olurlar (121, 123, 125, 126)

2.2.2.2.6 LDL oksidasyonu ve köpük hücre oluşumu

Kanda lipid içeriğinin sürekli yüksek seyretmesi damarın intima tabakasında düşük dansiteli lipoprotein molekülleri birikmeye başlar. (127). LDL'nin makrofaj üzerinde-ki reseptörlerine bağlanma ve fagositozun yavaş olması LDL partiküllerinin makrofajlar, endotel ve düz kas hücrelerince oksidasyonuna neden olur. Okside haldeki LDL' nin içeriğindeki apo B-100 yapısı değişir ve makrofajların çöpçü (scavencer) reseptörleri ile daha yoğun bir şekilde fagosite edilebilecek hale gelmiş olur. (121, 128). Makrofajlar oksidasyona uğrayan LDL' yi fagosite ederek parçalar ve kalan yapıları kolesterol esterleri şeklinde hücrelerin içinde biriktirir. Bu biriken kolesterol esterleri hücre içerisinde yağ damlacıkları oluşturur ve makrofaj, aterosklerozun temel hücresi olan köpük hücresi haline dönüşür. (110, 111).



Şekil 7. Köpük hücre oluşumu (129)

2.2.2.2.7. Aterosklerotik lezyonlar

Yağlı çizgilenme

Çocukluk çağında ortaya çıkmaya başlayan makroskopik olarak incelendiğinde damar lümeninde kan akımı ile aynı yönde görülen ve yapısında çok sayıda köpük

hücresinin intimada birikmesi ile oluşan kandaki LDL düzeyinin azalması ile gerileyen sarı çizgilenmelerdir (130).

2.2.3. Fibröz plak

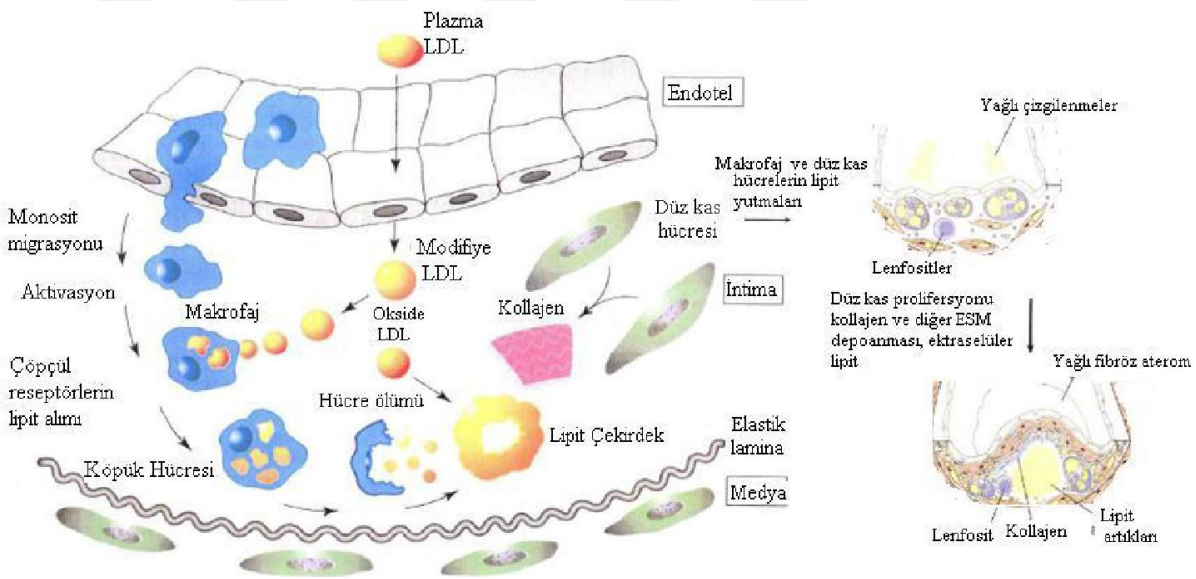
Lipit çekirdek lümene doğru büyüyen beyaz renkli içerisinde yüksek oran da düz kas hücreleri, makrofajlar, köpük hücreleri, T lenfositler ve ekstra sellüler matriksi barındıran yapılardır. Lezyonlar ilerlemeye devam ettikçe, çokça miktarını köpük hücrelerinin apoptosizi sonucu oluşan kolesterol esterlerinin yaptığı hücre dışında lipit birikimi başlar.Olgunlaşan bu aterom plağında lipit çekirdeğin üstünü fibröz başlık adı verilen bir yapı kaplar. Fibröz plaklar damar lümeninde ciddi daralmalara yol açsalar bile sağlam ve stabil kaldıkları sürece anlamlı klinik olayalara yol açmadıkları düşünülürler. Aterom plağının stabilitesi içerisindeki lipid içeriğine bağlı olup lipit miktarı ne kadar fazla ise stabilitesi o kadar azdır. Plak stabilitesi ise fibröz başlık ne kadar sağlamlığına bağlı olup başlık ne kadar sağlamsa plak o kadar stabildir. Rüptüre plakların yapısı özellikle lipit ve inflamatuar hücrelerden zengin, ince fibröz kapsüleden oluşur ve bu plakların zedelenme riski yüksektir (bu plaklara kararsız veya hassas plak denir). Akut koroner sendrom bu bölgedeki incelme sonucu oluşan plak rüptürü ile oluşmaktadır(121, 128, 131)

ÖZELLİK	HASSAS PLAK	STABİL PLAK
Lipitten zengin	+	-
Kuvvetli fibröz çatı	-	+
İnflamasyon	+	-
Kanama	+	-
Nekroz	+	-
Apoptoz	Çok	Az
Neovaskülarizasyon	+	-
Kalsifikasyon	-	+

Tablo 2. Aterosklerotik plak özellikleri (157)

2.2.4. Komplike lezyonlar

Komplike olan plaklara literatürde hassas, kararsız, unstable veya vulnarable plaklar denir. Komplike lezyonlar; yapı itibariyle lipit, inflamatuar hücre ve fibröz dokuyla karakterize hematom, hemoraji ya da trombüs içeren plaklardır. Fibröz kapsülün yapısının zayıflaması bu yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulması ile olur ve böylece fibröz başlık çatlar. Fibröz başlığın çatlaması sonucu plakta yer alan prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşınca trombüs oluşumunu aktive eder. Akut koroner sendrom plak rüptürü ve trombüs oluşumunun klinik olarak prezente olan halidir. Aterom plağı lümeni ciddi manada daraltmasa bile kararsız plaklarda rüptür sonucu akut koroner sendromlar meydana gelir (111, 121, 123, 131).



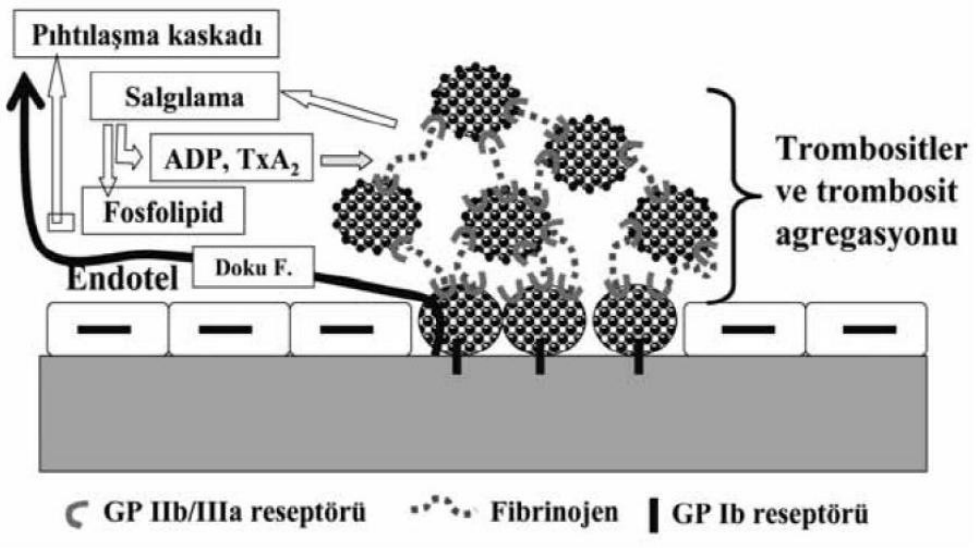
Şekil 8. Aterosklerotik plak oluşum süreci (132)

Çok nadirende olsa akut koroner sendromlar aterosklerotik olmayan bir sebebe bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu durumlara örnek olarak arterit, spazm, travma, diseksiyon, konjenital anomaliler, tromboemboli, kokain kullanımı ya da kardiyak kateterizasyon sırasında gelişen komplikasyona bağlı da akut koroner sendrom gelişebilir.

2.2.4.1. Plak Rüptürü ve Erozyonu

Koroner trombüs oluşumu için plak erozyonu veya plak rüptürü olması gerekir (133). Rüptür sıklıkla fibröz başlığın lümene bakan yüzeyinde oluşur. Aterom plağın rüptürü ve trombozu Şekil-8'de gösterilmiştir Yapılan incelemeler göstermiştir ki miyokart enfarktüsü lümende ciddi daralmaya neden olan koroner lezyonlardan ziyade hafif-orta dereceli darlık yapan plaklar ruptürü nedeni ile olmaktadur.

STEMI damarı tam kat olarak tıkayan trombüs oluşumu ile olur. Eğer endotel hasarı sonucu oluşan kaskad sonrasında oluşan trombüs tıkayıcı değilse klinik olarak USAP veya NSTEMI gelişir. Koroner arteri tıkayan trombüs yapısı, beyaz (trombositten zengin) pıhtıların ve kırmızı (fibrin ve eritrositten yoğunlukta) pıhtıların karışımı şeklindedir. Bazı hastaların kliniğin de trombositlerin rolü daha ön planda iken, bazılarında ise fibrinden zengin trombüs daha çok rol oynar. Trombüs oluştuktan sonra enfarktla ilgili arterde kan akımının durur,ve daha önceden tıkanan yerin daha proksimalinde kırmızı trombüs birikimi görülür (134). Çok nadiren lümeni tıkayan plak herniyasyonları oluşabilir (110, 134) NSTEMI'de görülen mural trombüs yapısı ise ; trombositten zengindir ve koroner akımda devamlı bir kesintiye neden olmaz ancak iskeminin ne kadar yayıldığına ve süresine bağlı olarak miyokart nekrozu ile sonuçlanabilir. Aynı zamanda distal embolilerde görülebilir (135). STEMI'de oluşan mural trombüs yapısı ise NSTEMI'de oluşandan farklıdır ve içeriği eritrositten zengindir ve kan akımı devamlı olarak kesilir. Acilen etkilenen damara reperfüzyon tedavisi uygulanmaz ise sonuç olarak miyokart nekrozu görülür. Plak erozyonunda görülen mekanizma da trombüs plak yüzeyine yapışır kalır ancak, plak yırtılmasında trombüs plağın lipit içine doğru yol alır derin tabakalara ilerlerler ve pozitif remodelingi indükleyerek ve plağın hızla büyümesi ve progresyonuna neden olur (136). Dünya genelinde yapılan 18 otopsi araştırmasında AKS ve ani ölüm ile sonuçlanan ölümcül trombotik olayların en önemli etkeninin plak yırtılması olduğu anlaşılmıştır. Plak yırtılması akut koroner trombozların %76'sından sorumludur. Ani kardiyak ölümde, plak erozyonu sıklığı %30 iken ,STEMI de bu oran benzer olarak %25 olarak bulunmuştur ve cinsiyete göre de STEMI'deki sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha fazla olarak bulunmuştur (137).



Şekil 9. Plak rüptürü ve trombüs oluşumu (111)

2.2.4.2. Ateroskleroz komplikasyonları

Bunlar başlıca; arteryel stenoz, erozyon rüptür plak içi hemorajiler gibi akut plak değişiklikleri ve anevrizmadır. Arteryel stenoz aterom plağının progresyonu ile oluşurken, akut plak değişiklikleri ise unstabil plakların erozyonu, rüptürü ya da içine kanaması sonucu oluşmaktadır. Anevrizmalar ise en çok infrarenal aortada tespit edilmektedir. Bu bölge de özellikle anevrizma oluşuğu diğer tüm damarlarda oluşan darlığın aksine bu bölge damarlarının vazo vazorumlarının yokluğundan dolayı , damarın medyal tabakasına kan akışının kademeli olarak azalması ile olduğu düşünülmektedir (111).

2.2.4.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Ateroskleroz ve ateroskleoza bağlı gelişen genel olarak stabil ve stabil olamayan koroner arter hastalıkları ortak risk faktörlerinin olması ile meydana gelir. Tablo 3 de genel olarak bu risk faktörleri gösterilmiş olup ,bu risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirelemeyen ve diğer risk faktörleri olmak üzere incelenmiştir.

Değiştirilemeyen faktörler	*Değiştirilebilir faktörler*	*Diğer faktörler*
Yaş	Sigara	Homosistein, lipoprotein (a), hsCrp, fibrinojen
Cinsiyet	Dislipidemi	Düşük sosyoekonomik statü
Aile öyküsü	Hipertansiyon	A tipi kişilik
Etnik köken	Diyabetes mellitus	Menapoz, ekzojen östrojen kullanımı
	Obezite, fiziksel inaktivite	
	Mental stres, depresyon	

Tablo 3. Ateroskleroz risk faktörleri

2.2.4.4. Değiştirilemeyen risk faktörleri

1)Yaş: Yaşa bağlı olarak koroner arter hastalığı açısından erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş üstünde bu risk artar (107).

2)Cinsiyet: Kadınlarda premenapozal dönemdeyken erkeklere kıyasla koroner arter hastalığı 4 kat daha az görülür ve erkekler yaklaşık olarak kadınlara kıyasla 10 yaş daha erken iskemik kalp hastalığına yakalanmaktadır.Yaş ilerledikçe bu oran birbirine yaklaşır ve 70 yaş üzerinde ise neredeyse eşitlenir (107, 111)

3)Aile öyküsü: Birinci derece aile bireylerinde erken yaşta (erkek yakında 55 yaş öncesi, kadın yakında 65 yaş öncesi) iskemik kalp hastalığı veya kardivasküler nedenle ölüm öyküsü, kişinin de kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığını göstermektedir.

Yaş cinsiyet ve aile öyküsü gibi başlıca risk faktörleri dışında ırk ve bireysel kardiyovasküler hastalığa sahi olma , diğer değiştirilemeyen risk faktörlerindendir (111).

2.2.4.5. Değiştirilebilen risk faktörleri

1)Sigara: Koroner arter hastalığına bağlı ölümlerin yaklaşık üçte birinden sigara sorumludur. Sigara kullanım miktarına göre dozla doğru orantılı olarak artmakla birlikte günde 1 paket ve üzerinde sigara kullanan bireylerde sigara içmeyenlere göre risk 2-3 kat artmaktadır (107).

2)Dislipidemi: Aterosklerozun patogenezinde hiperkolesterolemi başta olmak üzere, trigliserid ve HDL düzeyleri de rol oynayarak kardiyovaskuler hastalıklara neden olmaktdır (107).

Serum kolesterol düzeyi, MI ve kardiyovasküler ölüm ile ilişkisi en iyi bilinen plazma ilişkili risk faktörüdür (111). Bu risk artışı hem total kolesterol hem de LDL kolesterol yüksekliği ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar sonucunda total kolesterol seviyelerinde %10 azalma , iskemik kalp hastalığına bağlı ölümleri %15 ve total mortaliteyi % 11 azaltığını göstermiştir (107). 2010 yılına ait Cholesterol Treatment Trialists (CCT) adlı 129 binden fazla hastanın katıldığı meta analizde ve 21 farklı statin çalışmasında , LDL kolesterol düzeylerinde 1mmol/L'lik düşüş ile vasküler hastalıklar da %22, tüm nedenlere bağlı ölümlerde %10 azalma olduğu gösterilmiştir (116). Bu çalışmalar ışığında 2019 ESC dislipidemi klavuzunda kardiyovaskuler hastalık açısından çok yüksek risk faktörüne sahip hastalar ve kardiyovasküler olay geçirmiş hastalarda LDL kolesterol hedef değeri, bazal değere göre ≥ % 50 azalma veya < 55 mg/dL olması önerilmektedir (117).

3)Metabolik sendrom: Diyabet mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran bir grup faktörüde kapsayan hastalıklara verilen ortak çatı tanısıdır.Metabolik sendrom erkeklerde bel çevresinin >102 cm, kadınlarda >88cm veya VKİ >30 kg/m2 olması, hipertrigliseridemi (TG > 150 mg/dL), Erkekler de HDL kolesterol <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL, Hipertansiyon(>130/85), açlık kan şekerinin 110 mg/dL'yi geçmesi kriterlerini barındıran ve bu 5 kriterden 3'nün varlığı sonucunda hastaya metabolik sendrom tansı koydurmaktadır (107).

4)Hipertansiyon: Artmış kan basıncı KAH, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, böbrek yetersizliği, atriyal fibrilasyon, total mortalite

ile beraber bilişsel fonksiyonların kaybı ve demans gelişimi içinde majör risk faktörüdür (107).

5)Diyabetes mellitus ve insülin direnci: Vasküler endotel üzeride olumsuz etkisi olduğu gösterilen bir diğer majör risk faktörü olan durum diyabetes mellitüs ve insülin direncidir.Literatür de ve günlük değerlendirme de diyabet sadece bir risk faktörü değil aynı zamanda aterosklerozun eşleniğidir .

6)Obezite: Tüm ölümlerin en sık beşinci risk faktörü obezite ve aşırı kilodur. Diyabete bağlı ölümlerin ortalama % 44' ü, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin ortalama %23' ü aşırı kilo ve obezite sebebiyledir.

7)Fiziksel İnaktivite: Sedanter yaşam tarzı olarak adlandırılan kişinin fiziksek olarak inaktif yaşam tarzı olması sadece koroner arter hastalığı değil aynı zamanda obezite, hiperkolesterolomi, diyabet ve hipertansiyon riskini de yükseltmektedir. Yapılan araştırmalar ışığında aktif bireylere kıyasal sedanter yaşam tarzı olan hastalarda ölümler 2 kat artmaktadır.

2.2.4.6. Diğer risk faktörleri

1)Lipoprotein (a), LDL kolesterol ve plazminojen ile yapısal olarak benzerlik gösteren bir lipoprotein türevidir. Lipid içeriği açısından LDL kolesterol ile aynıdır, yoğunluk açısından LDL ve HDL kolesterol arasında bir yoğunluğa sahiptir. Aterosklerotik lezyonlarda Apo-B içeren lipoproteinlere ve proteoglikanlara bağlanarak birikir ve köpük hücereleri yapısında da bulunarak atherojenik özellik gösterir

2)C reaktif protein (CRP), inflmatuar süreci gösteren enfeksiyon belirtecidir. Yapılan araştırmalar sonucunda aterosklerozun başlangıç ve progresyonunda inflamasyonun patogenezde rol aldığının anlaşılmasıyla birlikte bu parametrenin de kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde önemli bir değerli olduğu anlaşılmıştır. CRP yüksekliği gerek sağlıklı gerekse kalp hastalığı olan bireylerde bağımsız bir risk faktörüdür(121).

3)Homosistein, folat metabolizmasında yer alan bir moleküldür. Kofaktör olarak folik asit, B12 ve B6 vitaminlerinin kullanıldığı biyokimyasal mekanizmalar ile metiyonin ve sisteine metabolize olur. Kesitsel ve vaka-kontrol araştırmaları ışığında artmış plazma homosistein seviyeleri (>15 μ/L) bağımsız bir serebral ve kardiyak vasküler hastalık risk göstergesidir (121).

4)Fibrinojen, bir akut faz reaktanı olup karaciğer sentezlenerek koagülasyon sisteminde rol oyanayn bir glikoproteindir.Framingham Kalp Çalışması da başta olmak üzere diğer bir çok prospektif araştırma da plazma fibrinojen düzeyi ile inme ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında çok güçlü bir ilişki bulunmuştur. Plazma düzeylerinin 350 μ/L'den fazla olması miyokart enfarktüsü ve inme için güçlü ve bağımsız risk faktörüdür (121).

5)Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), obezitenin toplumda artması ile tanısı sıklıla konmaya başlanan bir hastalık olup sadece basit bir uyku problemi olmasından ziya de bir çok proinflamatuar ve protrombotik faktörlerin salgılanmasına neden olarak ateroskleroza neden olur .

6)Psikososyal Etmenler, Psikososyal desteğin olması sosyoekonomik olarak daha iyi gelir düzeyi olması kişide kardiyovasküler hastalık nedeni ile olan mortalite ve morbiditenin daha az olmasına neden olmaktadır (138).

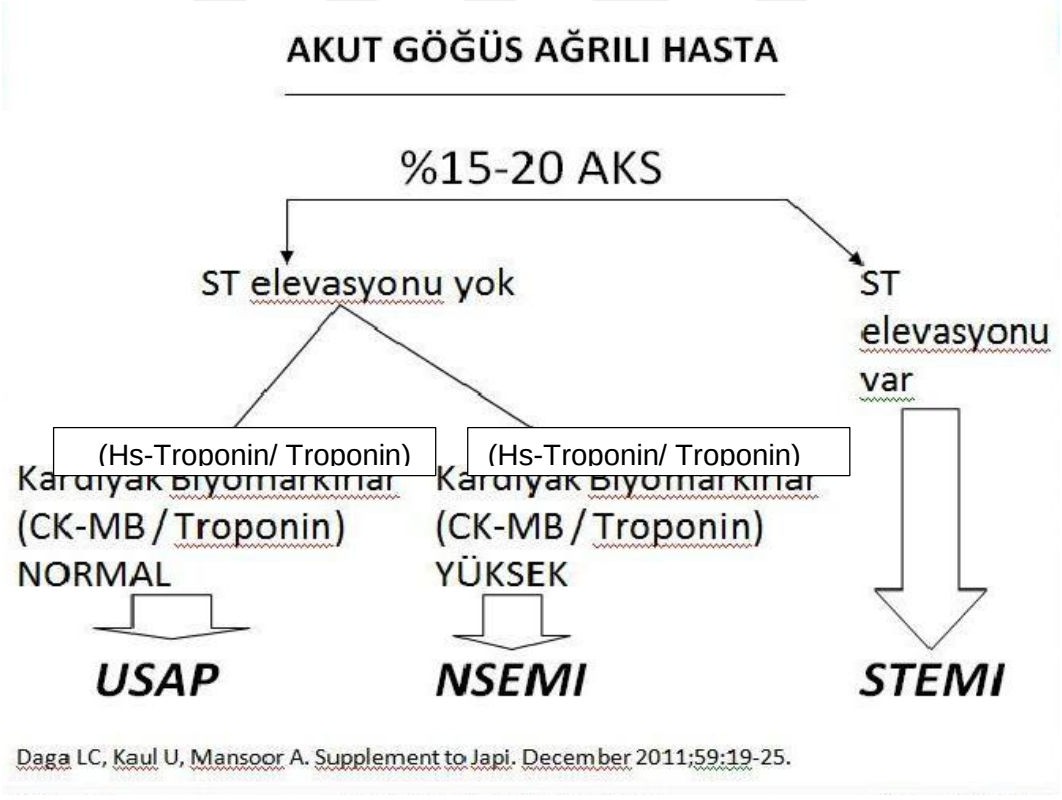
7)Riski artıran diğer faktörler,

- Ailesinde prematüre ASKH hastalığı olanlar
- Ldl kolesterol seviyesi sürekli 160mg/dl ve üzerinde, TG seviyesi sürekli 175mg/dl ve üzerinde olanlar
- Kronik böbrek hastalığı
- Metabolik sendrom
- Pre eklampsi veya prematür menapoz öyküsü olan kadınlar
- Romatoid artrit, psoriasis, HIV gibi inflamatör hastalığı olanlar
- Etnik köken(Güney Asya kökenliler)
- Bazı hasta gruplarında eğer ölçüldüyse,
  - ❖ hs CRP 2mg/l ve üzerinde olanlar

- ❖ Lp(a) 50 mg/dl üzerinde olanlar
- ❖ Ankle - brachial index(ABI) 0.9 dan düşük olanlar

2.2.4.7. Akut Koroner Sendrom Tanısı ve Klinik Sınıflaması

Akut koroner sendrom ani olarak görülen birçok klinik senaryo ile prezente olabilen çatı tanısıdır. Elektrokardiyografik veya diğer kardiyak görüntüleme yöntemleri aracılığıyla tespit edilen miyokart iskemisi veya enfarktüsü belirtileri ile birlikte, kan da başta kardiyak troponin (cTn) olmak üzere miyokardiyal nekrozunu gösteren biyobelirteçlerde yükselme ve miyokardiyal iskemi semptomları varlığı ile tanısı koyulur (107). Klinikte başlıca ST segment yükselme olan miyokard enfarktüsü (STEMI), ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ve kararsız anjina(USAP) olarak ayrılır (Tablo-4).



. **Tablo 4.** Akut koroner sendrom ve çeşitleri

2.2.4.8. Miyokard enfarktüsü tanımı ve sınıflaması

Miyokart hasarı terimi; güncel kılavuzlar ışığın da en az bir değer 99. persantil üst referans değerini (ÜRS) üstünde olması kaydıyla, yükselmiş kardiyak troponin (cTn) değerlerine ait bulgular varlığında kullanılır.

✓ Akut miyokart enfarktüsü terminolojisi (Tip 1, 2 ve 3 MI için); akut miyokart iskemisinin klinik bulgularıyla beraber akut miyokart hasarı olduğunda ve en az bir troponin değerinin 99. persentil üst referans sınırının üzerinde olması şartıyla kardiyak troponin (cTn) düzeylerinde artma ve / veya azalma ve aşağıdaki kişilerden en az birinin eşlik etmesi halinde kullanılmalıdır;

❖ Miyokard iskemisi bulguları,

❖ EKG de yeni gelişen iskemik değişiklikleri(ST elevasyonu ,sol dal bloğu)

❖ EKG'de patolojik Q dalgalası varlığı

❖ Görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen ve bir iskemik etyolojiyle uyumlu olarak canlı miyokart dokusunda yeni kayıp veya segmenter duvar hareket bozukluğu bulunması

❖ Anjiyografik yöntemler ile veya otopsi ile koroner arterler de trombüsün izlenmesi (139)

✓ Koroner işlemlerle ilişkili miyokart enfarktüsü terminolojisinde ise (Tip 4 ve Tip 5 MI); perkütan koroner girişimlere bağlı (PKG) MI tipi 4a MI, stent trombozuna bağlı tip 4b MI, stent restenozuna bağlı ise tip 4c MI, koroner arter bypass greftleme ameliyatına bağlı (KABG) MI ise tip 5 MI olarak adlandırılır. Koroner işlem ilişkili miyokadiyal enfarktüs tanısında işlem öncesi normal bazal değerleri olan

hastalarda işlem sonrasında ki ilk 2 gün içinde, cTn değerlerinde 99. persantil üst referans değerinin Tip 4a MI için 5 kat ve üstünde, Tip 5 MI için 10 kat ve üstünde artış olması gerekmektedir. Ancak hastanın işlemden önceki cTn düzeyleri yüksek, stabil veya düşüş görülüyorsa 5 veya 10 kat üzeri artış ve bazal değerin %20 ve üzerinde artış olmasıdır. Bu bulgulara ek olarak aşağıdakilerden en az bir kriter olması gerekmektedir (139):

❖ EKG de yeni gelişen iskemik bulgular (sadece Tip 4a miyokardiyal enfarktüs için),

❖ EKG de yeni saptanan patolojik Q dalgası,

❖ Görüntüleme yöntemleri aracılığyla iskemik etyoloji ile uyumlu ve yeni saptanan canlı miyokard kaybının tespit edilmesi

❖ Angiografik olarak koroner diseksiyon, majör bir epikardiyal arter ya da greft oklüzyonu, yan dal oklüzyonu veye trombüsü, kollateral akım bozulması veya distale emboli atması gibi akımı bozan işleme bağlı komplikasyonlar ile tespit edilmesi

✓ Önceden geçirilmiş ya da sessiz/ saptamamış miyokart enfarküsü tanısı;

❖ İskemik olmayan nedenler yokken , semptomlar eşlik etsin veya etmesin, anormal Q dalgalarının bulunması,

❖ Görüntüleme yöntemleri aracılığıyla, iskemik etiyolojiyle uyumlu olarak canlı

miyokarddokusunda kaybın gösterilmesi

❖ Önceden geçirilmiş bir miyokardiyal enfarktüse ait patolojik veya anatomik bulgular varlığında konulur

2.3. ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKART ENFARKTÜSÜ (STEMI)

STEMI tanısı yeni başlangıçlı göğüs ağrısı veya başka iskemik semptomlarla birlikte, EKG'de en az iki komşu derivasyonda saptanan ST segment yükselmesi veya yeni gelişen sol dal bloğunun varlığında koyulur. Acil primer perkütan girişim veya fibrinolitik tedavi ile acil perfüzyon gerektiren total veya subtotal koroner arter darlığı mevcuttur (115, 140)

2.3.1. Semptomlar ve Fizik Muayene

STEMI klasik olarak baskı tarzında, sıkıştırıcı, ezici, sıklıkla sol kola yayılan ve ölüm korkusu ve adrenal deşarja bağlı olarak terlemenin eşlik ettiği retrosternal göğüs ağrısı semptomlarına neden olur. STEMI de ağrı anjina pektorise yapısal olarak benzese de tipik olarak ondan çok daha ağır, daha uzun sürelidir (ortalama 20 dk dan uzun süreli) ve anjina da olduğu gibi nitrat veya istirahat ile rahatlayamaz. (113, 141).

Kardiyak göğüs ağrısı	Kalp dışı göğüs ağrısı
❖ Miyokart iskemisi (anjina, MI) ❖ Perikardit ❖ Aort disseksiyonu	❖ Gastrointestinal sistem kaynaklı • Özofajiyal reflü • Safra kesesi • Peptik ülser ❖ Pulmoner nedenler • Pulmoner tromboemboli • Plörezi • Pnömotoraks ❖ Herpes zoster ❖ Travma ❖ Tietze sendromu ❖ Torasik çıkış yolu sendromu ❖ Somatizasyon

Tablo 5. Göğüs ağrısı ayırıcı tanı



Şekil 10. Levine bulgusu(114)

2.3.2. Laboratuvar Bulguları

2.3.2.1. Elektrokardiyografi (EKG)

EKG, STEMI tanısında olduğu gibi reperfüzyon kararının belirlemesinde en önemli tanısal inceleme yöntemidir. 2017 ESC STEMI kılavuzunda; sınıf 1 endikasyon ile AKS şüphesinde ilk tıbbi temastan sonra en geç 10 dk içerisinde 12 derivasyonlu EKG ve ilk EKG normal saptansa bile klinik şüphesi fazla olan hastada 5 -10 dk ara ile EKG ve defibrilatör özelliği olan monitör takibi önerilmektedir (115).

EKG bulgusu olarak kesin tanı; iki veya daha fazla komşu derivasyonda en az 1mm üzerinde ST segment yükselmesi (J-noktasından itibaren), karşıt derivasyonlarda ise eşlik eden resiprokal olarak adlandırılan ST segment depresyonun bulunmasıdır. Ancak 40 yaş altındaki erkeklerde V2- V3' te 2,5 mm ve üzerinde , 40 yaş üstündeki erkeklerde 2mm üzerinde ve kadınlarda ise 1.5 mm üzerinde ST segment yükselmesi (sol ventrikül hipertrofisi veya sol dal bloğu yokken) olması durumunda koyulur (142)). Yüzeyel EKG'deki bu değişiklikler yardımıyla enfarktüsün lokalizasyonu ve enfarkt ilişkili koroner arterin belirlemesi sağlanır (Tablo 6)

ST yüksekliği	Transmural enfarkt lokalizasyonu	Enfarktan sorumlu koroner arter
II, III, aVF	İnferior	RCA(%70), Cx (%30)
II, III, aVF+V1R-V4R	İnferior + sağ ventrikül	RCA proksimal
V1-V4 ST çökmesi + V7-V9	Posterior	Cx veya RCA
II,III,aVF+V1-V4 ST çökmesi	İnferoposterior	RCA(%70), Cx (%30)
II,III,aVF + I,aVL ve/veya V5,V6	İnferolateral	Dominan Cx veya gelişmiş PL olan RCA
I,aVL ve/veya V5,V6	Lateral	OM veya Cx veya D1
V2-V4	Anteriyor	Mid- LAD
V1-V4	Anteroseptal	Proksimal LAD (Septal öncesi, diyagonal sonrası)
V1-V6, DI, aVL	Anteriyor + Lateral	Proksimal LAD (Septal ve diyagonal öncesi)

Tablo 6. EKG bulgularına göre enfarkt lokalizasyonu ve sorumlu koroner arter(114)

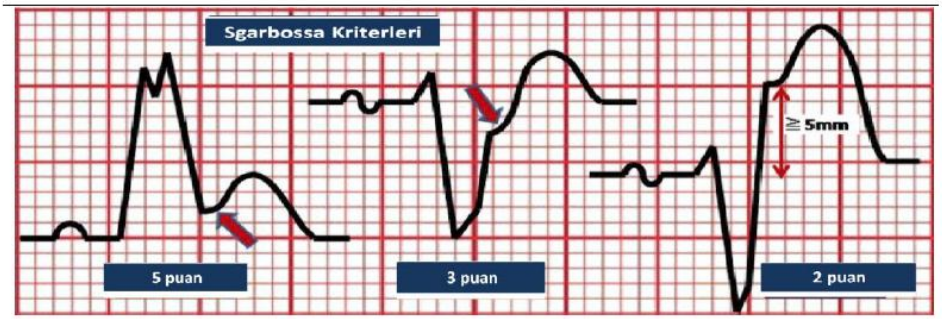
Yapılan çalışmalar ışığında EKG' de ST yükselmesi tespit edilen derivasyon sayısı ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır. 12 derivasyonun 8-9' unda ST yükselmesi olan hasta da, 2-3 derivasyonda ST yükselmesi olanlar karşılaştırıldığında mortalite 3-4 kat daha yüksek saptanmıştır (107). EKG STEMI tanısında çok önemli olsada bazı hastalarda tanısal değildir.

İnferior miyokart enfarktüsü tespit edilen hastalarda, eş zamanlı sağ ventrikül enfarktüsünü eşlik edebilmekte olup bunu belirleyebilmek amacıyla, sağ prekordiyal derivasyon (V3R- V4R) kayıtlarının almak gerekmekte olup, terminal T dalgası pozitifliği ile birlikte V1-V3 derivasyonlarındaki ST segment çökmesi (ST segment yükselmesine eşdeğer olup) inferior miyokart enfarktüsüne eşlik eden veya izole posterior miyokart enfartüsü varlığını göstermekte olup bunu tespit edebilmek için V7-V9 derivasyonlarıdaki ≥ 0.5 mm ST segment yükselmesiyle de tanı doğrulanmalıdır (110, 113).

STEMI olarak değerlendirilmesi gereken EKG değerlendirmesinin önemli olduğu bir diğer durum ise ana koroner tıkanıklığı veya çok damar hastalığını gösteren EKG'de aVR ve/veya V1 derivasyonlarındaki ST segment yükselmesine eşlik eden 8

veya daha fazla yüzey derivasyonunda 1mm den fazla ST segment çökmesi görülür (111).

STEMI'nin başka bir EKG bulgusu ise göğüs ağrısı olan bir hastada yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB)'dur. Daha önceden EKG'sinde LBBB olan veya yeni eski ayrımı yapılamayacak hastalarda ise Sgarbossa kriterleri tanı olarak kullanılır. Toplam skor 3 ve üstünde olması %90 spesifite ve %88 pozitif prediktif değer ile STEMI tanısı koyulur (143)



Kriter	Skor
QRS kompleksi ile konkordan ≥ 1mm ST segment yükselmesi	5
V_1-V_2-V_3 derivasyonlarında ≥ 1 mm ST segment çökmesi	3
QRS kompleksi ile diskordan ≥ 5 mm ST segment yükselmesi	2

Tablo 7. Sgarbossa kriterleri(115)

STEMI tanısı sağ dal bloğu (RBBB) varlığında zorlaşmakta olup , sol dal bloğuna (LBBB) göre ST segment değerlendirmesi daha kolay olmaktadır çünkü elevasyon varsa direk tanısaldır ancak anterior miyokardiyal enfarktüse eşlik etmesi halinde daha kötü prognoza sahiptir (143).

EKG tanısı ile STEMI tanısının zorlaştığı bir diğer durum ise hastada kalp pili bulunmasıdır. Pil kablosunun yerleştirildiği noktaya göre EKG' de değişiklikler olmakta olup klinik olarak şüphe yüksekse STEMI gibi yaklaşılması gerekmektedir (115).

2.3.2.2. Biyobelirteçler

STEMI hastalarında laboratuar bulguları beklenilmeden tanı kinik bulgular ve EKG ile koyulmaktadır. Akut dönemde laboratuar tetkikleri alınması veya sonuçlarının beklenilmesi rutin olaak önerilmez. Miyokardiyal nekrozu tespit etmek için bu belirteçler daha çok riskin sınıflandırılmasında ve reperfüzyon tedavisinin yanıtı için önemlidir.Miyokart nekrozu için kullanılan laboratuar belirteçleri;kardiyak yüksek sensitif troponin T (cTnT), kardiyak troponin I (cTnI), miyoglobin, CK, CK-MB, külte CK- MB.Nekroz sırasındam iyoglobin ilk yükselen belirteç olup,bu belirteçler içerisinde kardiyak troponinler en sensitif ve spesifik olanlarıdır (115). Yapılan araştırmalarda MI geliştikten 72 saat sonra ölçülen tek bir troponin seviyesinin bile, reperfüzyondan bağımsız olarak MI yaygınlığının tahmininde değerli olduğu söylenilmektedir (144).Oluşan nekoza sekonder inflamasyon oluşur ve bu kanda başta CRP olmak üzere sedimentasyon gibi akut faz parametrelerinde hafif veya orta dereceli yükselmeler izlenir. Ayrıca tam kan sayımında nötrofil hakimiyeti olan ılımlı bir lökositoz mevcuttur (107, 144)

2.3.2.3. Görüntüleme yöntemleri

Enfarkt ilişkili sorumlu damarın gösterilmesinde primer tercih edilen yöntem koroner anjiyografidir (115).

ESC 2017 STEMI kılavuzuna göre sınıf 1 endikasyon ile STEMI tanısı alan hastalarda reperfüzyon tedavisi geciktirilmeden acil ekokardiyografi kardiyojenik şok, hemodinamik unstabilite veya mekanik komplikasyon şüphesi olan hastalarda uygulanmalıdır. Eğer tanıda şüphe varsa hasta da aort disseksiyonu, masif pulmoner emboli ekarte edilemiyorsa ve LBBB veya posterior miyokard enfarktüsü şüphesi varsa acil ekokardiyografi uygulanması önerilir. Ayrıca hospitalizasyonu sırasında, hastanın kliniğinde kötüleşme, mekanik komplikasyonları dışlamak, taburculuk öncesi sağ-sol ventrikül fonkisyonlarını ve LV apikal trombüs varlığını tespiti amacıyla uygulanması önerilir (112)

Kardiyak MR ESC 2017 STEMI kılavuzunda sınıf 2a endikasyonla EKO nun yetersiz olduğu durumlarda kullanılabilir özellikle miyokardiyal stunning(sersemleme) tespitinde EKO dan üstündür (111, 112).

2.3.3. Risk Değerlendirilmesi ve Ayırıcı Tanı

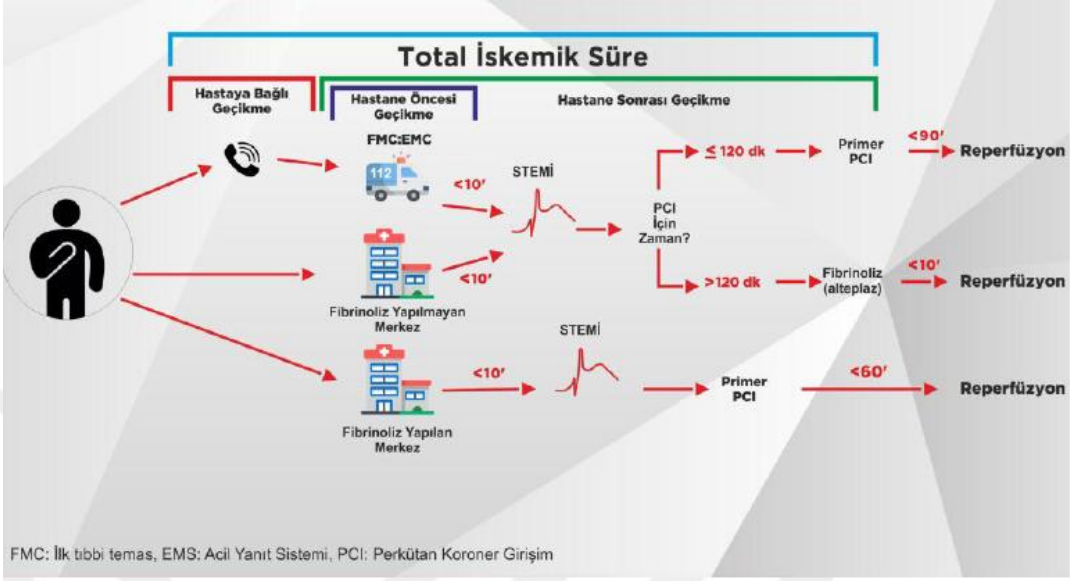
Akut MI hastalarında erken risk sınıflaması tedavi kararını etkilemesi açısından da önemlidir. Kullanılabilecek basit bel parametreyi kapsayan yaş, sistolik kan basıncı, Killip sınıflaması, kalp hızı ve MI lokalizasyonu 30 günlük mortalite için %90 üzerinde prognostik bilgi sağlar. Bunların dışında hastane içi ve uzun dönem riski belirleyen; demografik bilgiler, başvuru sırasındaki EKG, hastanın klinik seyri, yatışı sırasında hemodinamik ve aritmik komplikasyon gelişip gelişmemesi gibi birçok parametre daha mevcuttur. En önemli kısa ve uzun dönem risk belirteci sol ventrikül sistolik disfonksiyonudur. Ayrıca Mayo, GRACE (Global Registry of Acut Coronary Events),TIMI (The thrombolysis in myocardial infarction) gibi bir çok sayıda farklı risk sınıflandırmaları geliştirilmiştir (107, 111).

STEMI ayırıcı tanısında; köke uzanan akut aort diseksiyonu, sistemik arteriyel ve pulmoner emboli, hipertansif kriz ve acil, kokain kullanımı, arterit gibi iskeminin eşlik ettiği durumlar, iskeminin olmadığı ancak ST yükselmesi görülebilecek sol ventrikülde hipertrofi, erken repolarizasyon, hiperkalemi, brugada sendromu ve miyoperikardit, plörit veya kök üstü aort disseksiyonu, gastrointestinal hastalıklar gibi göğüs ağrısının olup iskemini bulunmadığı durumları içerir (110).

2.3.4. Tedavi

STEMI hastasında reperfüzyon tedavisiyle aynı zamanda miyokardiyal oksijen tüketimini azaltan ve oksijen sunumunu arttıran, ve beraberinde mikrovasküler dolaşımıda etkileyen tedavi yöntemlerinin vaktinde yapılması da oldukça önemlidir (110). Reperfüzyon; tıkalı epikardiyal koroner arterlerde açıklık sağlanması ile birlikte, anjiografik olarak tespit edilemeyen ancak hastanın klinik seyrinde olukça önemli olan mikrovasküler yatağın da daha az hasarlanmasını sağlar (107).

Total iskemik süre STEMI'de enfarkt ilişkili arter tıkandıktan sonra göğüs ağrısı şikayetinin başlaması ve reperfüzyon ile tıkalı damara yeniden kan akımının sağlanması arasında geçen süredir (Şekil 11).



Şekil 11. Hastanın başvuru türleri, iskemi süresinin bileşenleri, reperfüzyon stratejisi seçimi akış çizelgesi(112)

Bu sürenin azaltılması STEMI tedavisindeki en önemli noktalardan birisidir. Miyokardiyal hasarın ve sonrasında oluşabilecek erken ve geç dönem komplikasyonların ortadan kaldırılması veya en azından minimuma indirilmesi ve böylece erken ve geç dönem prognozun iyileştirilmesi bu sürenin kısaltılmasına dolayısla erken reperfüzyona bağlıdır (110). Yapılan çalışmalar ışığında hastada semptomların başlamasından itibaren 30 ile 60 dakika içerisinde reperfüzyonun yapıldığında miyokartta nekroz ya hiç oluşmaz ya da oluştuysa en az seviyede kalır (107). Ancak STEMI hastalarında semptomların başlamasından reperfüzyon sağlanana kadar geçen zamandaki gecikmelerde; hastaların semptomlarının atipik olması ve ilk değerlendirilen hekim tarafından önemsenmemesi, acil medikal sistem ve hastane işleyişindeki aksaklıklar başta olmak üzere birçok parametre etkilidir (111).

2.3.4.1. Reperfüzyon öncesi acil tedavi

Hastanın tıp merkezinde ilk temasından ilk 10 dk içerisinde 12 derivasyonu EKG si çekildikten sonra STEMI izlenmesi halinde reperfüzyon tedavisi öncesinde

uygulanmakta olup, hastanın hemodinamik olarak stabilizasyonu sağlanması için önemlidir. Hastaların bu süreçte monitorizasyonu sağlanmalıdır. Ancak unutulmamalıdır ki bu tedaviler destekleyici tedaviler olup asıl reperfüzyon tedavisini geciktirmemelidir (112)

Aspirin; aspirin 150- 300 mg oral çiğnetilmesi, veya 75-250 mg intravenöz verilmesi önerilir

Oksijen; Arteriyel oksijen saturasyonu (SaO2) <%90 veya parsiyel O2 basıncı (PaO2) <60 mmHg olan kalp yetmezliği eşlik etsin veya etmesin hipoksik hastalara önerilir (148). 2017 yılında yayınlanan DETO2X-AMI (Determination of the Role of Oxygen in Suspected Acute Myocardial Infarction) çalışmasın da 6629 MI tanısı alan hastaların katılımıyla oksijen tedavisinin eğer hastanın ve SaO2>%90 ise rutin olarak verilmesinin kardiyak mortaliteye akut ve geç dönemde herhangi bir yararlı etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Analjezikler; Meperidin(aldolan), pentozosin ve morfin gibi çeşitli ağrı kesiciler STEMI kaynaklı göğüs ağrısında kullanılabilmekte olup en çok tercih edilen morfindir. Ancak klinik sonlanımlar üzerine kötü etkileri ve olası yan etkileri nedeniyle ciddi ağrısı olmayan hastalarda rutin olarak verilmesi önerilmemektedir. Ayrıca yapılan son araştırmalar ışığında morfinin, P2Y12 inhibitörlerinin emilimini azaltması nedeni ile olumsuz kardiyak sonuçlara neden olabileceği düşünülmektedir.

Betabloker, iskemik ağrıyı azaltma enfarkt alanının genişlemesini önleme ve ölümcül aritmi gelişimini önlemede önemlidir. Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial(COMMIT/CCS-2) adındaki çalışma da intravenöz metoprolol ve sonrasında oral tedavi verilen hastalarda rekürren enfarkt gelişimi ve malign ventriküler aritmi oluşumu azalmakla birlikte özellikle MI sonrası ilk günde kardiyojenik şok gelişme riskinde artış izlenmiştir.

Nitrogliserin; koroner arterlerde dilatasyon ile koroner kan akımını arttırarak ve venöz kapasitans artışı ile ön yükü azaltarak etki etmektedir. Hipertansif ve kalp yetmezliği gelişen komplike miyokart enfarktüslü hastalarda kullanılabilir. Vazospazm nedeni ile oluşan STEMI hastalarının tanısında da kullanılabilir. Ancak sağ ventrikül

miyokart enfarktüsü, hipotansiyon bradikardi eşlik eden hastalarda ve son 2 gün içerisinde fosfodiesteraz inhibitörü kullanımı öyküsü olan hastalarda kontrendike olduğu için verilmemesi gerekir.

2.3.4.2. Reperfüzyon tedavisi

Hem epikardiyak koroner arterlerdeki hem mikrovasküler yataktaki normal akımın tekrar sağlanması ile tam reperfüzyon sağlanır. Reperfüzyonun başarılı olarak sağlanıp sağlanmadığı klinik olarak; semptomlarının azalması veya geçmesi, EKG'de %50' den fazla ST yükselmesinde gerileme olması ve reperfüzyon aritmisi olarakta kabul edilen idioventriküler ritmler gibi bazı reperfüzyona özel ritmlerin varlığına göre anlaşılır. STEMI hastalarının %15' inde reperfüzyon spontan olarak gerçekleşebileceği gibi hastaların büyük bir kısmında PCI veya fibrinolitik tedavi yapılması gerekir (107). Çok sayıda araştırmada reperfüzyon tedavisinin erken olarak yapılması mortaliteyi ciddi oranda azaltmaktadır. Hastanın şikayetleri olmaya başladığı andan itibaren reperfüzyon stratejisinin hangisi olduğundan bağımsız olarak her yarım saatteki gecikme rölatif olarak mortaliteyi %8 oranın da arttırmaktadır (112). Reperfüzyon stratejisinin belirlenmesinde; hastanın başvuru zamanı, kalp yetmezliği veya kardiyojenik şok varlığı gibi klinik durumu, hastaya ait eşlik eden diğer risk faktörleri, tedavinin riski, tıbbi sistemlerin işleyiş hızı göz önüne alınmalıdır.

STEMI tanısı koyulduktan sonra semptomların başlangıcından itibaren geçen ilk 12 saatlik süreçte tüm hastalarda mutlaka reperfüzyon yapılması önerilmektedir. Hedef sürelere göre günümüzde önerilen reperfüzyon stratejisi; tüm hastalarda öncelikli olarak primer PCI stratejisidir (112).

ESC 2017 kılavuzunda, reperfüzyon tedavi yönteminin başlangıcı ilk tıbbi temas (İTT) a göre oluşmaktadır. Kılavuza göre hastanın ilk tıbbi teması ile STEMI tanısı için geçen ilk sürenin 10 dakikadan kısa tutulması önerilir.

ARALIK	HEDEF SÜRE
❖ İTT'den EKG ve tanıya kadar geçen maksimum süre	≤ 10 dk
❖ Primer PCI' ın fibrinolize tercih edilmesi için STEMI tanısından primer PCI' a (telin geçilmesi) kadar maksimum geçebilecek süre(bu süre üzerinde fibrinolitik düşünülmelidir)	≤ 120 dk
❖ Primer PCI uygulanan bir merkeze başvuran hastanın, STEMI tanısı almasından telin geçirilmesine kadar geçebilecek maksimum süre	≤ 60 dk
❖ PCI uygulanmayan bir merkezden PCI uygulanan bir merkeze transfer edilen hastalarda STEMI tanısıdan, telin geçilmesine kadar maksimum süre	≤ 90 dk
❖ Primer PCI için hedef süreleri karşılamayan hastalarda STEMI tanısından fibrinolitik bolus veya enjeksiyon başlangıcına kadar maksimum süre	≤ 10 dk
❖ Fibrinolitik tedavinin başlangıcından, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesine kadar olan gecikme (başarılı ya da yetersiz reperfüzyon)	60-90 dk
❖ Fibrinolitik tedavinin başlangıcından KAG e kadar olan gecikme (Fibrinolitik tedavi başarılıysa)	2-24 saat

Tablo 8. Temel süre hedefleri(112)

Ancak başvuru semptom başladıktan 12 saat sonra ise fibrinolitik verilmesi önerilirken ve hasta asemptomatikse 2013 AHA STEMI kılavuzuna göre 1 günden sonra, 2017 ESC STEMI kılavuzuna göre 2 günden sonra rutin perkütan koroner girişim önerilmez (sınıf III ile kontraendike)

2.3.4.2.1. Revaskülarizasyon tedavisi

Akut miyokard enfarktüs ile gelen gerek primer perkütan girişim olarak gerekse kurtarıcı PCI olarak,12-48 saat içersinde başvuran kardiyojenik şoktaki, ventriküler septal rüptür veya ciddi mitral yetersizliği gibi komplikasyonların gelişmesi nedeni ile cerrahi planı olan hastalarda veya sebat eden aritmi veya hemodinamik instabilite varlığında yapılması perkütan girişim önerilir(112)

Mümkün olan her STEMI hastasında tercih edilmesi önerilen ilk plandaki tedavi yöntemi primer PCI'dır. Yapılan pek çok randomize kontrollü çalışmalarda; yüksek volümlü merkezlerde ve deneyimli ekip tarafından yapılan primer PCI'ın fibrinolitik tedaviye kıyasla re-enfarkt, stroke ve mortalitede azalma yaparak daha üstün olduğu tespit edilmiştir. 2017 ESC STEMI kılavuzunda sınıf 1 endikasyonla semptom başlamasının üzerinden 12 saatten fazla zaman geçen hastalarda sebat eden iskemik semptomlar, hemodinamik kararsızlık veya ölümcül aritmi varlığında primer koroner

girişim önerilmektedir. Ancak semptom başlamasının üzerinden 12-48 saat gibi bir zaman geçen daha geç başvurularda ise rutin primer perkütan girişim endikasyon önerilmesi ise sınıf IIa'dır. Hastanın ilk semptomu üzerinden 2 gün geçmişse ve asemptomatikse rutin olarak primer perkütan girişim yapılmaması önerilir (sınıf III). Bu hastaların lezyonlarına kronik total oklüzyon gibi davranılmalı, semptom oluşursa veya iskemi/viyabilite görüntüleme yöntemleriyle değerlendirildikten sonra revaskülarizasyon planlanmaktadır.

Primer perkütan girişimler de ilaç kaplı stentler(İSS) çıplak metal stentlere(ÇMS), stent implantasyonu balon anjiyoplasti tercih edilir(112)

STEMI hastası kardiyojenik şok ile prezente oluyorsa, enfarkt ilişkili külprit lezyon açılmasına rağmen şok durumu devam ediyorsa enfarkt ilişkisi olmayan kritik diğer arterlere revaskülarizyon planlanabilir ancak bu durum dışında enfarkt dışı arterlerin rutin olarak revaskülarizasyon yapılması önerilmemektedir (115).

STEMI hastasında koroner anatomisi primer girişime uygun olmayan (LMCA veya çok damar hastası), mekanik komplikasyon gelişmiş hastada acil olarak koroner arter by-pass greftleme düşünülmedir. MI sonrası hemodinamisi stabil hastada KABG için uygun zaman hastaya göre seçilmelidir. İzleminde hemodinamik kötüleşme, iskemi gelişme riski yüksekse hızla ameliyata alınmalıdır ancak diğer gruplarda önerilen süre 3-7 gün arasındadır.

2.3.4.2.2. Fibrinolitik tedavi

2013 AHA ve 2017 ESC kılavuzlarına göre; sınıf 1 endikasyonla STEMI tanısı alan ve semptomlar başladıktan 12 saat içinde başvuran 120 dk içinde primer PCI yapan merkezine transfer edilemeyecek hastalarda fibrinolitik tedavi uygulanması önerilir (112).

Fibrinolitik tedavi kararı verildikten sonra hastaneye varması beklenmeden ilk 10 dk içerisinde ambulansta danışılarak veya EKG ile tanı koyabilen sağlık çalışanı varlığında ivedilikle başlanması önerilir.Yapılan 6 büyük randomize kontrollü araştırmanın katıldığı bir meta-analizde, fibrinolitik tedavi hastaneye varmadan

başlatılırsa yaklaşık olarak 1 saat kadar hastanın erken reperfüze edildiği bunun da mortaliteyi %17 e kadar azalttığı tespit edilmiştir (145). Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) ve Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur (EMERAS) araştırmasın da semptomdan sonra 12-24 saat arasın da rutin fibrinolitik verildiğinde mortaliteye olumlu katkısı olmadığı tespit edilmiştir.

Mutlak kontraendikasyon	Göreceli kontraendikasyon
❖ Herhangi bir zamanda bilinmeyen nedenli inme veya intrakraniyal kanama öyküsü ❖ 6 ay içinde iskemik inme ❖ Merkezi sinir sistemi hasarı, neoplazmı veya arteriyovenöz malformasyon ❖ Yakın zamanlı majör travma/cerrahi/kafa yaralanması (son 1 ay içinde) ❖ Son bir ay içinde gastrointestinal kanama ❖ Bilinen kanama bozukluğu (menstrüasyon dışında) ❖ Aort disseksiyonu ❖ Son 24 saat içinde bası uygulanamayan ponksiyon (örneğin; karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)	❖ Son 6 ay içinde geçici iskemik atak ❖ Oral antikoagülan tedavi ❖ Gebelik ve postpartum ilk 1 hafta ❖ İlerlemiş karaciğer hastalığı ❖ Enfektif endokardit ❖ Aktif peptik ülser ❖ Uzamış veya travmatik resusitasyon ❖ Dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >100 mmHg)

Tablo 9. Fibrinolitik kontraendikasyonları(112)

Fibrinolitik tedavi uygulanan hastalar tedavi başladıktan sonra primer merkezine transferi sağlanmalıdır. Kılavuz da hastaya etkili ve başarılı fibrinoliz yapılsa dahi yapılmasında kontrendikasyon bulunmuyorsa rutin erken dönemde anjiyografi (fibrinolitik verildikten 2-24 saat sonra) yapılması tavsiye edilir.

Bu tedavinin en sık yan etkisi kanama olup en önemli komplikasyonu intrakranial kanamadır ve sıklığı tedavi sonrası ortalama %0,5- 0,7'dir. İntrakranial kanama görülen hastalar daha çok 75 yaş üzeri, kadın, daha önceden antikoagülan kullanan, hipertansif ve düşük vücut ağırlığına sahip hastalardır (142)

2.3.4.3. Antitrombotik tedavi

Damarın tıkanmasında trombosit adhezyon ve agregasyonu ilk basamaklarda görev alır. Antiagregan bir diğer adıyla antitrombosit tedavi bu ilk basamağı sınırlandırmak içindir. Hangi reperfüzyon seçeneği tercih edilecek olursa olsun mutlaka STEMI hastasına antiagregan tedavi başlanmalıdır (111)

Aspirin, bilinen en eski antiagregan ilaçtır. Trombosit agregasyonunu parsiyel olarak siklooksijenaz sistemi üzerinden inhibe eder. Kardiyovasküler hastalıkların primer ve sekonder korunmasında aspirin kullanılmaktadır. ISIS-2(Second International Study of Infarct Survival) çalışmasın da erken dönemde aspirin verilen hastalarda tek başına kardiyovasküler mortaliteyi %23 oranında azaltırken streptokinaz ile birlikte verildiğinde %42 oranında azaltmaktadır (146)

Trombositlerin pıhtı oluşturma mekanizması siklooksijenaz sistemi dışında P2Y12 reseptörler ile de olmaktadır ve bu ADP reseptörlerinin inhibe edilmesi ile trombositlerin aktive olması ve agregasyonu önlenir. Klopidogrel, prasugrel irreversible P2Y12 inhibitörlerindendir ve oral olarak alınır. Tikagrelor oral olarak kullanılan reversible inhibitörken kangrelor intravenöz uygulanan reversible inhibitördür.

Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARTY- TIMI 28) çalışmasında, STEMI ile başvuran 75 yaşından genç, fibrinolitik tedavisi sonrasında koroner anjiografi yapılan hastalara aspirine ek olarak klopidogrel verilmiş ve sonucunda; EKG'de daha erken ST segmentte rezolüsyon geç dönemde kontrol anjiografide sorumlu arterin patent izlenmesi başlıca olmak üzere re-enfarktüs, ölüm, inme oranlarında azalma izlenmiştir (147). Benzer hasta grubunun ele alındığı bir başka çalışma olan Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT) çalışmasında da CLARTY- TIMI ile sonuçlar benzerdir (148).

Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) da ise STEMI ile gelen PKG yapılan hastalarda klopidogrel ve tikagrelor tedavisi karşılaştırılmış primer sonlanım noktası olan ölüm, tekrarlayan MI ve inmede klopidogrele kıyasla oldukça az izlenmiştir,majör kanama oranları açısından ise anlamlı fark izlenmemiştir (149). Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON-TIMI 38) de ise klopidogrel ile prasugrel araştırılmış, prasugrel grubunda majör kanama açısından hafif artış ancak stent trombozu dahil iskemik olaylar açısından azalış izlenmiştir. Bu veriler ışığında total mortalite her iki grupta da benzer saptanmıştır (150). ISAR REACT-5 (Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes) çalışmasın da ise prasugrel ve tikagrelor karşılaştırılmış ve prasugrel ile ölüm, inme, MI gibi primer sonlanım noktaları ve majör kanama da artış olmadan azalma gözlenmiştir, bu durum hem STEMI hem de NSTEMI hastalarında benzer saptanmıştır (151)

2017 ESC STEMI kılavuzunda, sınıf 1 endikasyonla tüm hastalarda aspirine ek P2Y12 inhibitörü ilk tecih olarak kontraendikasyon yoksa tikagrelor ve prasugrel bu ajanlar kullanılamıyorsa klopidogrel kullanılması önerilmektedir (112). Klopidogrel, tikagrelor ve prasugrelin yükleme dozları sırayla 600/80/60 mg olup diğer gün idame dozları sırayla 75/2x90/10 mg/gün olaraktır. Hastaya trombolitik verildiyse klopidogrel tercih edilmelidir. Yükleme olarak 300 mg verilmeli idame 75mg devam edilmelidir, hasta 75 yaşından büyükse yükleme ve idame dozu günde 75 mg'dır. Prasugrel geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak hikayesine sahip olan veya 75 yaşından büyük 60 kilodan zayıf hastalarda kontraendikedir. Prasugrel ve tikagrelor, oral antikoagülan alan, hemorajik serebrovasküler olay öyküsü veya orta- ciddi düzey karaciğer hastalığı olan vakalarda kullanılmamalıdır (148). Hastanın oral antikoagülan kullanımı varsa klopidogrel tercih edilmelidir. Eğer hasta oral antikoagulan alan bir hastaysa veya sonrasında alacaksa PKG öncesi INR düzeyinden veya aldığı oral antikoagülan dozu ve ne zaman aldığından bağımsız olarak klopidogrel 600 mg yükleme sonrası en az 1 ay boyunca 3 lü tedavi denilen oral antikoagülan, aspirin ve klopidogrel birlikte verilmelidir (152). Kangrelor, intravenöz olarak tercih edilebilen bir P2Y12 inhibitörü olup GİS perfüzyonu kötü olan, kusan hastalarda perkütan girişim başlangıcında kullanılabilen bir ajandır. KABG planı olan hastalarda oral ajanların kanama riski nedeni ile bu hastalara cerrahiye alınanan kadar kangrelor verilebilir (148).

Trombosit agregasyonunun ortak son yolağında glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) reseptörü görev almaktadır. Bu reseptör inhibitörleri olarak klinikte abciximab, eptifibatide ve tirofiban kullanılmaktadır (148)Ancak bu ajanlar rutin perkütan girişim sırasında kullanımı önerilmemektedir.2017 ESC STEMI kılavuzunda sınıf 2a endikasyonla Gp IIb/IIIa reseptör antagonistleri; büyük trombüs, işlem de trombotik komplikasyon gelişimi , yavaş akım veya no-reflow varlığında veya P2Y12 yüklemesinin yapılamadığı vakalarda kurtarıcı medikal tedavi olarak verilmesi önerilmektedir ancak hastaya bu ajanlar kullanılacaksa işlem sırasında kullanılan UFH dozunun 50-70IU/kg e kadar azaltılması gerekmektedir(152).

2.3.4.4. Antikoagülan tedavi

Antikoagülan ilaçların görevi trombin oluşumu ve oluşan trombinin aktivitesini baskılayıp trombüsü azaltamaktır. STEMI temel tedavilerinden birini oluşturur. Antikoagülan tedavi reperfüzyon stratejisinden bağımsız olarak enfarkt ilişkili damar açıldıktan sonra açıklığının devamlılığı başta olmak üzere arteriyel ve venöz diğer emboli sebepleri olan derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebral emboli gibi embolileri önleme ve ventrikül içi trombüs oluşumunu engellemede görev alır (107). Primer girişim için öncelik UFH, enoksaparin, bivaluridindir ve bu hastalarda fondaparinuks önerilmez. Fibrinolitik tedavi verilen hastalarda ise ön planda enoksaparin ikinci planda UFH ve streptokinaz alanlarda ise fondaparinuks kullanılabilir

Hastaya fibrinolitik tedavisi uygulandıysa heparin, 60 IU /kg IV bolus yüklendikten sonra devam eden 1-2 gün boyunca mak. 1000 IU/saat olmak üzere 12 IU/ kg IV infüzyon (aPTT 50 -70 arasında tutulmalı) veya enoksaparin verilecekse hasta 75 yaşından küçükse 30 mg IV bolus takiben 15 dk sonra başlanıp revaskülarizayona kadar veya medikal devam edilecekse maksimum 8 gün olacak günde 2 kez 1 mg/kg subkutan (ilk iki doz maksimum 100 mg olmalıdır), eğer 75 yaşından büyükse bolus olmadan 0,75 mg/kg subkutan (ilk 2 doz maksimum 75 mg olmalıdır), GFR 30 ml /dk/1.73 m2 den düşükse günde tek doz, eğer fondaparinuks kullanılacaksa 2.5 mg IV bolus dozu sonrasında 2,5 mg/ gün subkutan olarak maksimum 8 gün uygulanması önerilir (148)

2.3.4.5. Uzun dönem tedavi

Hastalara yaşam tarzı değişikliği olarak sigara bırakması, kan basıncı kontrolü, diyetinde akdeniz diyeti ağrılıklı beslenme, alkol alımının günlük < 20 g olması, kilo vermesi, fiziksel aktivite de artma önerilmelidir. Hastaları kardiyak rehabilitasyon programına alımı sağlanmalıdır (148)

Sekonder koruma tedavisinde aspirin, STEMI hastalarında ömür boyu önerilmektedir. Uzun dönem tedavide, CURRENT OASIS -7 ve TRANSLATE-ACS çalışmalarında gösterilmiştir ki yüksek doz aspirin ile benzer anti-iskemik ve daha az yan etkisi olan düşük doz (75-100 mg) aspirin verilmesi arasındaki etkinlik olarak fark yoktur bu sebeple ön planda önerilir (153, 154). Sınıf 1 endikasyon ile kontraendikasyon yoksa 12 ay boyunca tikagrelor veya prasugrel eğer bu ajanlar kullanılamıyorsa veya hastaya fibrinolitik tedavi verildiyse klopidogrel verilmesi önerilmektedir. Ağır kanama riski olan hastalarda en erken 6. ay sonrası P2Y12 inhibitörünün kesilmesi düşünülmelidir (sınıf IIa endikasyon ile)(152).

Eş zamanlı oral antikoagülan kullanacak olan hastalarda ise asa+ klopidogrel+ oral antikoagülandan oluşan 3 lü tedavinin ilk 6 ay boyunca her ay kanama ve iskemi açısından risk değerlendirilerek verilmesi önerilir. 3' lü tedavide rutin olarak, ikili tedavide ie gastrointestinal kanama riski yüksek hastalara proton pompa inhibitörü başlanması tavsiye edilir (112)

MI hastalarının sekonder profilaksisi için verilmesi en önemli ilaçlardan birisi beta-blokerlardır. Meta-analiz olarak bir çok çalışma incelendiğinde mortalite de %23'e yakın azalma izlenmektedir (112). Beta-bloker ajanları erken dönemde kontraendikasyon yoksa ivedilikle başlanması önerilmektedir.

STEMI hastalarında ACE inhibitörleri ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olay gelişimini ciddi oranda azaltır. Sol ventrikül re-modelling(yeniden şekillenmesini) etkileyerek bu koruyucu özelliğini gösterir bu etkisi diğer tedavilerin (aspirin, fibrinolitik, betabloker, vs) verilmesinden bağımsız olduğu tespit edilmiştir. ESC ve AHA STEMI kılavuzunda sınıf 1 endikasyonla anterior mı, kalp yetersizliği, sol ventrikül disfonksiyonu, diyabeti olan hastalarda ACE inhibitörünün ilk 24 saatte

başlanması tavsiye edilir. Yine bu kılavuzlarda diğer tüm tüm STEMI hastalarında sınıf 2a endikasyonla önerilir.Kontrendikasyonları; bilateral renal arter stenozu, gebelik, ciddi renal yetersizlik ve hiperkalemidir. Hasta tarafından ACE inhibitörü tolere edilemezse ARB, tercihen valsartan etken maddeki ilaç sınıf I endikasyonla tavsiye edilir (112, 148).Kalp yetmezliği olan hastalarda ACE ihibitörü/ARB, beta-bloker, mineralokortikoid reseptör antagonist tedavisi almalarına rağmen semptomatik olanlarda Angiotensin reseptör– neprilisin inhibitorü (ARNİ) tedavide önerilmektedir (112)

Eplerenone Post–Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) çalışmasın sonucunda total mortalitede %15, kardiyovasküler kaynaklı ölüm ve hospitalizasyonda %13 azalma görülmüştür. Öte yandan ALBATROSS'da yalnız STEMI subgrubunda ölüm oranlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir (155, 156) Bu çalışmalar ışığında ESC ve AHA STEMI kılavuzlarında; beta-bloker ve ACE/ARB inh tedavisi almasına rağmen LVEF %40 altındaki veya semtomatik kalp yetmezliği veya diyabet mellitus ile takip olan STEMI hastalarında, eşlik eden böbrek yetersizliği veya hiperkalemi yoksa sınıf I endikasyonla tavsiye edilmektedir.

STEMI hastalarında fonksiyonel magnezyum eksikliği görülebilmektedir ancak rutin olarak magnezyum replasmanı önerilmemekle birlikte magnezyum IV olarak serum magnezyum seviyesi < 2 mEq/L ve malign aritmilerden torsade de pointes tedavisinde kullanılabilir. Magnezyum seviyesi hipopotasemi varlığında bakılması önerilir çünkü Mg seviyesi düşükse hipopotaseminin düzeltilmesi daha zor olur (107).

Uzun dönemde eğer hastada diyabet mellitüs varsa metformin önerilirken son zamanlarda yapılan bir çok araştırma da SGLT -2 (Sodyum glikoz kotransporter) inhibitörleri ve GLP- 1 (glukoagon like peptit) analog türevi ilaçların kardiyovasküler hastalarında mortaliteyi azalttığı ispatlandığı için ilk planda düşünülmesi önerilmektedir (157).

STEMI sırasında hastada ilk günlerde LDL kolesterol (LDL-K) seviyeleri düşer ancak bu düşüşe aldanmamak lazımdır. Bu hastalarda en kısa süre içinde açlık

durumuna bakılmadan kan lipid seviyeleri ölçülüp bu düzeyler 4- 6 hafta sonra tekrar bakılmalıdır. STEMI sırasında randomize kontrollü birçok çalışma erken dönemde yüksek doz statin tedavisinin hastanın mortalitesini azalttığı gösterilmiştir. Eğer hasta statin kullanmıyorsa ve statin için herhangi bir kontrendikasyon yoksa, bazal değerinden bağımsız olarak bazal değere kıyasla en az %50 azalma veya hedef LDL-K < 1.4 mmol/L (<55 mg/dL) olması sağlanarak yüksek dozda statin verilmelidir. Hastada kardiyovasküler olaylar 2 yıl içinde tekrarlıyorsa hedef LDL-K <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) olması sağlanmalıdır. İleri yaş hepatik veya renal hastalık veya ilaç etkileşimi yüksek ise düşük doz statin verilebilir Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization (SECURE PCI) araştırmasında; primer perkütan girişim uygulanan akut koroner sendrom hastalarına işlemden önce ve 24 saat sonrasında 80 mg olacak şekilde iki kez yükleme dozunda atorvastatin verilmiş ve devamında günlük 40 mg olarak idame edilmiş ve MACE oranlarında %46 lık rölatif risk azalması izlenmiştir. Ancak hastanın hedef LDL-K düzeyinine maksimum verilen yüksek doz statine rağmen 4-6 haftada ulaşılamazsa tedaviye ezetimibe eklenmesi önerilir. 2019 ESC dislipidemi kılavuzunda bu iki ajana rağmen hedef değerlere ulaşılamazsa tedaviye PCSK-9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitörleri eklenmelidir.

2.4. ST SEGMENT YÜKSELMESİZ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ (NSTEMI) VE KARARSIZ ANGİNA (USAP)

Göğüs ağrısı veya diğer eş iskemik şikayetleri olan hastada, EKG'de geçici ST segment elevasyonu, kalıcı veya geçici ST segment depresyonu, komşu derivasyonlarda T dalgalarının inversiyonu, düzleşmesi, bifazikleşmesi veya psödonormalizasyonu ile birlikte alınan kanda miyokardiyal nekroz markerlarının yüksek olması ile NSTEMI tanısı koyulur. Bu klinik tabloda STEMI deki transmural nekrozdan farklı olarak subendokardiyal nekroz mevcut olup zamanla tanı ve tedavideki değişimler sayesinde sıklığı giderek artmaktadır. STEMI'ye kıyasla erken dönemde mortalitesi daha düşüktür ancak etkilediği hasta grubu daha çok ileri yaş ve komorbiditesi fazla olan hastalar olduğu için uzun dönemde mortalitesi benzerdir (158, 159)

USAP miyokardiyal nekrozun eşlik etmediği istirahatte veya minimal eforla göğüs ağrısı veya eşdeğer iskemik şikayetlere neden olan akut koroner sendrom

tablosudur. NSTEMI den farklı olarak hem kanda hem EKG de herhangi bir patoloji izlenmez. Prognozu en iyi olan AKS tipidir çünkü miyokardiyal nekroz yoktur. İnsidansı yüksek duyarlı troponin kullanılmaya başlandığından bu yana azalmıştır (160)

Bu iki AKS tipi benzer fizyopatolojiye klinik tabloya neden olur her ikisi de anjina ile prezente olur tipik olarak 10 dk dan uzun süren istirahatte veya hafif egzersiz ile artan son zamanlarda şiddeti sıklığı artmış hatta uykudan uyandırabilecek karaktere sahip olması nedeni ile stabil anjinadan ayrılır.

Kanada Kalp Cemiyeti (CCS) anjina sınıflandırması şöyledir;

Sınıf I: Günlük fiziksel aktiviteler yürüyüş merdiven çıkma gibi eforlarla ağrı olmaz ancak ağır aktivitelerle ağrı oluşur.

Sınıf II: Günlük aktiviteler hafif bir şekilde kısıtlanmaya başlar kişi tempolu yürüdüğünde merdiven rampa çıkarken yemek sonrası, rüzgar veya soğukta yürürken, emosyonel durumlarda veya sadece özellikle uykudan uyandıktan hemen sonra ve birkaç saat sonrasındaki günlük aktiviteler de anjina oluşur. Anjina olmadan normal hızda ve normal koşullarda 200 mt den fazla yürüyebilir veya bir kattan daha fazla merdiveni çıkabilir.

Sınıf III: Günlük aktivitelerinde belirgin derecede kısıtlanma olur ve normal hızda ve 10-200 mt yürüyüş veya tek kat merdiveni çıkarken semptom oluşur.

Sınıf IV: İstirahatte de olmak üzere en ufak fiziki aktivitede semptom oluşur (161).

2.4.1. Semptomlar ve Fizik Muayene

En önemli semptom anjinadır. Göğüs ağrısı; istirahatte 20 dk'dan daha uzun veya yeni gelişen sınıf 2 veya 3 anjina (de novo) veya daha önceden kararlı olan ancak progresif olarak şiddeti artan (kreşendo anjina) veya miyokart enfarktüsü sonrası anjina niteliğindedir. Uzamış anjina semptomu hastaların %80 inde denovo ve kreşendo anjina ise hastaların %20'sinde saptanır. Tipik ağrı; retrosternal bölgede ağırlık, basınç veya

yanma hissinde, genellikle sol kol (daha az olarak sağ kola veya her iki kol), sol omuz, çene, boyna yayılabildiği gibi ağrı yeri kulak ile epigastrium arasında herhangi bir noktada olabildiği gibi ağrı aralıklı veya sürekli karakter gösterebilir. Ağrıya terleme, bulantı kusma, dispne, epigastrik ağrı ve senkop eşlik edebilir. Hastalar sadece dispne, hazımsızlık, epigastrik ağrı ile de başvurabilir. Bu başvuru ile gelen hastalar genelde yaşlı, kadın cinsiyette, diyabetli veya kronik böbrek hastalığı veya demansı olanlardır. Anjina nitratla azalan egzersizle artan şekilde olup bu hastalarda anemi, enfeksiyon, ateş, inflamasyon, metabolik ve endokrin

(tiroid hastalığı gibi) ko-morbiditeler tetikleyeci olabilir (158, 159).

Fizik muayenede spesifik bulgusu yoktur. Kalp yetmezliği geliştiyse oskültasyonla pulmonerlerde raller, kalpte S3 S4, papiller kas iskemisine olduysa mitral yetersizlik pansistolik üfürüm duyulabilir. NSTEMI de STEMI e kıyasla hipotansiyon, filiform nabız, ciltte soğukluk gibi şok bulguları görülebilir.

2.4.2. Laboratuvar Bulguları

2.4.2.1. Elektrokardiyografi

AKS şüphesi olan tüm hastalara ilk temasdan itibaren 10 dk içerisinde 12 derivasyonlu EKG mutlaka çekilmelidir. USAP /NSTEMI de %30 a yakın hasta da EKG tamamen normal ancak diğer hastalarda en sık görüken EKG bulguları; ST segment çökmesi, geçici ST yükselmesi ve T dalga değişiklikleridir (158) İlk EKG bulguları normal olan ise tanı netleşene veya semptomlar rahatlayana kadar 20-30 dk ara ile EKG tekrar tekrar çekilmelidir (159). Yüksek riskli NSTEMI hastalarının üçte birinde lezyon CX dedir (162). Külprit lezyon CX ve RCA' nın akut marjin dalında ise standart EKG ile gösterilemeyebilir bu sebeple rutin olarak ek olarak V7-V9 ve V3R-V4R elektrodlarıda takılıp çekilmelidir (160). EKG sadece tanıda değil risk değerlendirilmesinde de önemlidir. USAP/NSTEMI hastalarının %10'unda vazospazm veya transmural iskemi bulgusu olarak 20 dk' dan kısa sürmek kaydıyla ST segment yükselmesi görülebilir ve bu durum kötü prognozla ilişkilidir. Hastaların bazal EKG ile tekrarlı çekilen EKG'lerin karşılaştırılması önemlidir ve NSTEMI de komşu iki veya daha fazla derivasyonda 0.5 mV luk ST segment depresyonu spesifiktir. ST çöküşü

yapısı düz veya aşağıya doğru (downsloping) geçici ve dinamik özelliktedir bazı vakalarda T dalga inversiyonu eşlik edebilir. Prognoz ST depresyonu oldukça kötüleşir. Tekrarlı iskemi riski varsa olaydan sonraki günlerde EKG takibi önerilir. Özellikle ilk haftadan sonra ST depresyonu devam ediyorsa bu durum artmış re-enfarktüs ve ölümle ilişkilidir. T dalga inversiyonunun iskemiyi göstermede duyarlılığı düşüktür, prognozla ilişkisi net değildir. Ancak Wellens Sendromudur (Tip a da ;bifazik t dalgası tip d de ise t derin t negatifliği) T dalga negatifliği ile ilişkili özel bir durumdur; V2-V4 de R dalgası ile birlikte derin veya terminal T dalga inverisyonudur. LAD de kritik lezyon olduğunu gösterir ve müdahale edilmezse anterior miyokart enfarktüsü geliştiği gösterilmiştir (107).

2.4.2.2. Biyobelirteçler

Kanda bakılan parametreler; NSTEMI/USAP şüphesi olan hastalarda tanı, risk sınıflaması ve tedavide rol oynar. Bu biyobelirteçler; miyokardiyal nekrozu, hemodinamik stresi, aterosklerozu agreve eden vasküler hasar ve inflamasyonu gösterir. Miyokardiyal nekroz varlığında kanda kardiyak spesifik troponinler (cTNI ve cTnT) kanda artar ve bu artış varsa tanıya NSTEMI yoksa USAP denir.

CK-MB ise miyokardiyal enfarktüsten sonra 4-6 saat içinde yükselir ve 24. saatte pikini yapar. Günümüzde tanıdan ziyade troponinlere kıyasla kanda daha erken elimine edildiği için enfarkt büyüklüğü ve re enfarkt saptanması amacıyla kullanılır (163).

Miyokardiyal nekrozun belirlenmesinde en duyarlı ve en spesifik belirteç kardiyak troponinler (cTnI ve cTnT) dir ve STEMI'deki gibi NSTEMI için de kullanılır. Semptomlar olmaya başlmasından itibaren 3-4 saat içinde yükselir ve pikini 24. saatte yapar ve enfarktın büyüklüğüne göre birkaç gün ile iki haftaya kadar kanda yüksek kalmaya devam eder. Tanıda yeri daha önceden yukarda bahsedildiği gibi üst referans değerinin 99 persentilinin üstünde saptanması veya bu değerden daha düşüşe tespit edilmesi şeklinde kullanılır.

Yeni geliştirilmiş olan yüksek sensitif troponin (hs-cTn) kitlerinin sayesinde hastalar erken dönemde ve kanda çok daha düşük düzeylerdeyken bile saptanabilmektedir. 2015 ESC NSTEMI kılavuzunda da biyobelirteç olarak yüksek duyarlıklı troponin ölçülmesi tavsiye edilmektedir (159). Ayrıca bu biyobelirteçler prognozun ve agresif tedavi gerektiren hastaların belirlenmesini de sağlar. cTnT ve cTnI sensitivite ve spesifisite açısından farklılık göstermez ancak kronik böbrek yetersizliği hastalarında cTnI tercih edilmelidir.cTnT son dönem diyalize giren böbrek yetersizliği olan hastaların %15-50'sinde herhangi bir miyokardiyal nekroz bulgusu olmadan yükseklik saptanabilir ancak bu oran cTnI' da %10 dan azdır (164). Kardiyak troponinler iskemi dışında başka birçok sebeple de kanda seviyeleri yükselebilir bunlar; sepsis, yanıklar, miyokardit, sol ventrikül hipertrofisi, pulmoner emboli, kronik kalp yetersizliği, akut nörolojik hastalıklar pulmoner hipertansiyon ve ilaç toksisitesidir (160).

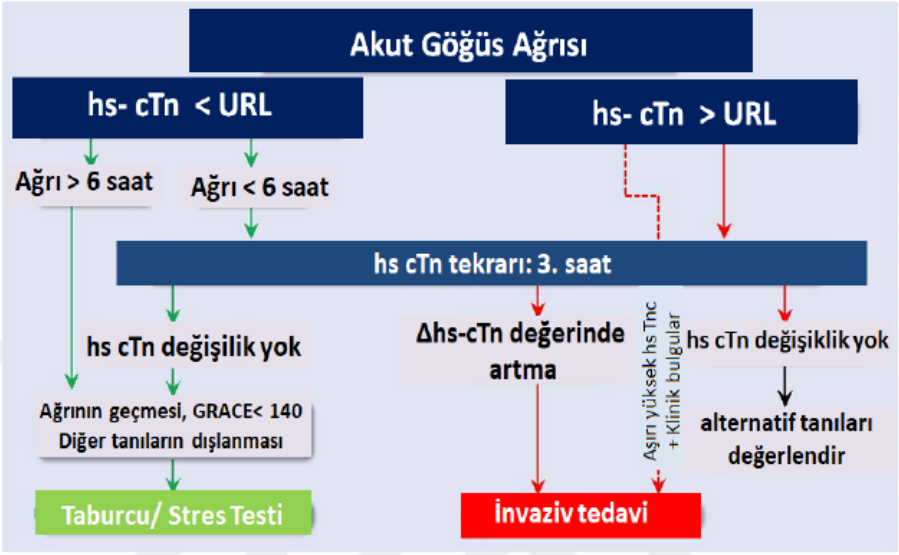
Risk sınıflmasında kullanılan başka diğer belirteçler ise CRP, pro-BNP, lipit profili, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), glukoz ve HbA1c'dir.

2.4.3. Tanı Koyma ve Dışlama Algoritmaları

Hs-cTn kitleri kullanımı sonrasında kontrol troponin düzeylerine NSTEMI şüphesi olan hastalarda daha eken dönemde bakılması önerilmiştir. Böylece hem tanı hem tedavi daha erken sağlanacak ve acil servis yatışı kısaltılıp maliyete de katkı sağlanacağı düşünülmüştür. Acil servisde güncel olarak göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda 0h/3h ve 0h/1h protokolleri , hs-cTn bakılarak kullanılmaktadır. Bu protokollerin klinik ve EKG ile birlikte kullanıldığında negatif prediktif değeri % 99, tanı koyulan miyokard enfarktüsü için pozitif prediktif oranı % 75-80'dir (160).

0/3 saat protokolünde, başvuru sırasında hs troponin ÜRS (Üst Limit) belirgin düzeyde yükseliş saptanırsa yüksek ihtimalle NSTEMI tanısı koyulur. Hasta ağrı başlangıcından 6 saat sonra başvurduysa ve troponin değeri negatif saptanırsa bakılan tek troponin değerine göre NSTEMI ekarte edilebilir. Bu hastaların anjina semptomu geçtiyse ve GRACE skoru 140'dan düşükse taburculuk sonrasınd stres testi ile hastanın iskemisi değerlendirilmesi önerilir. Ancak hastanın ağrısı 6 saat ierisinde olduysa ilk

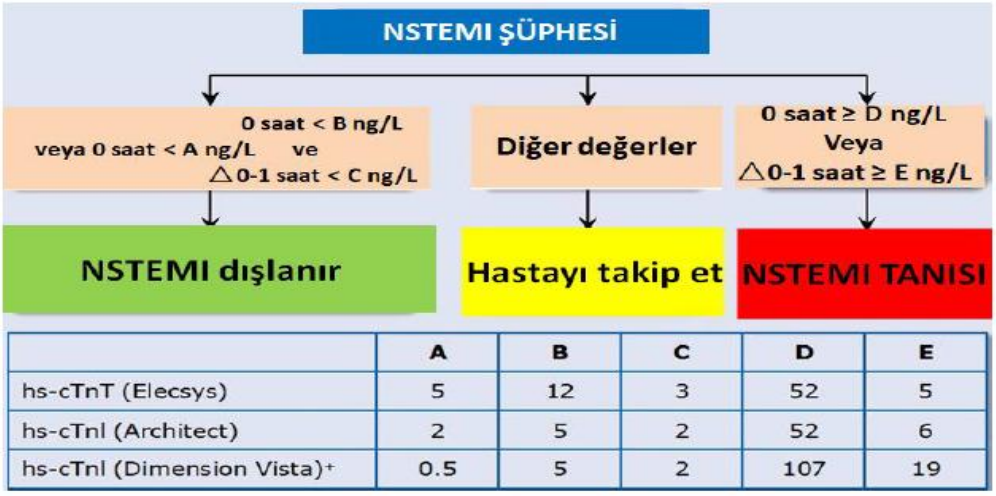
değer negatif olsa bile kontrol troponin 3.saatte bakılması önerilir ve buna göre tek bir ölçüm ÜRS i geçerse NSTEMI tanısı koyulur (160) (Şekil 12)



hs-cTn: Duyarlılığı yüksek troponin, URL: Üst referans limit, GRACE: Global Registry of Acute Coronary Even Skoru, Δ Troponin Değeri: Aynı hastadan belli aralıklarla alınan iki değerin arasındaki yüzdesel değişim

Şekil 12. 0/3 saat tanı algoritması (160)

0/1 saat tanı algoritmasında ise bazal ve değişim değerleri ölçüme özgüdür. Başvuru anında ve sonrasındaki 1.saatte bakılan hs troponin seviyeleri ve bu değerlerindeki değişim (Δ) algoritmanın temelini yapar (Şekil 13).



	A	B	C	D	E
hs-cTnT (Elecsys)	5	12	3	52	5
hs-cTnI (Architect)	2	5	2	52	6
hs-cTnI (Dimension Vista)+	0.5	5	2	107	19

A değerlerinin kullanımı en az 3 saatlik göğüs ağrısı ile başvuruda uygundur, Δ Troponin Değeri: Aynı hastadan belli aralıklarla alınan iki değerin arasındaki yüzdesel değişim

Şekil 13. 0/1 saat tanı algoritması(160)

Tercih edilen her iki algoritmadan da bağımsız olarak, sonuçlar EKG, klinik bulgular ile beraber değerlendirilip klinik şüphe hala devam ediyorsa veya hastanın semptomu tekrarladıysa mutlaka takibe devam edilmelidir.

2.4.4. Görütüleme Yöntemleri

İnvasiv veya noninvasiv tetkikler aracılığıyla hastalar değerlendirilir. İnvaziv yöntemler tanı amaçlı, nonivaziv yöntemler ise tanı ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi, koroner arter hastalığı ciddiyetinin tespiti, troponin yüksekliği ile oluşan diğer sebeplerin ekartasyonu, çok damar hastalarında ise sorumlu damarın belirlenmesi için iskeminin oluştuğu lokalizasyonu belirlemek, tedavi edildikten sonra rezidüel iskemiyi göstermek için kullanılır (110).

2.4.4.1. Noninvaziv fonksiyonel görüntüleme yöntemleri

Ekokardiyografi, AKS şüphesindeki tüm hastalara yapılması gereken acil servis veya göğüs ağrısı ünitelerinde bulunması gereken bir görüntüleme aracıdır. Segmenter veya global duvar hareket kusuru belirlenebilir. Belirgin duvar hareket kusuru yoksa kontrast ekokardiyografi ve strain yöntemleri kullanılarak konvansiyonel ekokardiyografinin tanısal ve prognostik düzeyi arttırılır. EKO sayesinde göğüs ağrısının diğer birçok sebepleri tanısında da yardımcı olur bunlar; perikardiyal efüzyon, hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) , aort stenozu ve benzeri kapak patolojileri, aort diseksiyonu, akut pulmoner embolidir. Hemodinamik instabilite varlığında da kullanılmalıdır. (113).

EKG'de iskemi lehine bulgusu olmayan, troponini negatif ve takipleri sırasında ağrıları tekrarlamayan hastalarda stres testleri taburculuktan önce veya taburculuktan hemen sonra iskemi araştırılması için kullanılır. Stres görüntüleme (nükleer izotoplarla olan perfüzyon görüntüleme, dobutamin veya dipiridamol stres ekokardiyografi) efor EKG' ye göre daha duyarlı olduğu gibi prognozu belirlemede daha iyidir. Hangi stres testinin uygulanacağı hastaya merkeze göre seçilmelidir. Egzersiz (EFOR) EKG'de evre 3 den önce 0.2 mV den fazla ST segmentte çökme gelişmesi, hipotansiyon, ventriküler

aritmi veya stres görüntülemede sol ventrikül fonksiyonlarında tutulma izlenmesi yüksek risk göstergesi olup koroner anjiografi ivedilikle yapılmalıdır .

Miyokart perüzyon sintigrafisi EKG değişikliği olmayan ve troponin yükselmesi olmayan hastalarda kullanılabilir. Sabit perfüzyon defektleri miyokardiyal nekrozu saptamayı sağlar. Ayrıca AKS hastalarında risk sınıflandırması yapılmasını sağlar. Efor testi yapılamayacak hastalarda farmakolojik stres testi kullanılabilir.

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMRI), ekokardiyografiden üstün olarak ventrikül hacimleri, ejeksiyon fraksiyonu ve miyokard kitlesi ölçümlerinde gerçeğe en yakın sonuçları göstermekle birlikte ventriküler ödemi, miyokart perfüzyonu, duvar hareket bozuklukları, enfarkt ve hiberne alanlarının saptanmasını sağlar. Geç gadolinum tutulumu skar dokusunu, T2 ağırlıklı görüntülemede miyokardiyal ödemi göstererek ile yeni enfarkt ayırımını sağlar. Ayrıca Tako-Tsubo kardiyomiyopatisi veya miyokardit gibi diğer kalp tutulumu yapan hastalıkların tanısında da kullanılır (113)

2.4.4.2. Noninvaziv anatomik görüntüleme yöntemleri

Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Koroner Anjiografi ile epikardiyal koroner arterler görüntülenir ve normal olması halinde koroner arter hastalığı tanısı ekarte edilir. Koroner BTA (Bilgisayarlı Tomografik anjiografi) ile nefesini yeterince tutan, ciddi obezitesi olmayan, sinus ritminde ve kalp hızı dakika da 65'den az olan, kalsiyum skoru (örn. Agatston skoru <400) ve dağılımı uygun olan hastalarda doğru sonuçlar elde edilmektedir. Yapılan araştırmalar ışığında koroner BTA ile acil servislerde kalış süresinde ve yeniden acil başvurularında azalma sağlanarak, maliyet açısından daha efektif olduğu ve strest test kullanımını azalttığı, koroner anjiyografi kullanılmasında ise artış olduğu anlaşılmıştır. Güncel kılavuzlarda sınıf 2a düzeyiyle düşük orta riskli hastalarda kullanımı önerilmektedir (113)

2.4.4.3. İnvaziv görüntüleme yöntemleri

60 yıla yakın bir zamandır invaziv koroner anjiyografi (KAG) epikardiyal koroner arterlerin görüntülenmesinde standart görüntüleme yöntemidir. Yapılan çalışmalarda NSTEMI/USAP da sorumlu lezyonun tipik olarak uç kısımları girintili, lümene doğru protrude olarak dar boyunlu ekzantrik darlık şeklindedir. Bu bulgular bozulmuş plak veya trombüsden dolayı olabilir. Spesifik olmamak ile beraber lezyonun bulanık görünmesi, polipoid yuvarlak kenarı ile lümen içinde yuvarlak bir kitle varlığı daha çok trombüs lehine olmakla düşündürür. NSTEMI/USAP tanısı alan hastalara yapılan koroner incelemede ortalama %85' inde en az bir ana epikardiyal arterde % 50 den fazla darlık görülür ve büyük bir çoğunda çoklu damar hastalığı (%10 ana koroner arter hastalığı, %35 üç damar, %20 iki damar hastalığı) görülür, tek damar hastalığı ise yaklaşık olarak %20 oranındadır. NSETMI/USAP tanısı alan hastaların %15 inde ise anlamlı ciddi darlık görülmezken bu kısmın çoğunu kadınlar oluşturur ve daha iyi prognozludur. Ciddi koroner arter hastalığı tespit edilmeyen bu hasta grubunda oluşan miyokardiyal iskeminin endotel disfonksiyonu, mikrovasküler koroner obstrüksiyonu veya vasospazm ile ilgili düşünülmektedir (145). 8 büyük randomize çalışmanın dahil edildiği 37 bin hastanın katıldığı meta-analizde ciddi koroner arter darlığı olmayan bu hastaların ilk aylık mortalite ve MI geçirme oranları %2.2 ilen bu oranlar ciddi darlığı olanlarda %13.3 olarak tespit edilmiştir (165).

Plak morfolojisi için intravasküler ultrason (IVUS) ve optik kohorens tomografi (OCT) kullanılır. Günümüzde özellikle stent implantasyonu sırasında kullanılması önerilir, ana koroner arter lezyonlarını değerlendirmek için daha çok IVUS, stent implantasyonu optimizasyonunda ise OCT verileri daha değerlidir (166)

2.4.5. Risk Değerlendirilmesi

NSTEMI/USAP hastalarında risk sınıflaması yapılarak uzun ve kısa dönem prognoz belirleme, hastanın nerde yatacağının (yoğun bakım, ara yoğun bakıma yatış veya poliklinik şartlarında takip gibi) belirlenmesi, tedavi yöntemi ve hangi medikal tedavinin uygulanacağının (GpIIb/IIIa, DMAH kullanımı, erken invaziv strateji veya medikal tedavi) belirlenmesi sağlanır (147). Erken risk değerlendirmesi hasta yüksek

risk grubunda ise erken dönemde tedavi başlamak açısından, geç risk değerlendirmesi ise prognoz tayini belirlenmesi için önemlidir. Risk değerlendirilmesinde klinik bulgular, EKG, laboratuvar parametreleri ve risk skorları kullanılır(113)

Erken prognozun belirlenmesinde hastanın başvuru kliniği önem arz eder. İstirahatte bile olan göğüs ağrısı, taşikardi, hipotansiyon, kalp yetmezliği, yeni gelişen mitral yetersizliği kötü prognozu gösterir ve bunların varlığında acil tanı ve girişim gereklidir (159). Prognozda etkili olan başka diğer belirteçler ise yaş, cinsiyet, sigara, hastanın kilosu diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı öyküsü, aile öyküsü, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve diğer ko-morbiditeler bulunması ve daha önceden aspirin kullanıp kullanılmamasıdır. İleri yaşta eşlik eden komorbiditeler ve hastanın yaygın damar hastalığı daha sık gözlenirken, kadın hastalarda ise daha sık olarak obstrüktif olmayan koroner arter hastalığı görülür ve ciddi darlık olmadığı için prognoz diğer gruba göre daha iyidir. Hasta kilolu ise daha genç yaşta başvuru ve koroner arter hastalığı daha erken dönemde yakalanarak ve daha agresif tedaviye uygun oldukları için kısmen prognozları iyi olmakla beraber aşırı kilo uzun dönem mortalitesi yüksektir.

Hastanın başvuru sırasındaki EKG bulguları da erken dönem risk belirteçlerindendir. Yapılan çalışmalar ışığında eğer hastada ST segment değişimi varsa EKG'si normal hastalara kıyasla daha kötü prognoz ile ilişkilidir. ST depresyonu olan hastalarda bir aylık mortalite %10, belirgin T negatifliği olanlarda %4.5, normal EKG' si olanlarda ise %1' dir (141). Sessiz iskemiyi tespit etmek için devamlı EKG takibi önerilir. Bu takiplerde ST değişimi saptanan hastalarda mortalite daha yüksek saptanmıştır. MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) araştırmasında NSTEMI hastalarında kesintisiz olarak 6 gün boyunca holter- EKG ile takip edilmiş olup bu hastaların %20' sinde geçici ST depresyonu tespit edilmiştir. Bu hastaların 1 yıllık izlemlerinde ST değişimi olanlarda mortalite arttığı izlenmiştir (167)

NSTEMI tanısında olduğu kadar prognozunda da kardiyak troponinler önemlidir. Tanıda yüksek duyarlılıklı veya normal troponin arasında farklılık yokken prognozda yüksek duyarlılıklı troponin daha değerlidir. hs cTn başvuru değeri

yükseldikçe mortalitede aynı oranda artar. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) skorlamasında (Tablo 12-13) serum kreatinin seviyesi ve glomerüler filtrasyon hızı, prognozda önemlidir.

2014 AHA kılavuzunda sınıf 2b endikasyonla; akut koroner sendromlu hastalarda B-tip natriüretik peptid (BNP) ve N terminal pro B tip natriüretik peptid (NT-proBNP) değerleri troponine ek olarak prognostiktir ve bu sebeple bakılması önerilmektedir.

Bir diğer prognostik faktör sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi olup hastaların yatışı sırasında bakılması önerilmektedir. Birçok görüntüleme yöntemi mevcut olmakla beraber Ekokardiyografi en çok kullanılan yöntemdir. Kötü prognostik olarak tespit edilen bulgular; LV sistolik disfonksiyonları, diyastolik yetmezlik, sağ ventrikül disfonksiyonları, sol atriyal volümde artışı, mitral yetmezliktir (168-170).

2.4.6. Tedavi

NSTEMI/USAP şüphesinde ilk olarak 10 dakika içinde EKG çekilmeli ve 1 saat içerisinde hs-cTn sonuçlandırılmalıdr. Risk gruplarına göre hastalar yoğun bakım, ara yoğun bakım veya monitörlü bir servis yatağına alınmalıdır. Yüksek ve çok yüksek riskli hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde devamlı EKG, oksijen ve kan basıncı takibi yapılması önerilmekte olup bu hasta grubunda 12-24 saatlik takipte göğüs ağrısı yoksa ve hemodinamik olarak stabilse hasta tolere ettiği sürece mobilize olmaları önerilir. Oksijen tedavisi siyanozu, kalp yetmezliği veya SaO2 < %90 olanlara önerilir. Morfin türevi analjezikler nitrat ve betablokere rağmen anjina devam etmesi halinde kullanılır. Hastada semptomlar gerilemezse diğer tüm değerlerinden bağımsız olarak acil perkütan girişim planlanmalıdır (107)

2.4.6.1. Anti-iskemik tedavi

Anti-iskemik tedavi ile kalp hızı kan basıncı ön yük ve kalp kasılması azaltılarak kalbin oksijen ihtiyacı azaltılıp kalbe giden oksijen sunumu arttırılmaya çalışılır.

Nitratlar, koroner arterlerde vazodilatasyon ile kan akımını arttırılır ve diğer taraftan sistemik venöz dilatasyon yaparak ön yükü azaltıp miyokardın oksijen ihtiyacının azaltılmasını sağlar.Bunların dışında sistemik arteriyel dilatasyon yaparak kardiyak art yükü ve sol ventrikül duvar gerilimini düşürür ve böylece oksijen tüketimi azaltılmış olur ve az miktarda da antiplatelet etkileri olduğu düşünülmektedir. ISIS-4 araştırmasın dagerek STEMI gerekse NSTEMI hastalarında mortalite üzerinde etkileri olmadığı saptanmıştır (171).

β Adrenerjik Reseptör Blokerleri (Beta-blokerler), Birçok çalışmada her ne kadar çalışmalar revaskülarizasyon yapılmayan vakaları veya STEMI hastalarını içerse de beta-blokerların mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir .

40 bin kadar hastanın katıldığı 10 çalışmanın meta analizinde perkütan girişim uygulanan hastalar içerisinde oral beta-bloker alan hastalarda almayanlara göre özellikle düşük EF li grupta tüm nedenli ölümlerde belirgin olarak azalma saptanmıştır (172). 4700 USAP' lı hastanın katıldığı 5 çalışmayı içeren başka bir meta-analizde ise beta-blokelerin mortalite üzerine herhangi bir etkisi tespit edilememiş olup, ancak bu hastaların MI progresyonunu azalttığı saptanmıştır (173).

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB), başlıca vazodilatasyon etkileri ile kan basıncını düşürdükleri gibi nondihidropridin grubu KKB'ler kalp hızını ve kalbin kasılmasını azaltarak miyokardın oksijen ihtiyacının azalmasını sağlarlar. Bu ajanlar maksimal dozda nitrat ve beta-bloker tedavi uygulanmasına rağmen iskemik semptomları gerilemeyen, veya beta-blokerler ilaçların kontraendike olduğu veya hipertansif hastaların anti-iskemik tedavisinde kullanılabilirler (160)

Renin-Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi İnhibitörleri, başlıca ACE-İ, ARB ve aldosteron antagonistlerini (MRA) içerir. STEMI endikasyonları ile benzer şekilde aynı endikasyonlarla kullanılır. Mortalite üzerine etkileri özellikle diyabetes mellitüs ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda bellidir.

Ivabradin, kalp hızını sinüs nodunda I(f) pacemaker akımını selektif olarak inhbisyonu yaparak azaltır ve anti-anjinal olarak etkiler. Hastaların nitrat, beta-bloker, KKB tedavisinden sonra kullanılan ikinci basamak anjinal ilaçlardandır (112)

Ranolazin, kan basıncı ve kalp hızında değişiklik yapmadan efor kapasitesini arttırır ve geç sodyum akımının seçici inhibisyonuyla anjinayı azaltır. İlk basamak ilaçlar olan β-bloker, nitrat, KKB alamayan veya alsa bile yetersiz kalan özellikle HbA1c düzeyi yüksek olan hastalarda tek başına veya diğer anti-anjinal ilaçlara ek olarak kullanılabilir. Ancak QTc' de uzamaya neden olduğundan EKG takibi yapılması önerilir (112)

Trimetazidin, metabolik yollarla anti-anjinal etki gösterirken hemodinamiyi etkilemez. İkinci basamak anti anjinal ilaç grubundandır. Kan basıncı veya kalp hızı düşük, birinci basamak ilaçları alamayan hastalarda kullanılır .

Lipit düşürücü tedavi, STEMI hastaları ile aynı endikasyon önerilir mortalite üzerine azalma sağlar. NSTEMI /USAP'lı hastalarda da ivedilikle tedavi başlanmalı ve hedef LDL kolesterol 55 mg/dL' den düşük olmalıdır.

2.4.6.2. Antitrombotik tedavi

NSTEMI/USAP hastalarında kanama riski en az ölçüde tutularak mortalite ve morbidite azaltılması amaçlanır. Hangi antiagregan kombinasyonu uygulanacağı ise genel duruma eşlik eden ko-morbidite ve hastanın kullandığı diğer ilaçlara, kliniğine, koroner anjiyografinin zamanına ve anjiyografiden sonra tedavi planına bağlı olarak seçilir.

Aspirin, STEMI'de olduğu gibi kontraendikasyon olmadığı sürece tanı koyulunca ivedilikle başlanmalı ve sekonder profilakside ömür boyu verilmesi önerilir. 2015 NSTEMI ve 2017 İATT kılavuzlarında 150-300 mg oral yükleme dozunu ve sonrasında 75-100 mg/ gün oral idame olarak kullanılması önerilir. Aspirin allerjisi olması durumunda klopidogrel önerilir (152).

P2Y12 reseptör antagonistleri, Güncel kılavuzlarda aspirine ek olarak STEMI endikasyonu ile benzer endikasyonda kullanımı önerilir

Bu grupta sık olarak kullanılan ilaçlar klopidogrel, tikagrelor, prasugrel ve kangrelordur.

NSTEMI hastalarında no -reflow veya anjiografide trombotik komplikasyon varlığında Glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) inhibitörleri olan Abciximab, eptifibatide ve tirofiban sınıf IIa endikasyonla kurtarıcı tedavi olarak verilmesi önerilmektedir.Ancak prasugrelde olduğu gibi koroner anatomisi bilinmeyen NSTEMI vakalarında kullanılmaz (160).

2.4.6.3. Antikoagülan tedavi

İskemik olayları azaltmak için NSTEMI/USAP hastalarında antiagregan tedavilere ek olarak anti-koagülan tedavi önerilir. Anti-koagülasyon tedavisi tanı koyulur koyulmaz başlanmalıdır veya hastaya revaskülarizasyon sağlanana kadar ya da maksimum sekiz gün sürecek şekilde verilmelidir (160)

Heparin (UFH), yarı ömrü kısa olan ve devamlı intravenöz infüzyon şeklinde kullanılarak faktör 10a'yı antitombin üzerinden inhibe eder. Hastalara 60Ü/kg (maksimum 5000Ü) bolus yüklendikten sonra 12Ü/kg/saat infüzyon başlanmalı ve etkin dozu ayarlamak için aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile takip edilmelidir (aptt düzeyi 50-75 arasında tutulmalı, 6 saatte bir bakılmalı). Perkütan koroner girişim sırasında 70-100Ü/kg (GIIb/IIIa inhibitörü kullanılırsa 50- 70Ü/kg) verilmelidir ya da dozu aktive pıhtılaşma zamanın kullanılarak ayarlanabilir(250-350 sn ancak GIIb/IIIa inh. İle beraber kullanılırsa 200-250 sn). NSTEMI'de hastaya fondaprinuks verilemeyecekse sınıf I endikasyon ile tavsiye edilir. Heparine bağlı kanama gelişmesi halinde antidotu protamin sülfattır ve 100 U heparine karşı 1 mg uygulanması önerilir. Trombositopeni heparin alan hastalarda az rastlanılmayan bir yan etki olup mutlaka trombosit takibi yapılmalıdır. Eğer hastada heparine bağlı trombositopeni (HİTT) izlenirse antikoagülasyon için fondaparinuks veya argotroban verilebilir (158)

Düşük molekül ağrılıklı heparinler (DMAH), heparine kıyasla daha güçlü faktör 10a inhibisyonu yapar ve pratikte en çok kullanılan preparatı enoksaparindir. Dozu STEMI ile aynıdır. Fondaparinuks verilemediği durumlarda sınıf 1 endikasyonla

kullanımı önerilir. 2015 ESC NSTEMI kılavuzunda heparin ve dmah tedavilerinden birbirine geçiş önerilmemektedir.

Fondaparinuks, subkutanöz olarak verilen faktör 10a' nın selektif inhibitörüdür. Subkütan kullanımında biyoyararlılığı %100 dür. Günde tek doz uygulanır, yarı ömrü 17 saattir. NSTEMI'de verilmesi önerilen doz 2.5 mg/gündür ve eGFR <20 mL/kg/1.73m2 ise kontraendikedir. DMAH ve UFH dan farklı olarak anti-10a düzey takibi gerektirmediği gibi trombositopeni yapmaz.

Bivalirudin, intravenöz olarak kullanılan direkt trombin inhibitörüdür. NSTEMI ile gelen hastalarda anjiografi işlemi öncesi yükleme 0,1 mg/kg, idame 0,25 mg/kg/saat infüzyon başlanmalı ve anjiografi işleminde yükleme 0.75 mg/kg başlanmalı ve anjiografi bittikten sonra da 4 saat devam edecek şekilde idame saatte 1.75/kg verilmelidir(158). Sınıf 1 endikasyonla 2015 NSTEMI kılavuzunda kullanılması tavsiye edilirken, 2018 miyorkadiyal revaskülarizasyon kılavuzunda ise NSTEMI hastalarında sınıf IIb endikasyonla önerilmektedir (158).

2.4.6.4. Revaskülarizasyon tedavisi

NSTEMI/USAP hastaları günümüzde çok büyük bir kısmı gelişmiş sağlık sistemi olan yerlerde koroner anjiografi yapılmaktadır. Hastalara revaskülarizasyon yapıldığı zaman sağkalımları arttırdığı, hastanede yatışları azalttığı ve semptomların daha çok iyileştiği tespit edilmiş olmakla birlikte her hasta bireysel değerlendirilmeli ve işlemin riski hastanın özellikleri yaşı göz önünde bulundurularak kar zarar oranına göre yapılması önerilir. İnvaziv tedavi uygulanacaksa bunun zamanı, revaskülarizasyonun tekniği, hastanın kliniği eşlik eden hastalıkları kognitif durumu, beklenen yaşam ömrü ve lezyonun anatomik ve fonksiyonel durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

2.4.6.4.1. İnvaziv koroner anjiyografi

Koroner anjiografi NSTEMI/USAP hastalarının yönetiminin ana unsurunun oluşturur;

- ❖ Epikardiyal arterlerde varsa obstruktif lezyonları rs göstererek tanının kesinleştirilmesi veya ekartasyonu ve böylece tedavinin belirlenmesi,

- ❖ Revaskülarizasyon stratejisinin tespit edilmesi,

- ❖ Risk sınıflandırılmasının yapılmasını sağlar (159)

NSTEMI hastalarının koroner anjiografisinde normal koroner arterlerden yaygın üç damar hastalığına kadar geniş spektrumda lezyonlar izlenebilir. Minimal koroner arterler bu hastaların %20 sinde izlenirken çok damar hastalığı ise lezyonu olan hastaların %40-80'inde görülebilir. %5-10 hasta da LMCA veya daha önceki bypass yapılmış greftlerde ciddi daralma izlenir. Yapılan araştırmalar ışığında hem STEMI hem de NSTEMI hastaların en sık lezyon tespit edilen koroner damarı LAD'dir. Genelde lezyon bulunan damarın proksimal veya orta bölgesinde lezyon tutulur ve bu iki bölgede de eşit oranda gözlenir. %25 hastada total tıkanıklık izlenirken bu hastaların 2/3'ünde kollateral gelişmiştir (159).

Kulprit lezyon anjiografide akut plak rüptürü prezentasyonu ile; trombüs (lümen içi dolum defekti), ülsere plak, plak cidarında düzensizlik, diseke veya bozulmuş akımdan en az ikisinin olması gerekmektedir. Külprit damarın distalindeki akım lezyonun şiddetini gösterir ve ayrıca o bölgenin mikrodolaşımı ve prognozu içinde bilgi verir. Lezyon distalindeki akımı Miyokard İnfarktüsünde Tromboliz (TIMI) akım ölçeği ile değerlendirilir. Bu değerlendirme verilen opak maddenin distale ulaşmasına göre yapılır (Tablo 10).

	TIMI Perfüzyon Sınıflması
TIMI 0	Darlığın ötesine kontrast geçişi yoktur (total tıkanıklık)
TIMI 1	Darlığın ötesine kontrast geçişi var, ancak kontrast madde distal koroner yatağı tam doldurmamakta
TIMI 2	Kontrast madde distal yatağı tam doldurmakta ancak dolum ve yıkanma normal koroner damarlara göre yavaş
TIMI 3	Kontrast madde distal koroner yatağı tam dolduruyor, dolum ve yıkanma hızı normal

Tablo 10. TIMI perfüzyon sınıflaması

Çoklu damar hastalığında veya tam oklüzyon varlığında külprit lezyon tespiti zorlaşmakta olup ekokardiyografi veya sintigrafide lokazliasyon sağlanabilir veya EKG de hangi derivasyonlarda ST değişimi olduğuna göre külpirt lezyon belirleneblilir. Sintigrafi total oklüzyon varlığında canlılığa bakılarak oklüzyon zamanı için fikir verebilir. Anjiografi de ciddi darlık saptanmayan hastaların tanısında ek başka testlere daha ihtiyaç duyulabilir. Asetilkolin veya ergonovin provakasyon testi (vasospazmı belirlemeye yönelik), optik koherans tomografi (OCT) ile fibroaterom yapısını anlamak için kullanılabilir. FFR (Fraksiyone Akım Rezervi) arada kalınan lezyonların şiddetini anlamada, çok damar lezyonlarında PCI veya KABG kararı verme de LMCA lezyonlarının değerlendirilmesine olanak sağlamakla beraber NSTEMI /USAP varlığında durum farklıdır. Lezyonun dinamik yapısı ve akut mikrovasküler yatağın disfonksiyonu nedeniyle FFR'ın yaptığı maksimum hiperemi doğru saptanamayabilir. Lezyonlar olduğundan daha ciddi veya daha basit sanınabilir (165)

NSTEMI/USAP ile gelen hastalar çok yüksek, yüksek, orta ve düşük riskli olmak üzere tedavi ve revaskülarizasyon zamanlaması açısından 4 gruba ayrılmıştır (Tablo-11) Bu risk sınıflandırması için GRACE risk skorlamasıda önemli olup Tablo-12 ve 13'de gösterilmiştir.

Çok yüksek risk kriterleri
▪ Hemodinamik kararsızlık ve kardiyojenik şok
▪ Tekarar eden veya devam eden medikal tedaviye dirençli göğüs ağrısı
▪ Hayatı tehdit eden aritmiler veya kardiyojenik şok
▪ MI sonucu gelişen mekanik komplikasyonlar
▪ Akut kalp yetersizliği
▪ Aralıklı ST elevayonu ile birlikte tekararlayan dinamik ST-T dalgası değişiklikleri
Yüksek risk kriterleri
▪ Kardiyak troponin değerlerinde MI ile uyumlu artış veya azalma
▪ Dinamik ST veya T dalga değişiklikleri (semptomatik veya sessiz)
▪ GRACE skoru > 140
Orta risk kriterleri
• Diyabetes mellitus
• Kronik böbrek yetersizliği (GFR<60)
• Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 veya konjestif kalp yetmezliği olması
• Stent öyküsü
• KABG öyküsü
• Erken Post-MI anjina
• GRACE skoru 109-140
Düşük risk kriterleri
▪ Yukarıdaki kriterler içinde yer almayan herhangi bir özellik

Tablo 11. NSTEMI risk sınıflaması (160)

Risk sınıflamasına göre hastanın çok yüksek riski varsa acil ilk 2 saat içerisinde, yüksek riski varsa 24 saat içerisinde, orta riski varsa en geç 3 gün içerisinde invasiv tedavi yapılmalıdır. Düşük riskli hastalarda ise invaziv strateji öncesi non-invaziv stres testleri ile iskemi saptanması tavsiye edilir. Güncel bilgiler ışığında geç invasiv uygulanmasına kıyasla erken dönemde invasiv tedavi uygulanması hastanede kalış süresi başta olmak üzere semptomların erken geçmesi tekraralayan iskemik hadiselerin azalması açısından tercih edilmelidir (166)



Tablo 12. GRACE risk skorlaması(Hastane içi ve 6 aylık mortalite)(174)

GRACE ACS Risk Hesabı: Taburculuk-6 Ay

Reset

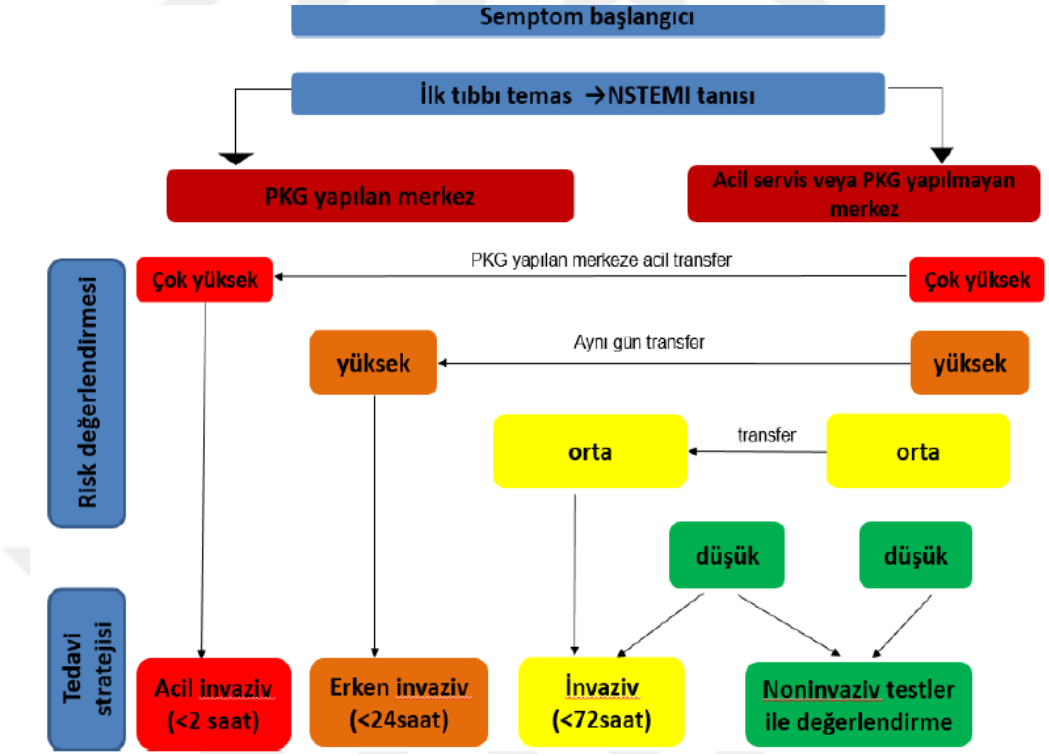
Yaş (yıl):
Kalp Hızı (bpm):
Sistolik KB (mm Hg):
Kreatinin (mg/dL):

- [ ] Konjestif Kalp Yetersizliği
- [ ] Hastane içi PCI
- [ ] Hastane içi CABG
- [ ] Geçirilmiş Mİ
- [ ] ST-Segment Depresyonu
- [ ] Kardiyak enzim/markırlarda yükselme

Sonuç:

	Ölüm Skoru	Ölüm Riski	Ölüm/Mİ Skoru	Ölüm/Mİ Riski
Taburculuk-6 Ay				

Tablo 13. GRACE risk skorlaması (Taburculuk ve 6 aylık mortalite)(175)



Şekil 14. NSTEMI hastalarında başlangıç risk faktörlerine göre tedavi stratejisi ve zamanının belirlenmesi(160)

2.4.6.4.2. Perkütan koroner girişim (PKG)

İnvasiv anjiografi yapıldıktan sonra hastanın kliniği ve koroner damarların uygunluğuna göre perkütan koroner girişim yapılır. Balon anjioplastiye göre stent implantasyonu ile restenoz ve tekrarlayan iskemik hadiselerin önlenmesi amacıyla yapılmalıdır. Stent tercihinde çıplak metal stentlere kıyasla ilaç kaplı yeni nesil stentler tercih edilmelidir.

Anjiografide çok damar hastalığı varlığında tam revaskülarizasyon veya hangi stratejinin tercih edileceği ve zamanlaması için yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamakla erken girişim ile konservatif yaklaşım karşılaştırılan çalışmalarda külprit lezyonun tespit edilmesinden veya uygulanan stratejiden bağımsız olarak tam revaskülarizasyon önerilmektedir (158). Ancak bu hasta grubunda PCI ve KABG birebir kıyaslandığı çalışma olmamakla beraber stabil koroner arter hastalarında yapılan çalışmalara göre veriler elde edilmiştir. BEST, PRECOMBAT, SYNTAX çalışmalarında NSTEMI grupları incelendiğinde 5 yıllık izlem sonunda çok damar hastası olan ve hemodinamik olarak stabil hastalarda KABG uygulandığında daha az ölüm, MI ve inme izlenmiştir (176). Hastanın çok damar lezyonlarına perkütan olarak müdahele edilecekse zamanlaması önemlidir. SMILE (Single-Staged Compared With Multi- Staged PCI in Multivessel NSTEMI Patients) çalışmasında 574 adet NSTEMI hastasının 574 tanesi perkütan girişime uygun bulunmuş ve bu hastalar aynı seansda veya farklı seanslarda lezyonlarına girişim uygulanmasına göre ayrılmış ve lezyonları aynı seansda açılan hastalarda majör serebro ve kardiyovasküler olaylar açısından üstün olduğu saptanmıştır (177). PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock araştırmasında STEMI ve NSTEMI hastalarının kardiyojenik şok tablosuyla başvuranlarda çok damar hastası olup sadece külprit lezyona girişim yapılan ve diğer lezyonlarınada girişim yapılanlar olarak iki grup kıyaslanmıştır sadace infarkt ilişkili damara müdahele edilen grupta ilk ay mortalite ve replasman tedavi gerektiren böbrek yetmezliği daha az görülmüştür. Bu çalışmaların ışığında güncel kılavuzlarda şoktaki hasta da enfarkt ilişkili arterler dışındakilere aynı seansda müdahele edilmemesi ancak çok damar ve hemodinamik olarak stabil hasta ise sınıf 2a endikasyonla diğer damarlara da aynı seans da müdahele önerilmektedir (158).

2.4.6.4.3. Koroner ater bypass greftleme (KABG) tedavisi

KABG tedavisi NSTEMI ile başvuran hastaların ortalama %5 ile 10'una yapılması gerekmektedir. Yapılacak ameliyatın zamanlaması hastanın iskemi riski yüksek ve peri operatif aldığı antiagregan tedaviler nedeni ile zordur. Acil yapılması gereken bu hasta grubunda stabil anjina nedeni ile yapılan elektif cerrahi ile karşılaştırıldığında; hastaların yaşlı, kadın, LMCA lezyonu ve ventrikül disfonksiyon olması daha sıktır. Yapılan çalışmalar ışığında sol ventrikül disfonksiyonu, LMCA hastalığı, çok damar hastası olan diyabetik hastaların KABG den fayda görmesi daha yüksek olduğu bilinmekle beraber yeni teknikler ve yeni malzemeler sayesinde PKG ninde KABG kadar etkili olduğu tespit edilmeye başlanmıştır.Bu nedenle güncel kılavuzlar 'Kalp Takımı' nın aldığı konsey sonucu ile hastanın kliniği, komorbiditeleri ve damar tutulumunun yaygınlığı (SYNTAX skoru gibi skorlara göre) gibi kriterlere göre karar verilmelidir. Arteriyel greftler; venöz greflere ön planda kullanılmalıdır (158). Peri operatif antitrombositer tedavi STEMI ile benzerdir.

2.4.6.5. Konservatif tedavi

NSTEMI/USAP hastalarının anjiografisinde normal koroner ciddi darlık olmayan (%70 den az) veya revaskülarizasyona uygun olmayan darlıklar için konservatif tedavi uygulanır. Sadece koroner arterlerin durumuna göre değil hastanın ko-morbiditelerine yaşına ve genel durumuna göre de konservatif tedavi uygulanması gerekebilir (159).

8 adet randomize çalışma da NSTEMI ile prezente olan hastaların yaklaşık %10' unda ciddi darlık tespit edilmemiş olup bu grup hastalar daha çok genç, kadın olup daha önceden enfarktüs öyküsü veya eşlik eden diyabetes mellitüs hastalığı olması daha az izlenmiştir. Bu hastaların 1 aylık ölüm, tekrar enfarkt riski ve 6 aylık mortalite oranları diğer gruba göre daha az izlenmektedir (162)

Diğer bir grup olan yaygın damar hastalığı olup ne PCI ne KABG uygulanabilen hasta grubunda çalışmalar çok daha azdır. Bu grup hastanın mortalitesi hastaların genel

durumu ve bireysel özellikleriyle de ilgili olmakla beraber revaskülarize edilebilen hastalara göre daha fazladır. Bu hasta grubunda asıl hedef anjinayı azaltmaya yöneliktir.

Antiagregan tedavi için farklı düşünceler olmakla beraber başlarda asa tedavisine ek olarak plasebo ile klopidogrel karşılaştırılmış sonraki çalışmalarda ise diğer P2Y12 inhibitörleri ile de araştırılmıştır.

USAP ve NSTEMI ile başvuran ve medikal takip edilen hastaların bir kısmına klopidogrel verilmiş diğer grup ise sadece asa ile takip edilmiş ve sonucunda mortalite ani ölüm tekrar MI geçirme klopidogrel grubunda daha az izlenmiş ve bu azalma NSTEMI grubunda USAP grubuna göre daha belirgin olduğu saptanmıştır (178). Prasugrel ile klopidogrelin karşılaştırıldığı 75 yaşından genç, medikal izlenen hastalarda ortalama 17 aylık izlem sonrasın da prasugrel grubunda ölüm, MI ve inme prasugrel grubunda daha az ancak majör ve minör kanama daha fazla izlenmiştir (179)

PLATO araştırmasında 3143 tane medikal izlenen hasta, klopidogrel ile tikagrelor karşılaştırılmış olup tikagrelor alan grupta kardiyovasküler ölüm, inme, MI, tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma majör kanamalarda sayısal artış izlenmiştir (180)

Bu hasta grubunda kontraendikasyon yoksa 12 ay asa tedavisine ek olarak ya tikagrelor ya da klopidogrel verilmesi önerilir.

Konservatif izlenebilen başka bir hasta grubu ise Tako-Tsubo kardiyomiyopatisi, koroner emboli, vasospastik anjina, mikrovasküler hastalık varlığında hasta EKG ve ekokardiyografik olarak NSTEMI ile benzer olabilir ancak bu hastalıklarda epikardiyal koroner tıkanma izlenmez.

2.4.6.6. Uzun dönem tedavi

Uzun dönem tedavi STEMI ile benzer olup, sekonder koruma önerilir. Yaşam tarzı değişiklikleri hastanın eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi, diyabet öyküsü varsa bu hastalıklar açısından sıkı kontrolde olması önerilmelidir. Sekonder korumanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (160).

Antiagregan tedavi STEMI ile aynıdır tek fark hastada konservatif tedavi uygulandıysa ve hastanın kanama riski yüksek ise ikili tedavi kısa tutulabilir ve oral antikoagülan kullanması şart ise 3 lü tedavi yerine birini OAK ilacının oluşturduğu ikili tedavi verilebilir.

Başlangıç LDL düzeyinden bağımsız olarak yüksek doz statin başlanmalı, yan etki veya hedef sağlanamazsa tedaviye önce ezetimib eğer oda etkili olmazsa PCSK-9 inhibitörleri tedaviye eklenmelidir. STEMI hastasında olduğu gibi ana hedef LDL düzeyidir ve bazal değerin %50 sine düşüş veya LDL-K < 1.4 mmol/L (<55 mg/dL) altında tutulması amaçlanmalıdır.

ACE inhbitörleri diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği hastalarında önerilir, eğer hasta tolere edemezse ARB önerilir.

Beta-blokerler başta anti-iskemik tedavi olmak üzere anti-aritmik ve antihipertansif etkileri nedeni ile kullanılır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Hasta populasyonu

Bu çalışmaya 1 Aralık 2019 tarihi ile 31 Temmuz 2020 tarihleri arasında akut miyokardiyal enfarktüs nedeni ile merkezimize başvuran yaşları 18 yaşından büyük akut miyorkardial enfarktüs tanı kodlu toplam 1173 hasta dahil edilmiştir. Hastaların verileri hastanemizde bulunan HICAMP klinik portalındaki veri tabanından elde edilmiştir. Araştırmaya 18 yaşından küçük hastalar ve verisi sistemde olmayan hastalar dahil edilmemiştir. Bu çalışma tek merkezli, retrospektif tanımlayıcı ve karşılaştırmalı bir araştırma olup, toplamda 1173 kişi dahil edilmiştir. Bu merkeze akut miyokardiyal enfarktüs tanısı ile başvuran hastaların bazal karakteristikleri, sayıları, eşlik eden hastalıkları, koroner anjiografi ve ekokardiyografi verileri Türkiye de Sağlık Bakanlığınca ilan edilen ilk COVID-19 vakasının görüldüğü tarih öncesi ve sonrasındaki veriler iki ayrı grup olarak değerlendirilip analiz edilmiştir.

3.2 Hastaların bazal karakteristik özellikleri

Hastaların %75.8'i erkektir. Yaş ortancası 60 (52-69)'tır. COVID-19 salgını öncesi ve sonrası hastaların cinsiyet dağılımı ve yaş ortancaları arasında anlamlı farklılık yoktur. Hastaların %90.3'ü Ankara içinden başvurmuştur. Başvuran hastaların eşlik eden diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı öyküsü, serebrovaskuler olay geçirme öyküsü varlığı açısından her iki grupta benzerdir, ancak pandemi öncesi başvuran hastalarda hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı daha çok eşlik etmektedir.

3.3 Laboratuar parametreleri

Hastaların biyokimya, lipid, hormon, hemogram testleri için antekubital venden alınan periferik venöz kanlar kullanılmıştır.. Hemogram testi (Symex K-1000, Kobe,

Japan) ve biokimya parametreleri (Roche Diagnostic Modular Systems, Tokyo, Japan) hastanemiz merkez biyokimya laboratuarında çalışılmıştır.

3.4 Ekokardiyografi

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri hastanemizde bulunan Philips Affiniti 50C, Release 3.0.3, 3000 Minuteman Road, Andover, MA 01810 USA model cihazıyla, hastanemizde görevli uzman kardiyolog hekimlerce değerlendirilmiştir. Ekokardiyografik olarak saptanan ejeksiyon fraksiyonu değerleri, hastalara merkezimizde bulunan bu cihazlarla, görsel olarak semikantitatif olarak ve Simpson's metodu ve Modifiye Simpson's metodları kullanılarak yapılmıştır

3.5 Koroner anjiografi

Koroner anjiografi uygulanan hastalarda katater laboratuarında kullanılan General Electric (GE) INNOVA IGS 620, Rye de la Miniere, France ve GE OPTIMA IGS 320 001, Milwaukee, Wisconsin, model cihazlarıyla hastanemizde bulunan gerek nöbet şartlarında gerek mesai şartlarında görevli uzman girişimsel kardiyologlarca görünteleme ve değerlendirme yapılmıştır. Koroner anjiografi görüntülerine göre operasyon kararı alınan hastalar öncelikli olarak hastanemizde bulunan Kardiyoloji-Kalp damar cerrahisi ortak konseyinde değerlendirilmiş ve alınan konsey kararları neticesinde ameliyat yapılmıştır. Perkütan girişim işlemlerinde ise hastanemizde bulunan yeni jenerasyon kompliyan/non kompliyan balon ve yeni jenerasyon ilaç kaplı stentler kullanılmıştır.

Koroner anjijografi uygulanan hastalar da ciddi epikardiyal damar tıkanıklığı olmamasına rağmen distal damar opasifikasyonunda gecikme izlenen hastalar yavaş akıma sahip hastalar olarak değerlendirilmiş olup, koroner anjiografik olarak koroner damarlarda ciddi trombus izlenen hastalarda trombus var olarak değerlendirilmiştir. Hastaların perkütan işlem yapılan damarlarındaki TIMI akım skalası ise, aşağıdaki tabloda belirtildiği üzere, koroner anjiografi işlemini yapan hekimlerimizce derecelendirilmiştir .

	TIMI Perfüzyon Sınıflması
TIMI 0	Darlığın ötesine kontrast geçişi yoktur (total tıkanıklık)
TIMI 1	Darlığın ötesine kontrast geçişi var, ancak kontrast madde distal koroner yatağı tam doldurmamakta
TIMI 2	Kontrast madde distal yatağı tam doldurmakta ancak dolum ve yıkanma normal koroner damarlara göre yavaş
TIMI 3	Kontrast madde distal koroner yatağı tam dolduruyor, dolum ve yıkanma hızı normal

3.6 İstatiksel yöntem

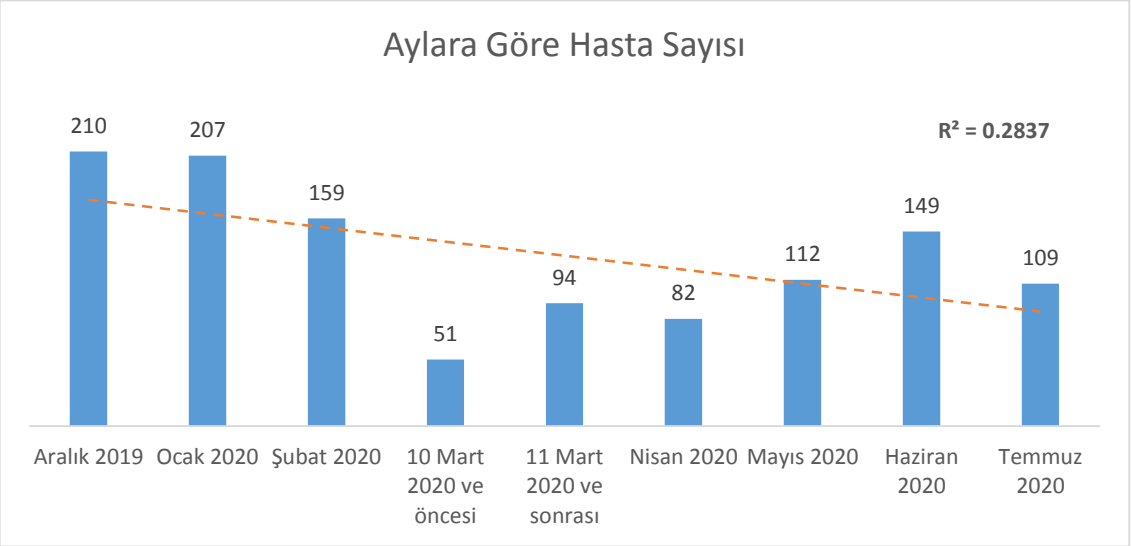
Mevcut çalışmamızda, sürekli verilerin analizi için Mann-Whitney U, kategorik verilerin analizi için ise Ki-Kare kullanılmıştır. Kayıp veriler analiz sürecine dahil edilmemiştir. Yapılan tüm analizler R programı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Türkiye'de ilk vaka 11 Mart tarihinde tespit edildiği için, analizlerde Mart ayı 1-10 Mart ve 11-31 Mart olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Buradaki amaç ilk vaka görüldükten önce ve sonrasında hastaneye başvuran hasta sayılarında ki farklılık, gelen hasta sayıların eşlik eden ko morbid hastalıklarında ki farklılık, hastalara uygulan işlemlerde farklılık olup olmadığı başlıca olmak üzere hastaların sisteme kayıtlı verileri analiz edilerek, pandemi seyrinde görülebilecek diğer dalgalarda veya pandemi benzeri diğer karşılaşılabilecek olaylarda neler yapılabileceğini amaçlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 1173 kişi dahil edilmiştir. Hastaların %75.8'i erkektir. Yaş ortancası 60 (52-69)'tır. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve hastalık öyküleri Tablo-19'da verilmiştir. COVID-19 öncesi ve sonrası hastaların cinsiyet dağılımı ve yaş ortancaları arasında anlamlı farklılık yoktur. Hastaların %90.3'ü Ankara içinden başvurmuştur. COVID-19 öncesi ve sonrasında başvuru ili farklılık göstermemektedir (p=0.21). Hipertansiyon öyküsü, hiperlipidemi öyküsü sıklığı ve hastaların sigara kullanımı sıklığı COVID-19 öncesi dönemde sonrasına kıyasla daha çok olup istatistiksel olarak anlamlıdır. DM öyküsü, SVO öyküsü, KAH öyküsü ve kan grubu açısından ise fark izlenmemiştir.

Tablo 14. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Tıbbi Geçmişi

		COVID-19 öncesi	COVID-19 sonrası		
		Ortanca (25p-75p)	**Ortanca (25p-75p)**	**U**	**p**
Yaş		61.0 (53.0-69.0)	60.0 (51.0-69.0)		0.119
		n (%)	**n (%)**	**X^2**	**p**
Cinsiyet	Erkek	467 (52.5)	422 (47.5)	1.26	0.26
	Kadın	160 (56.3)	124 (43.7)		
Ankara Dışı	Hayır	63 (57.2)	47 (42.8)	1.60	0.21
	Evet	521 (50.9)	502 (49.1)		
DM öyküsü	Yok	395 (51.8)	368 (48.2)	1.83	0.18
	Var	215(56.0)	169 (44.0)		
HT öyküsü	Yok	298 (49.6)	303 (50.4)	6.57	0.01
	Var	312 (57.1)	234 (42.9)		
SVO öyküsü	Yok	591 (53.5)	514 (46.5)	1.87	0.17
	Var	17 (42.5)	23 (57.5)		
HL öyküsü	Yok	471 (47.7)	516 (52.3)	84.77	<.001
	Var	139 (86.9)	21 (13.1)		
KAH Öyküsü	Yok	380 (52.5)	344 (47.5)	0.47	0.49
	Var	239 (54.6)	199 (45.4)		
Sigara Kullanımı	Yok	406 (50.7)	395 (49.3)	14.11	<.001
	Var	193 (63.3)	112 (36.7)		
Kan Grubu	0 RH +	111 (50.0)	111 (50.0)	2.52	0.93
	0 RH -	13 (48.1)	14 (51.9)		
	A RH +	168 (52.0)	155 (48.0)		
	A RH -	20 (62.5)	12 (37.5)		
	B RH +	58 (51.8)	54 (48.2)		
	B RH -	6 (54.5)	5 (45.5)		
	AB RH +	26 (46.4)	30 (53.4)		
	AB RH -	3 (50.0)	3 (50.0)		



Şekil 15. Aylara göre hasta sayısı dağılımı

Acil servise başvuran hasta sayısının en fazla olduğu ay Aralık en az olduğu ay ise Nisan ayıdır. Mart ayında toplam hasta sayısı 145'tir ve bu hastaların 51'i Türkiye'de ilk COVID-19 vakası görülmeden önce başvurmuştur. Aralık 2019'dan, ilk COVID-19 vakasının görülmesine kadar geçen sürede toplamda 627 hasta acil servise gelirken, 11 Mart 2020'den Temmuz 2020'ye kadar olan sürede toplam 506 hasta gelmiştir. COVID-19 öncesi ile kıyaslanınca, COVID-19 sonrası acil servis başvurularında yaklaşık %19'luk bir azalma olmuştur. Ayrıca ilk COVID-19 vakasının görüldüğü aydan sonra gelen Nisan ayı, en düşük hasta sayısının olduğu aydır. Aralık 2019 ile Temmuz 2020 arasında, hasta sayılarında yaşanan azalış doğrusal olarak grafikte gösterilmiştir (R^2= 0.2837).

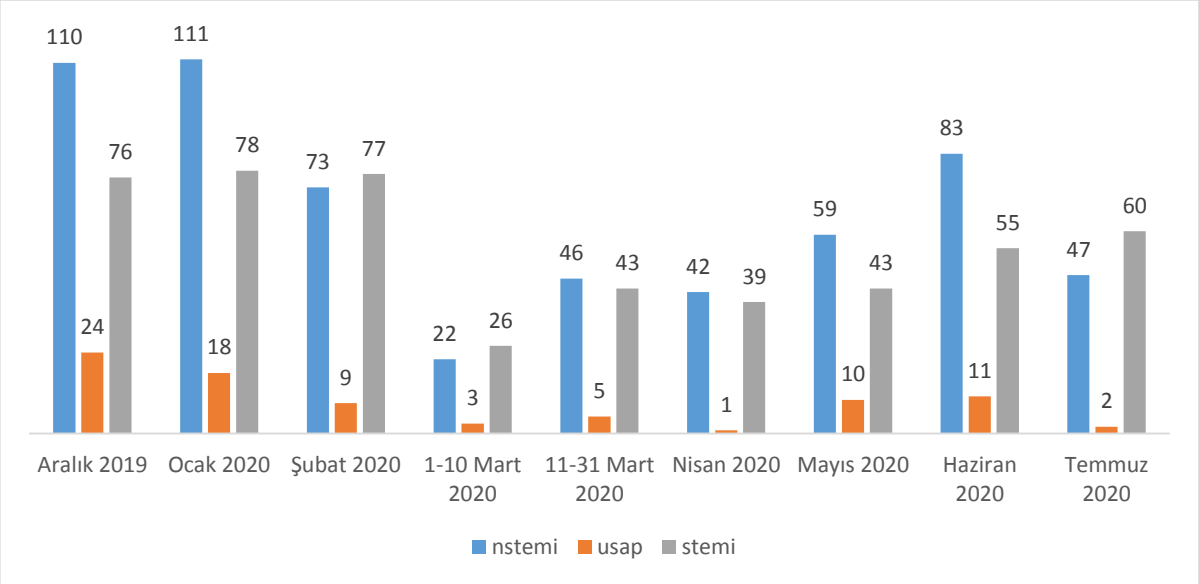
Tablo 15. Hastane başvuru tanısı ve damar hastalık durumu

		COVID-19 öncesi	COVID-19 sonrası		
		n (%)	**n (%)**	**X^2**	**p**
Ambulans Kullanımı	Yok	248 (53.9)	212 (46.1)	1.49	0.223
	Var	336 (50.2)	333 (49.8)		
Tanı	NSTEMI	316 (53.5)	277 (46.7)	5.11	0.078
	STEMI	257 (51.7)	240 (48.3)		
	USAP	54 (65.1)	29 (34.9)		
Revaskülarizasyon*	0	17 (26.6)	47 (73.4)	27.7	<.001
	1	500 (55.1)	407 (44.9)		
	2	88 (59.1)	61 (40.9)		
	3	15 (35.7)	27 (64.3)		
	4	1 (100.0)	0 (0.0)		
Nonculprid Müdahale	Yok	429 (50.6)	418 (48.4)	9.45	0.002
	Var	192 (60.8)	124 (39.2)		
Yavaş Akım	Yok	609 (53.0)	540 (47.0)	8.28	0.016
	Var	11 (91.7)	1 (8.3)		
TIMI Akımı	0	96 (42.5)	130 (57.5)	13.8	0.069
	1	3 (50.0)	3 (50.0)		
	2	16 (61.5)	10 (38.5)		
	3	505 (55.9)	399 (44.1)		
Trombüs	Yok	548 (54.5)	457 (45.5)	4.41	0.036
	Var	71 (45.5)	85 (54.5)		
Üç Damar Hastalığı	Yok	577 (53.9)	493 (46.1)	1.76	0.185
	Var	43 (46.7)	49 (53.3)		
LVEF	35 ve altı	98 (51.9)	91 (48.1)	0.15	0.70
	35 üstü	482 (53.4)	421 (46.6)		

*Revaskularizasyon hiç yapılmayan(0) Koroner anjiografi yapılıp medikal izlem kararı alınan(1) stent implante edilen(3) opere edilen(4)

Hastaneye ambulans ile başvuru sıklığı COVID-19 öncesi (%53.9) ve sonrasında (%46.1) dönem de değişmemiştir (p=0.223). COVID-19 salgını öncesi ve sonrasında NSTEMI, STEMI ve USAP tanıları konulma sıklığı arasında da bir farklılık bulunamamıştır (p=0.078). Revaskularizasyon yapılmayan hastaların %73.4 ü COVID-19 sonrası döneme ait olup, geri kalan %26.6 sı COVID-19 öncesi döneme aittir, revaskularizasyon yapılmaması COVID-19 sonrasında daha çok görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır (p<0.001). Damarda trombüs görülme sıklığı COVID-19 salgını sonrasında (%54.5) olan başvurularda öncesine (%45.5) göre artış göstermiştir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,036). Nonculprid müdahale sıklığı COVID-19 sonrasında (%39.2) öncesine göre (%60.8) daha az görülmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.002), ancak bu gruptaki hasta sayısı oldukça azdır. Yavaş akım varlığı COVID-19 sonrasında (%8.3) öncesine göre (%91.7) daha az görülmektedir ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,016). TIMI akımında da

COVID-19 öncesi ve sonrası kıyaslanınca, hastanın TIMI 0,1 akımları ile 2,3 akımları iki farklı grup olarak karşılaştırıldığında COVID-19'dan önce veya sonra başvurması arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($\chi 2$= 3.2935, p-value = 0. 069556). Üç Damar hastalığı COVID-19 salgını sonrasında (%53.3) öncesine (%46.7) göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış göstermiştir(p=0.185). COVID-19 öncesi LVEF değerinin 35 ve altında olmasının sıklığı (51.9) ile 35 üstü olmasının sıklığı (53.4) Covid-19 sonrasına göre daha yüksektir fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p= 0.70). Ancak özellikle pandeminin ilk aylarından olan Nisan ayında LVEF değerleri diğer aylara göre daha düşük izlenmiştir.



Şekil 16. Bu grafiktede pandeminin ilk dönemleri olan mart ve nisan aylarında yaklaşık %50 oranında nstemı ve stemı hastalarının sayısında düşüş gözlenmiştir

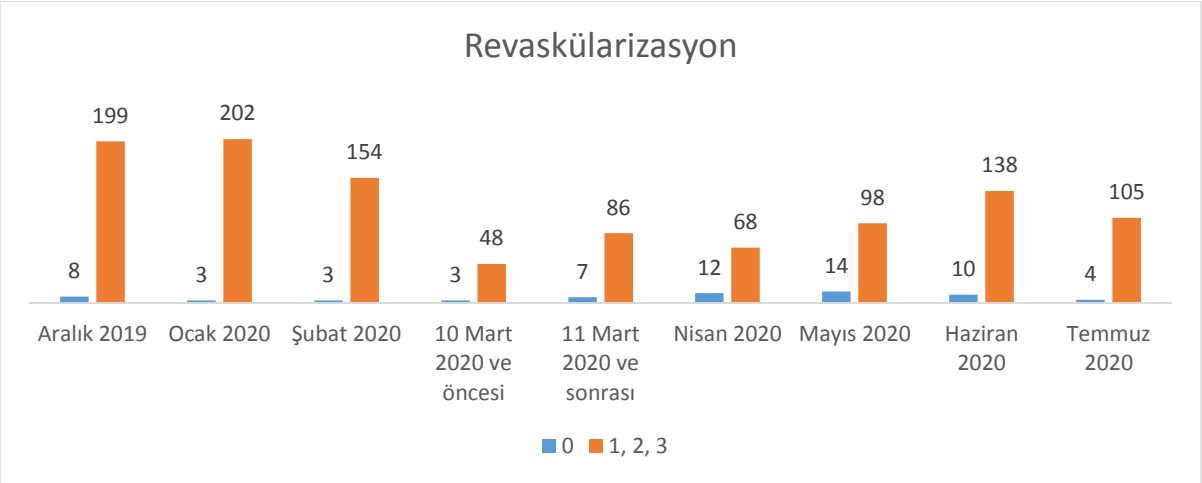
Hastaneye başvuran ve akut miyokardiyal enfarktüs tanısı alan hastalarda revaskularizasyon durumlarına göre hastalar 4 grupta incelenmiş olup;

Grup 0: Koroner anjiografi yapılmamış hastalar

Grup 1:Koroner anjiografi yapılmış ve stent yerleştirilmiş hastalar

Grup 2: Koroner anjiografi yapılmış ve nonobstruktif darlık saptanan hastalar

Grup 3:Koroner anjiografi sonrasında ameliyat kararı alınan hastalar

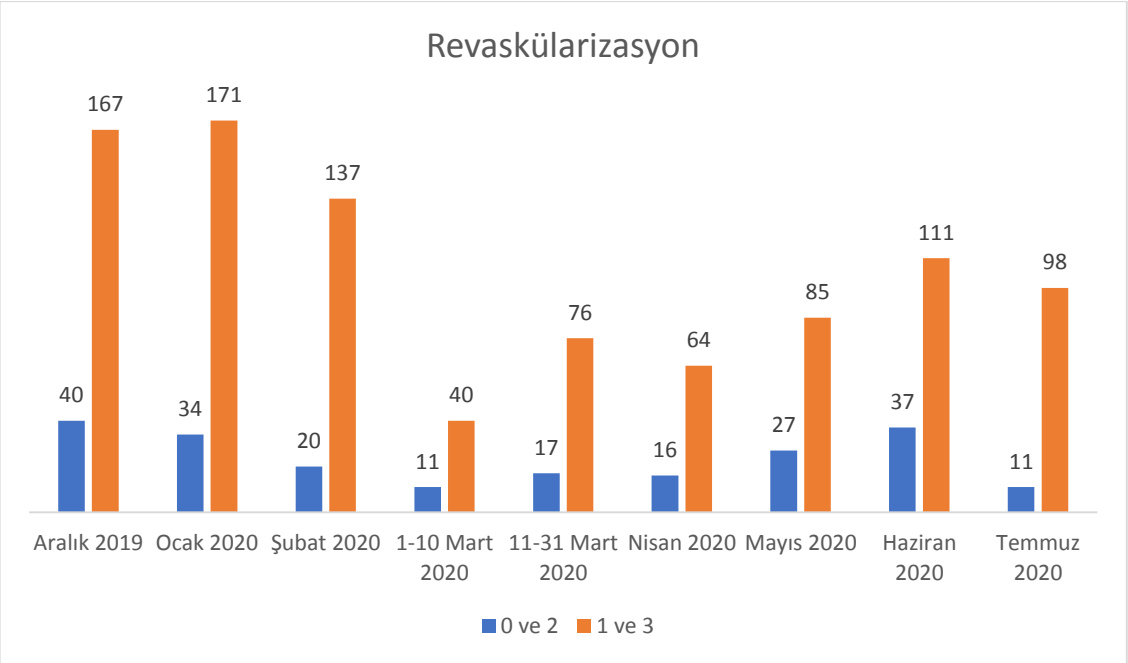


Şekil 17. Aylara göre revaskularizasyon hiç yapılmayıp; yapılanlar şeklinde iki farklı grup olarak hastaların dağılımları

Revaskülarizasyon	Önce	Sonra
0	17	47
1, 2 ve 3	603	495

Tablo 16. Revaskularizasyon durumu

Yapılan ki-kare analizi sonucuna göre, hastalara revaskularizasyon yapılmaması ile revaskularizasyon için işlem yapılması açısından hastalar değerlendirildiğinde, COVID-19 pandemisi sonraında işlem hiç yapılmaması daha sık görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi 2$= 19.5377, p-value = <0.000001).

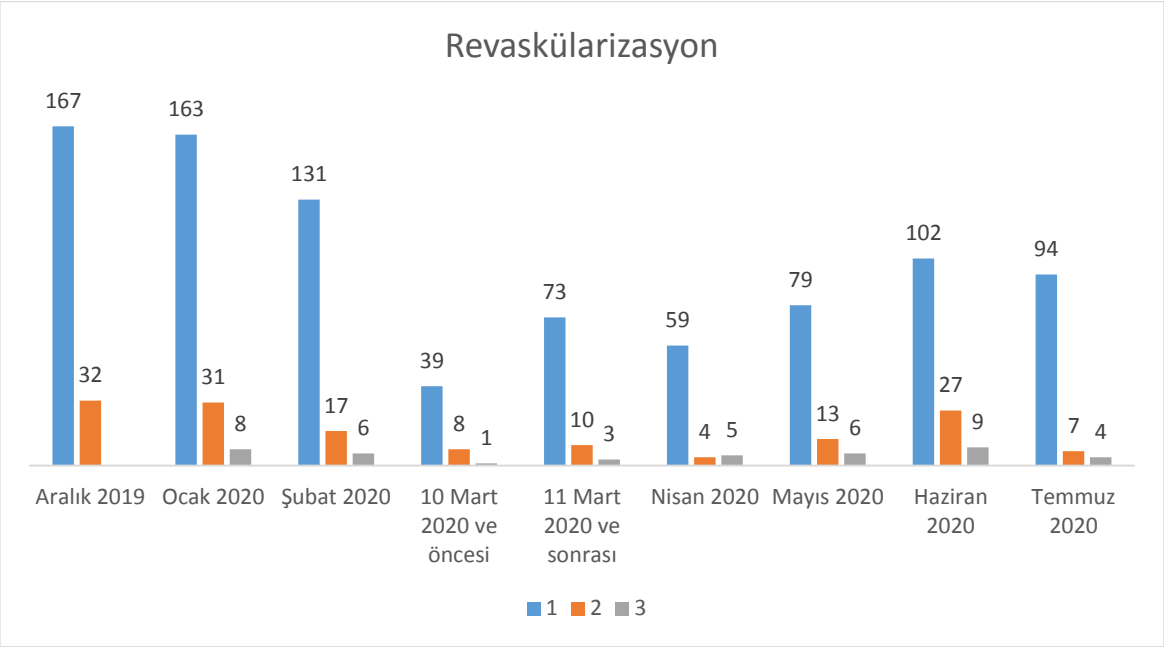


Şekil 18. Aylara göre revaskularizasyon hiç yapılmayan ve yapılıp medikal izlem kararı alınan hastalar ile revaskularize edilen yani stent implante edilen veya opere edilen şeklinde iki farklı grup olarak hastaların dağılımları

Revaskülarizasyon	Önce	Sonra
0 ve 2	105	108
1 ve 3	515	434

Şekil 19. Revaskularizasyon durumu

Aylara göre revaskularizasyon hiç yapılmayan ve yapılıp medikal takip kararı alınan hastalar ile; stent yerleştirilen veya opere edilerek revaskularize edilen hastalar iki farklı grup olarak COVID-19'dan önce ve sonra başvuran hasta sayıları Tablo 16'da görülmektedir. Yapılan ki-kare analizi sonucuna göre, hastanın revaskülarizasyon durumu ile COVID-19'dan önce veya sonra başvurması arasında anlamlı bir fark yoktur ($\chi 2$= 1.7278, p-value = 0.188688).



Şekil 20. Koroner anjiografi yapılan hasta grupların; medikal izlem, stent implantasyonu veya operasyon kararı alınan hastalar şeklinde 3 farklı grupta dağılımları

Revaskülarizasyon	Önce	Sonra
1(stent implante edilmiş)	500	407
2(non obstruktif darlık)	88	61
3(operasyona verilen)	15	27

Tablo 17. Revaskularizasyon durumu

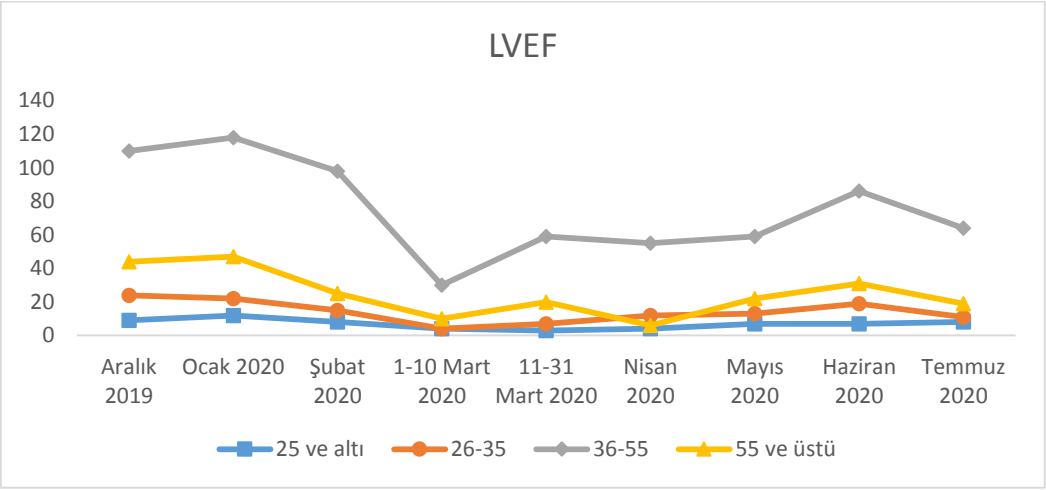
Koroner anjiografi yapılan hasta grupların; medikal izlem, stent implantasyonu veya operasyon kararı alınan hastalar şeklinde 3 farklı grup şeklinde COVID-19'dan önce ve sonra başvuran hasta sayıları Tablo 17 de görülmektedir. Yapılan ki-kare analizi sonucuna göre, hastalara stent implantasyonu yapılması COVID-19 pandemisi öncesinde sonrasına kıyasla daha fazla olup anlamlı bir ilişki mevcut olup ($\chi 2$= 7.3047, p-value = 0.02593)., operasyona verilen hasta sayısı ise COVID-19 pandemisi sonrasında daha çoktur.

LVEF değerleri tablodaki gibi 4 bölümde incelendiğinde;

	Önce	Sonra
25 ve altı	33	29
26-35	65	62
36-55	356	323
55 ve üstü	126	98

Tablo 18. LVEF değerleri

İlgili EF aralıklarında, COVID-19'dan önce ve sonra başvuran kişi sayıları Tablo 18 de görülmektedir. Yapılan ki-kare analizi sonucuna göre, EF değeri ile akut koroner sendrom kliniği ile acil servise başvuran hastaların COVID-19'dan önce veya sonra başvurması arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($\chi 2$= 1.203, p-value = 0.752287).Ancak özellikle Nisan ayında LVEF değerlerinde ciddi anlamda düşüklük olup bu durum özellikle pandeminin başlangıcında hastaneye başvuraların gecikmesi, hastaların işleme alınmasında gecikmeyle ilgili olabilir.Diğer aylarda hastaneye başvurların normalleşmesi sayesinde LVEF değerleri de normal zamanlarda izlenen değerlere benzemeye başladığı görülmüştür.



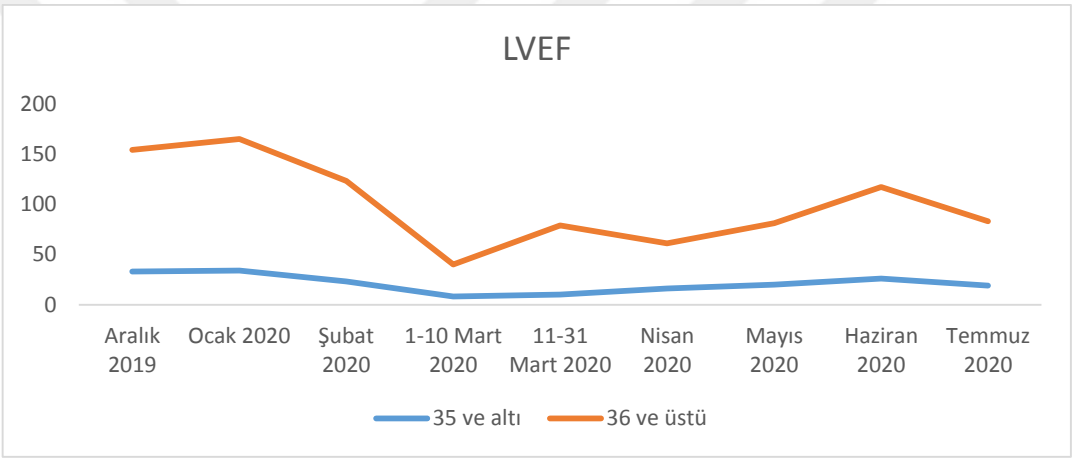
Şekil 21. LVEF değerlerinin aylara göre dağılımı

LVEF değerleri tablodaki gibi 2 bölümde incelendiğinde;

	Önce	Sonra
35 ve altı	98	91
36 ve üstü	482	421

Tablo 19. LVEF değerleri

İlgili EF aralıklarında, COVID-19'dan önce ve sonra başvuran kişi sayıları Tablo 19 da görülmektedir. Yapılan ki-kare analizi sonucuna göre, EF değeri ile hastaların hastaneye COVID-19'dan önce veya sonra başvurması arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($\chi 2$= 0.1461, p-value = 0. 702288).

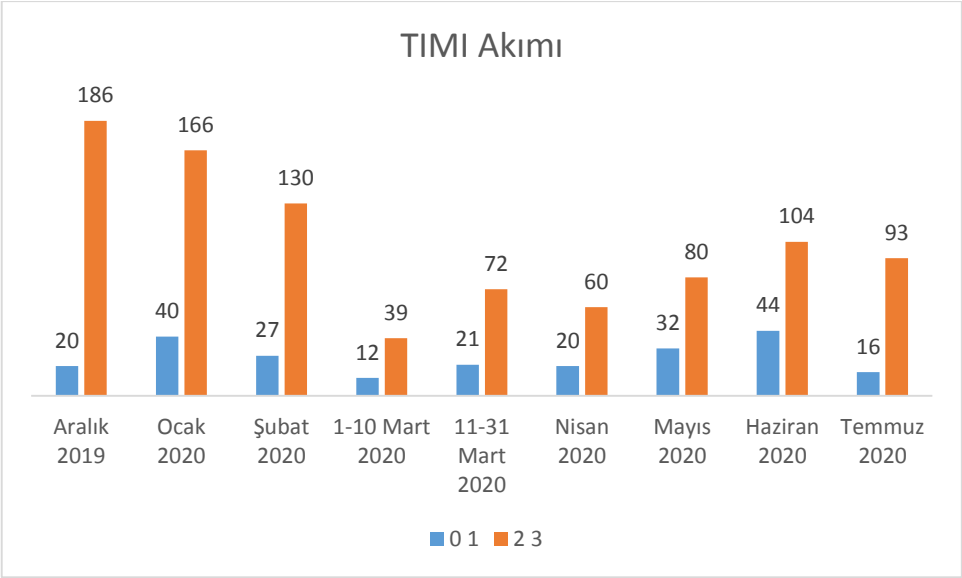


Şekil 22. LVEF değerlerinin aylara göre dağılımı

	COVID-19 öncesi	COVID-19 sonrası	
	Ortanca (25p-75p)	**Ortanca (25p-75p)**	**p**
LVEF	50 (41-55)	50 (40-55)	0,123

Tablo 20. LVEF ortanca değerlerine göre

LVEF ortanca değerinin, COVID-19 öncesi ve sonrasına göre farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiştir. Analiz sonucuna göre bir farklılık tespit edilememiştir. LVEF değerlerinin en düşük izlendiği ay Nisan ayıdır.



Şekil 23. Aylara göre yapılan anjiografilerde TIMI akımları arasında farklılık

TIMI	Önce	Sonra
0 ve 1	99	103
2 ve 3	521	409

Tablo 21. TIMI akımları

Yapılan ki-kare analizi sonucuna göre, hastanın TIMI akımı ile COVID-19'dan önce veya sonra başvurması arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($\chi 2$= 3.2935, p-value = 0. 069556).

COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde hastaneye başvuran kişilerin kan değerlerinin kıyaslaması Tablo 22'de verilmiştir. Glukoz ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (122 (99-171)), sonrasına (121 (99.8-177)) göre daha düşüktür ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,850). GFR, WBC, Nötrofil ortancaları COVID-19 pandemisi öncesinde ve sonrasında aynı değeri almışlardır. İlgili değerlerden sadece Lenfosit'te, COVID-19 pandemisi öncesinde ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.041). Hemoglobin ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde ve sonrasında (14.00 (13.00-15.00)) aynı değeri almıştır (p=0.065). Total kolestrol ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (174.00 (146.00-204.00)) sonrasına (182.00 (153.00-210.00)) göre daha düşüktür (p=0.018).

Trigliserid ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (113.00 (74.00-172.00)) sonrasına (131.00 (84.30-198.00)) göre daha düşüktür (p=0.002). Hs Troponin ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (1666 (85.3-12549)) sonrasına (2373 (198-14223)) göre daha düşüktür (p=0.057). Albumin ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (40.00 (34.00-43.00)) sonrasına (41.00 (37.00-44.00)) göre daha düşüktür (p=0.007). AST ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (34.0 (23.00-94.00)) sonrasına (43.00 (23.00-130.00)) göre daha düşüktür (p=0.011). ALT ortancası COVID-19 pandemisi öncesinde (23 (12-38.3)) sonrasına (27 (16-41)) göre daha düşüktür (p=0.02).

Tablo 22. Hastaneye başvuru sırasında ki laboratuar değerleri

	COVID-19 öncesi	COVID-19 sonrası	
	Ortanca (25p-75p)	**Ortanca (25p-75p)**	**p**
Glukoz	122 (99-171)	121 (99.8-177)	0.850
GFR	89 (70-100)	89 (67-102)	0.836
WBC	10 (8-13)	10 (8-12)	0.427
Nötrofil	7 (5-10)	7 (5-10)	0.983
Lenfosit	2 (1-3)	2 (1-2)	0.041
Hemoglobin	14 (13-15)	14 (13-15)	0.065
Total Kolestrol	174 (146-204)	182 (153-210)	0.018
LDL	112 (84-138)	118 (89-141)	0.360
HDL	34 (29-41)	34 (29-40)	0.793
Trigliserid	113 (74-172)	131 (84.3-198)	0.002
Hs Troponin	1666 (85.3-12549)	2373 (198-14223)	0.057
Albumin	40 (34-43)	41 (37-44)	0.007
AST	34 (23-94)	43 (23-130)	0.011
ALT	23 (12-38.3)	27 (16-41)	0.020

Tablo 23. Hastane de yatış süreleri

	Ortanca (25, 75)	p
COVID-19	2 (1.3)	<0.001
COVID-19	2 (1.3)	

Hastaların yatış süreleri COVID-19 pandemisinden etkilendiği söylenebilir. Ortanca değerleri değişmemesine rağmen, hastane yatış süreleri, COVID-19 pandemisi öncesi ile sonrasında farklılaşmaktadır (p= <0.001). COVID-19 pandemisi öncesinde sonrasına kıyasla yatış yapılan hastalar ortalama her iki grupta da 2.8 gün yatarak tedavi almış olup, COVID-19 pandemisi öncesinde standart sapma 3'e yakınken COVID-19 sonrasında 12 e çıkmaktadır, COVID-19 öncesinde akut miyokardiyal enfarktüs nedeni ile yapılan yatış süreleri daha sabitken, COVID-19 sonrasında daha değişkendir.

5. TARTIŞMA

Tüm dünya da olduğu gibi ülkemizde de Covid pandemisinin başlamasıyla hastanelere başvuran hasta sayısı oldukça değişiklik göstermiş olup, yaptığımız çalışma sonucunda pandemi başladıktan sonra akut miyokardiyal enfarktüs hastalarında nerdeyse %50 oranında azalma izlenmiştir.

Hastanemize akut miyokardiyal enfarktüs tanısı ile başvuran hastalarda eşlik eden hipertansiyon öyküsü, hiperlipidemi öyküsü sıklığı COVID-19 öncesi dönemde sonrasına kıyasla daha çok olup bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum eşlik eden ko-morbiditesi olan hasta grubunun pandemi kısıtlaması nedeni ile hastanelerden bu dönemde uzak durması nedeni ile ilgili olduğu düşünülebilir (181).

Hastaların koroner arter hastalığı riskine yönelik anamnezlerinde COVID-19 dönemi sonrasında sigara içicilikleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalmıştır. Bu durumun nedeni sigara içen hastalarda COVID-19 enfeksiyonun daha ağır seyrettiği ile ilgili literatürler doğrultusunda pandemi sonrasında halkın bu konuda bilgilendirilmesi olabilir (182). Çalışmamız ışığında pandemi sonrasında aktif sigara içen birçok kişinin daha ağır enfeksiyon geçirme riskinden korktuğu için sigara bıraktığını söyleyebiliriz.

COVID-19 öncesi ile kıyaslanınca, COVID-19 sonrası acil servis başvurularında yaklaşık %19'luk bir azalma izlenmiştir. Bu durum İngiltere, İrlanda, Yunanistan başta olmak üzere çoğu Avrupa ülkesin de hem hastaların hastaneye gelmekten çekinmesinden hem de sağlık sisteminin COVID-19 yükünün yanında diğer sağlık sorunlarıyla ilgilenememesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (183, 184). Ayrıca ilk COVID-19 vakasının görüldüğü aydan sonra gelen Nisan ayı, en düşük hasta sayısının olduğu aydır. Ülkede yaşanan kapanma önlemlerinin ve kapalı ortamlara girme tedirginliğinin bu azalışta bir etkisi olduğu ifade edilebilir. Literatürde birçok ülkede pandemi döneminde hastanelerde başvuru da ciddi miktarda azalma saptanmıştır (185, 186)

1173 hastanın verileri incelendiğinde hastalara revaskularizasyon yapılması COVID-19 pandemisi sonrasında ciddi oranda azalmış olup, revaskularize edilen hastaların koroner anjiyografi bulgularında tromboze lezyon izlenmesi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış gösterirken, üç damar lezyonu olan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı izlenmese de pandemi sonrasında hafif miktarda artış izlenmiştir. Sokağa çıkma yasağının etkisi, hastanede COVID-19 enfeksiyon kapma riski, hastaların korkmaları gibi nedenler yüzünden hastaların hastaneye geç gelmeleri ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Pandemi sonrasında yavaş akım görülme sıklığı istatistiksel olarak daha az izlenmiştir. Yapılan analizler doğrultusunda pandemi sonrasında hastalar daha çok operasyona verilirken, stent işlemi daha az yapılmıştır. Bu veriler doğrultusunda daha kritik ve daha tromboze lezyonların görülmesinin dolayısıyla SYNTAX skoru yüksek lezyonları olan hastaların pandemi sonrasında artışı nedeni ile hastaların daha çok operasyona verildiği ve stent işleminin daha az yapıldığı söylenebilir.

Daha önceden de bahsedildiği gibi pandemi sonrasında tromboze lezyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı artmıştır. Bunun bir sebebi de pandemi sonrasında COVID-19 enfeksiyonu olup akut koroner sendrom tanısı ile işleme alınan hastalardır. COVID-19 un ACE-2 receptörü üzerinden endotel hasarı yapmak başta olmak üzere hiperkoagulabilite durumu oluşturması nedeni ile litaratürde arteriyel ve venöz tromboemboli olayları arttırdığı bilinmektedir (187-189)

Hastaların TIMI akımları karşılaştırıldığında ise TIMI 0 ve 1 akımına sahip hastalar ile 2 ve 3 akımına sahip hastalar arasında pandemi öncesinde veya sonrasında fark izlenmemiştir. Aynı şekilde hastaların LVEF ortalamalarında pandemi sonrasında veya öncesinde fark izlenmemiştir. Ancak ay ay bakıldığında en çok LVEF değeri düşük hasta sayısı Nisan ayında gelmiş olup; bu hastaların pandeminin ilk başlarında gerek kısıtlamalar dolayısıyla gerek hastanelerin hazırlıksız olması gerekse de hastaların hastaneye başvurmaktan çekinmeleri nedeni ile geç başvurularına bağlı olmuş olabilir. Ancak pandeminin ilk başladığı aylardan sonraki aylarda LVEF değerleri benzer değerlerde görülmeye başlamıştır. Pandemi döneminde non-culprit lezyona müdahele edilme sıklığıda istatistiksel olarak daha az izlenmiştir. Bu durum doktorların yoğunluğu ve çoğu doktorun pandemide görevlendirilmeleri, uzun işleme bağlı COVID-19 kapma riski nedeni yanında hastanede bulaşı önlemek ve Sağlık Bakanlığınca elektif

işlemlerin ertelenmesi sebebiyle non-culprid lezyonlara müdahele COVID-19 sonrası azalmış alabilir. Literatürde de birçok ülkede COVID-19 pandemisi sırasında yapılan perkütan koroner işlemlerin sayısının azaldığı gösterilmiştir (183, 184, 190).

Hastaların yatış sürelerinde pandemi öncesinde veya sonrasında ortalama olarak değişiklik izlenmemiştir ancak pandemi öncesinde yatış süreleri daha stabil seyretmiştir. Bu durum bazı hastalarda miyokardiyal enfarktüs zemininde de gelişebilecek ancak aynı zamanda COVID-19 enfeksiyonunda görülebilecek benzer semptomlar nedeni ile ekstra istenen testler nedeni ile yatışı uzayan veya bazı hastalarda ise hastanede bulaşı azaltmak amacıyla daha erken taburcu edilmesi nedeni ile açıklanabilir (191).

Lenfosit sayılarında, COVID-19 pandemisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olarak (p=0.041) düşük izlenmiş olup bu durum COVID-19 döneminde COVID-19 pozitif hastalarında işleme alınması ve bu hastaların da lenfosit düşüklüğü izlenebilmesinde kaynaklanmış olabileceği gibi, aynı zamanda düşük lenfosit düzeyleri kötü inflamatuar sürecin göstergesi olması nedeni ile pandemi sonrasında başvuruların daha geç olması nedeni ile olmuş olabilir(191).

Hemogram parametrelerinde lenfosit dışında diğer değerlerde anlamlı bir farklılık izlenememekle birlikte hastaların pandemi öncesinde troponin, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid düzeyleri sonrasına kıyasla daha düşük izlenmiştir. Bu durum öncelikli olarak hastaların geç gelmeleri ile açıklanmıştır (181)

5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı, çalışmaya alınan ve anjiografi yapılan hastaların şikayetlerinin başladığı dönemden itibaren; balon işlemi yapıldığı zamana kadar geçen süreye ait kayıtlara ulaşılamamıştır. Bu nedenle pandemi sonrasında işleme alınma süresi, acil serviste eskiye oranla daha fazla bekletilmeleri ile ilgili ve hastaların hastaneye geç gelmeleri direkt olarak değerlendirilememiştir. Bu durum pandeminin ilk başladığı dönemde tespit edilen LVEF değerlerinin diğer dönemlere kıyasla daha düşük izlenmesi ve kanda kötü prognoz ile ilişkili değerlerin o dönemdeki hastalarda daha çok

izlenmesi gibi bulgular dolaylı olarak hastaların geç gelmeleri, hastane acil servisinde daha çok bekletilmeleri, daha geç işleme alınmalarına bağlanmıştır.

Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise akut koroner sendrom tanısı ile hastaneye yatırılan hastaların pandemi öncesi ve sonrasındaki ölüm oranlarına ait veri olmadığı için kıyaslanamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda Avrupanın en büyük hasta yatağına sahip hastanemize başvuran akut koroner sendrom tanısı alan hastaları inceledik. Pandeminin başladığı dönemden sonraki ilk ay olan Nisan ayındabaşvuruların çok kritik miktarda azaldığını, başvuran hastaların diğer dönemlere göre daha geç hastaneye geldiklerini ve gelenlerin de daha çok ko-morbid hastalığı olan ve daha kompleks lezyonlara sahip olan hastalar olduğunu tespit ettik.

Epidemiyolojik çalışmalar pandemilerin yıllar süren global bir sorun olduğunu ve daha da kötüsü küresel ısınma başta olmak üzere birçok etken nedeni ile önümüzdeki yıllarda da eğer önlemler alınamazsa tekrar tekrar karşılışabileceğini göstermektedir. Geçmiş yüzyıllara kıyasla dönemimizde teknolojinin sayesinde pandemi ile mücadele konusunda gerek tedavi gerek aşılama ile önleme açısından birçok yol katedilmiş olsa da; insanların önceki pandemilere kıyasla çok daha yakın ilişkide olması, bir insanın aynı gün içerisinde birden fazla ülkeye gidebilmesi ve böylece pandemi gibi bulaşıcı hastalıkların çok daha hızla yayılmasına neden olmaktadır. Biz bu çalışmamızı yaparken en önemli düşüncemiz gerek mücadele etmekte olduğumuz şuanki pandeminin diğer dalgaları sırasında gerekse önümüzdeki yıllarda önlem alınmazsa karşılaşılabilecek diğer pandemiler de akut koroner sendrom gibi müdahale edilmediği takdirde mortalitesi çok yüksek hastalalıklarda başımıza neler gelebileceğini göstermekti. Bu çalışma ışığında pandemiye sekonder hastane doluluklarının azaltılması önerilirken, mutlaka acil durumda olan şiddetli şikayetleri olan hastaların hastaneye gelmeleri teşvik edilmelidir.

Çalışmamızda pandeminin ilk başladığı aylarda görülen geç müdahelenin bir diğer sebebi bu hastalara bakmak için uzmanlaşmış doktorların çok büyük bir bölümünün pandemide görevlendirilmiş olmalarıdır. Tüm dünya da yoğun bakımların nerdeyse tamamının COVID-19 hastaları ile dolduğu bir dönem de, ülkemiz de Sağlık Bakanlığının gerek hastanelere başvuruların azaltılması için yaptığı öneriler, gerekse merkezimizde olduğu gibi Türkiye'de yatak sayısı yüksek bir çok hastane bulunması ve en önemlisi de pandemi olmadan önce de yüksek yoğunlukta çalışan özverili Türk hekimleri sayesinde bir çok ülkeye kıyasla pandemi başladığından bu yana hiçbir zaman

yoğun bakım doluluk oranları yüzde yüz olmamıştır. Birçok ülkede emekli hekimlerin bile göreve çağrıldığı dönemde ülkemizde doktorlar başta olmak üzere pandemi ile mücadele de sağlık personeli ihtiyacı kısa sürede karşılanmıştır. Ancak bu çalışma ışığın da özellikli işlem gerektiren ve hayati öneme haiz hastalıklarla uğraşan doktorların pandemi sırasında çok büyük bir çoğunluğunun görevlendirilmesinin kendi hastalarına müdahelede geç kalmaya neden olabileceği de göz önüne alınmalıdır.

7.KAYNAKÇA

1. Elektif İşlemlerin Ertelenmesi

ve Diğer Alınacak Tedbirler. https://hasta.saglik.gov.tr/Eklenti/36865/0/elektif-islemlerin-ertelenmesi-ve-diger-tedbirlerpdf.pdf: SAĞLIK BAKANLIĞI Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020.

2. 81 İlde 22.05.2020 Saat 24.00 İle 26.05.2020 Saat 24.00 Arasında Uygulanacak Sokağa Çıkma Kısıtlaması. Türkiye Cumhuriyeti İçişleri Bakanlığı, 2020.

3. Koronavirüsten korunmak için sosyal medyadan "#EvdeKal" çağrısı yükseliyor. Anadolu Ajansı, 2020.

4. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. European heart journal 2020; 41(19): 1852-3.

5. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. European heart journal 2020; 41(22): 2083-8.

6. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung S-H, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine 2020.

7. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Atar İ, Aytekin V, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşı Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler. Turk Kardiyol Dern Ars 2020; 48(1): 1-87.

8. Türkiye de tespit edilen ilk Covid-19 vakası. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2020.

9. Fung TS, Liu DX. Human coronavirus: host-pathogen interaction. Annual review of microbiology 2019; 73: 529-57.

10. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. Nature reviews microbiology 2009; 7(6): 439-50.

11. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virology journal 2019; 16(1): 1-22.

12. Vlasova AN, Zhang X, Hasoksuz M, Nagesha HS, Haynes LM, Fang Y, et al. Two-way antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and group 1 animal CoVs is mediated through an antigenic site in the N-terminal region of the SARS-CoV nucleoprotein. Journal of virology 2007; 81(24): 13365-77.

13. Satija N, Lal SK. The molecular biology of SARS coronavirus. Annals of the New York Academy of Sciences 2007; 1102(1): 26.

14. Ruch TR, Machamer CE. The coronavirus E protein: assembly and beyond. Viruses 2012; 4(3): 363-82.

15. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. Journal of medical virology 2020; 92(4): 418-23.

16. Delmas B, Laude H. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. Journal of virology 1990; 64(11): 5367-75.

17. Hsieh P-K, Chang SC, Huang C-C, Lee T-T, Hsiao C-W, Kou Y-H, et al. Assembly of severe acute respiratory syndrome coronavirus RNA packaging signal into virus-like particles is nucleocapsid dependent. Journal of virology 2005; 79(22): 13848-55.

18. Liu S-J, Leng C-H, Lien S-p, Chi H-Y, Huang C-Y, Lin C-L, et al. Immunological characterizations of the nucleocapsid protein based SARS vaccine candidates. Vaccine 2006; 24(16): 3100-8.

19. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. Journal of structural biology 2011; 174(1): 11-22.

20. Hasoksuz M, Lathrop S, Al-Dubaib M, Lewis P, Saif L. Antigenic variation among bovine enteric coronaviruses (BECV) and bovine respiratory coronaviruses (BRCV) detected using monoclonal antibodies. Archives of virology 1999; 144(12): 2441-7.

21. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. Advances in virus research 2006; 66: 193-292.

22. Covid-19 pandemia. world health organisation, 2020.

23. Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. Drug discovery today 2020; 25(4): 668-88.

24. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. New England Journal of Medicine 2012; 367(19): 1814-20.

25. Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N, et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal, 19 (supp 1), S12-S18, 2013 2013.

26. Reusken C, Ababneh M, Raj V, Meyer B, Eljarah A, Abutarbush S, et al. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) serology in major livestock species in an affected region in Jordan, June to September 2013. Eurosurveillance 2013; 18(50): 20662.

27. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. New England Journal of Medicine 2014; 370(26): 2499-505.

28. Alagaili AN, Briese T, Mishra N, Kapoor V, Sameroff SC, de Wit E, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. MBio 2014; 5(2): e00884-14.

29. Park Y-S, Lee C, Kim KM, Kim SW, Lee K-J, Ahn J, et al. The first case of the 2015 Korean Middle East respiratory syndrome outbreak. Epidemiology and health 2015; 37.

30. Al-Hameed F, Wahla AS, Siddiqui S, Ghabashi A, Al-Shomrani M, Al-Thaqafi A, et al. Characteristics and outcomes of Middle East respiratory syndrome coronavirus patients admitted to an intensive care unit in Jeddah, Saudi Arabia. Journal of intensive care medicine 2016; 31(5): 344-8.

31. Park M, Thwaites RS, Openshaw PJ. COVID-19: lessons from SARS and MERS. European Journal of Immunology 2020; 50(3): 308.

32. Nicholls J, Peiris M. Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS. Nature medicine 2005; 11(8): 821-2.

33. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. The Lancet Infectious Diseases 2020.

34. Wang L-F, Eaton BT. Bats, civets and the emergence of SARS. Wildlife and emerging zoonotic diseases: the biology, circumstances and consequences of cross-species transmission. Springer; 2007: pp. 325-44.

35. Kan B, Wang M, Jing H, Xu H, Jiang X, Yan M, et al. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms. Journal of virology 2005; 79(18): 11892-900.

36. Cai J, Xu J, Lin D, Xu L, Qu Z, Zhang Y, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clinical Infectious Diseases 2020.

37. Fabricant J. The early history of infectious bronchitis. Avian diseases 1998; 42(4): 648-50.

38. Tyrrell D, Bynoe M. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. British medical journal 1965; 1(5448): 1467.

39. Almeida JD, Tyrrell D. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. Journal of General Virology 1967; 1(2): 175-8.

40. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Coronaviruses. Springer; 2015: pp. 1-23.

41. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 2020; 579(7798): 265-9.

42. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a

patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerging microbes & infections 2020; 9(1): 221-36.

43. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Science China Life Sciences 2020; 63(3): 457-60.

44. Covid-19 epidemiology. world health organisation, 2020.

45. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama 2020; 323(13): 1239-42.

46. Lazzerini M, Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. The Lancet Global Health 2020; 8(5): e641-e2.

47. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England journal of medicine 2020; 382(18): 1708-20.

48. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet 2020.

49. Organization WH. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations: scientific brief, 27 March 2020. 2020.

50. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. New England Journal of Medicine 2020.

51. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. New England Journal of Medicine 2020; 382(12): 1177-9.

52. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. New England Journal of Medicine 2020; 382(16): 1564-7.

53. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. Jama 2020; 323(16): 1610-2.

54. Faridi S, Niazi S, Sadeghi K, Naddafi K, Yavarian J, Shamsipour M, et al. A field indoor air measurement of SARS-CoV-2 in the patient rooms of the largest hospital in Iran. Science of The Total Environment 2020: 138401.

55. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. Archives of pathology & laboratory medicine 2020; 144(7): 799-805.

56. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020; 581(7809): 465-9.

57. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. Jama 2020; 323(18): 1843-4.

58. Warner FJ, Lubel JS, McCaughan GW, Angus PW. Liver fibrosis: a balance of ACEs? Clinical Science 2007; 113(3): 109-18.

59. Santos RA, Ferreira AJ, Simões e Silva AC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2–angiotensin (1–7)–Mas axis. Experimental physiology 2008; 93(5): 519-27.

60. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. Journal of virology 2014; 88(2): 1293-307.

61. Gallagher TM, Buchmeier MJ. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. Virology 2001; 279(2): 371-4.

62. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. Nature medicine 2005; 11(8): 875-9.

63. Coronavirus patogenesis. Türk nefroloji derneği, 2020.

64. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. The Journal of clinical investigation 2019; 129(9).

65. Kim ES, Choe PG, Park WB, Oh HS, Kim EJ, Nam EY, et al. Clinical progression and cytokine profiles of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Journal of Korean medical science 2016; 31(11): 1717-25.

66. Min C-K, Cheon S, Ha N-Y, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. Scientific reports 2016; 6(1): 1-12.

67. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clinical Infectious Diseases 2020.

68. Lau SK, Lau CC, Chan K-H, Li CP, Chen H, Jin D-Y, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. Journal of General Virology 2013; 94(12): 2679-90.

69. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. Journal of blood medicine 2014; 5: 69.

70. Herold S, Steinmueller M, von Wulffen W, Cakarova L, Pinto R, Pleschka S, et al. Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage-

expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. The Journal of experimental medicine 2008; 205(13): 3065-77.

71. Högner K, Wolff T, Pleschka S, Plog S, Gruber AD, Kalinke U, et al. Macrophage-expressed IFN-β contributes to apoptotic alveolar epithelial cell injury in severe influenza virus pneumonia. PLoS Pathog 2013; 9(2): e1003188.

72. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet 2020; 395(10223): 497-506.

73. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. Jama 2020; 323(16): 1574-81.

74. Kang Y-J. Mortality rate of infection with COVID-19 in Korea from the perspective of underlying disease. Disaster medicine and public health preparedness 2020: 1-3.

75. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. bmj 2020; 369.

76. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. Jama 2020; 323(18): 1775-6.

77. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. Clinical Infectious Diseases 2020.

78. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. Frontiers in Public Health 2020; 8: 152.

79. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2020: 1-11.

80. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. Jama 2020.

81. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. New England Journal of Medicine 2020.

82. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut 2020; 69(6): 1002-9.

83. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung K, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the

Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2020.

84. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. Annals of Internal Medicine 2020.

85. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. Jama 2020; 323(11): 1061-9.

86. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. The Lancet Respiratory Medicine 2020.

87. Bakanlığı TS. Covid-19 Tanı,Tedavi rehberi. Sağlık Bakanlığı,Türkiye, 2020.

88. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet 2020; 395(10223): 507-13.

89. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. Journal of Intensive Care 2020; 8(1): 1-10.

90. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. Shock 2002; 18(6): 487-94.

91. Salciccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, Santos MD, Pollard T, Celi LA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. Critical Care 2015; 19(1): 13.

92. Wang Y, Ju M, Chen C, Yang D, Hou D, Tang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. Journal of thoracic disease 2018; 10(1): 273.

93. Danielle T, Sharven T, Jacob S, Eman T, Juan D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana Covid-19 Patients. Shock (Augusta, Ga).

94. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. Journal of Clinical Virology 2020: 104370.

95. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. Therapeutic advances in respiratory disease 2020; 14: 1753466620937175.

96. Hu L, Chen S, Fu Y, Gao Z, Long H, Wang J-m, et al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 hospitalized patients in Wuhan, China. Clinical infectious diseases 2020.

97. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive care medicine 2020: 1-10.

98. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-Dimer and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. 2020.

99. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research 2020.

100. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2020: 1.

101. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020.

102. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020.

103. Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, et al. Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy. Radiology 2020: 201237.

104. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update—radiology scientific expert panel. Radiological Society of North America, 2020.

105. Huang Y, Cheng W, Zhao N, Qu H, Tian J. CT screening for early diagnosis of SARS-CoV-2 infection. The Lancet Infectious Diseases 2020.

106. M. S. PROMETHEUS: NOBEL TIP KITABEVI; 2009.

107. KLİNİK KARDİYOLOJİ TANI VE TEDAVİ: İSTANBUL MEDİKAL YAYINCILIK; 2013

108. Achenbach S AM, Alkadhi H BC. Coronary radiology. Berlin Heidelberg:

Springer2009: 354.

109. Gray H SS, NR B. Gray’s anatomy: the

anatomical basis of clinical practice. Edinburgh: Churchill

Livingstone/Elsevier; 2008.

110. Hurst, JW FV, Walsh RA, Harrington RA,. Hurst’s

the heart. 13th

ed ed. New york: McGraw-Hill

Medical; 2011.

111. Zipes DP LP, Bonow, RO MD, Tomaselli GF, Braunwald E. Braunwald's heart

disease: a textbook of cardiovascular medicine. 11. ed.

112. 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). European heart journal 2020; 41(3): 407-77.

113. Camm AJ LT, PW S. The ESC textbook of

cardiovascular medicine. 2nd ed: New York: Oxford

University Press; 2009: 1398.

114. MJ D. The pathophysiology of

acute coronary syndromes. . Heart 2000.

115. Ibanez B, Halvorsen S, Roffi M, Bueno H, Thiele H, Vranckx P, et al. Integrating the results of the CULPRIT-SHOCK trial in the 2017 ESC ST-elevation myocardial infarction guidelines: viewpoint of the task force. European Heart Journal 2018; 39(48): 4239-42.

116. Collinson J, Flather M, Fox K, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). European heart journal 2000; 21(17): 1450-7.

117. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. New England Journal of Medicine 2000; 342(16): 1163-70.

118. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). European heart journal 2002; 23(15): 1177-89.

119. L LTaG. Evaluation of the

patient with acute chest pain. . N Engl J Med, 2000.

120. ONAT A, KELEŞ İ, ÇETİNKAYA A, BAŞAR Ö, YILDIRIM B, ERER B, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2001; 29(1): 8-19.

121. ZENGİN H. Ateroskleroz patogenezi. Journal of experimental and clinical medicine 2012; 29(3s): 101-6.

122. Vallance PJ, Webb DJ. Vascular endothelium in human physiology and pathophysiology: CRC Press; 2003.

123. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2009; 37(4): 1-6.

124. Sendromlar ÖZAK. Kavramı, Sınıflaması, Risk Düzeyi Belirlemesi ve Tedavi İlkeleri. Kardiyoloji Gündemi Sempozyum Dizisi 2008(64): 103-12.

125. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau Fo, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. Circulation 1996; 93(9): 1647-50.

126. Kitta Y, Obata J-e, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology 2009; 53(4): 323-30.

127. Fernandez AZ, López F, Tablante A, Romano E, Hurt-Camejo E, Camejo G, et al. Intravascular hemolysis increases atherogenicity of diet-induced hypercholesterolemia in rabbits in spite of heme oxygenase-1 gene and protein induction. Atherosclerosis 2001; 158(1): 103-11.

128. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. Journal of the American College of Cardiology 2005; 46(6): 937-54.

129. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nature reviews immunology 2006; 6(7): 508-19.

130. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman III WP, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. Jama 1999; 281(8): 727-35.

131. Tanrıverdi B, Savaş Tetik Ş. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. 2017.

132. Davies MJ, Ho SY. Atlas of coronary artery disease: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.

133. Moreno PR, Bernardi VcH, Lo´ pez-Cue´ llar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. Circulation 1996; 94(12): 3090-7.

134. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. New England journal of medicine 1992; 326(5): 310-8.

135. Mann J, Davies M. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. Heart 1999; 82(3): 265-8.

136. Falk E, Shah P, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. Heart. McGraw-Hill; 2004: pp. 3327-229.

137. Members WG, Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2006; 113(6): e85-e151.

138. Falk E. Widespread targets for friendly fire in acute coronary syndromes. Am Heart Assoc, 2004.

139. de Feyter P, van den Brand M, Serruys P, Wijns W. Early angiography after myocardial infarction: what have we learned? American heart journal 1985; 109(1): 1989.

140. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. The Lancet 2003; 361(9360): 847-58.

141. Türkiye İstatistik

Kurumu 2018 verileri. In: TUIK ed2018.

142. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. Hypertension 2004; 44(5): 595-601.

143. Widimsky P, Roháč F, Štásek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? European heart journal 2012; 33(1): 86-95.

144. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, Dengler T, Katus H, Kübler W. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. Heart 2002; 87(6): 520-4.

145. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. Jama 2000; 283(20): 2686-92.

146. Group I-C. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Journal of the American College of Cardiology 1988; 12(6SA): A3-A13.

147. Gibson CM, Murphy SA, Pride YB, Kirtane AJ, Aroesty JM, Stein EB, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel on nonemergent percutaneous coronary intervention after fibrinolytic administration for ST-segment elevation myocardial infarction: A Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 study. American heart journal 2008; 155(1): 133-9.

148. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American college of cardiology 2013; 61(4): e78-e140.

149. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine 2009; 361(11): 1045-57.

150. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine 2007; 357(20): 2001-15.

151. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine 2019; 381(16): 1524-34.

152. 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. European journal of cardio-thoracic surgery 2018; 53(1): 34-78.

153. Xian Y, Wang TY, McCoy LA, Effron MB, Henry TD, Bach RG, et al. Association of discharge aspirin dose with outcomes after acute myocardial infarction: insights from the treatment with ADP receptor inhibitors: longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome (TRANSLATE-ACS) study. Circulation 2015; 132(3): 174-81.

154. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. The Lancet 2010; 376(9748): 1233-43.

155. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R. Serum potassium and clinical outcomes in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS). Circulation 2008; 118(16): 1643.

156. Beygui F, Cayla G, Roule V, Roubille F, Delarche N, Silvain J, et al. Early aldosterone blockade in acute myocardial infarction: the ALBATROSS randomized clinical trial. Journal of the American College of Cardiology 2016; 67(16): 1917-27.

157. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European heart journal 2020; 41(2): 255-323.

158. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology 2014; 64(24): e139-e228.

159. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. European heart journal 2017; 38(3): 143-53.

160. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology 2016; 67(10): 1235-50.

161. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. The Canadian journal of cardiology 2002; 18(4): 371-9.

162. Halim SA, Clare RM, Newby LK, Lokhnygina Y, Schweiger MJ, Hof AW, et al. Frequency, clinical and angiographic characteristics, and outcomes of high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with left circumflex culprit lesions. International journal of cardiology 2016; 203: 708-13.

163. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. Annals of translational medicine 2016; 4(10).

164. Kanderian A, Francis G. Cardiac troponins and chronic kidney disease. Kidney international 2006; 69(7): 1112-4.

165. De Ferrari GM, Fox KA, White JA, Giugliano RP, Tricoci P, Reynolds HR, et al. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2014; 3(1): 37-45.

166. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. European heart journal 2019; 40(2): 87-165.

167. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, et al. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN–TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. Journal of the American College of Cardiology 2009; 53(16): 1411-21.

168. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. Circulation 2003; 107(17): 2207-12.

169. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, Sutton MSJ, Rouleau JL, Lamas GA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology 2002; 39(9): 1450-5.

170. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. American heart journal 2006; 151(2): 419-25.

171. Collins R, Peto R, Flather M, Parish S, Sleight P, Conway M, et al. ISIS-4-A randomised factorial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patient with suspected acute myocardial-infarction. Lancet 1995; 345(8951): 669-85.

172. Huang B-T, Huang F-Y, Zuo Z-L, Liao Y-B, Heng Y, Wang P-J, et al. Meta-analysis of relation between oral β-blocker therapy and outcomes in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. The American journal of cardiology 2015; 115(11): 1529-38.

173. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease: I. Treatments following myocardial infarction. Jama 1988; 260(14): 2088-93.

174. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTE-ACS. European heart journal 2005; 26(9): 865-72.

175. Cordero A, Rodriguez-Manero M, García-Acuña JM, López-Palop R, Cid B, Carrillo P, et al. Additive value of the CRUSADE score to the GRACE score for mortality risk prediction in patients with acute coronary syndromes. International Journal of Cardiology 2017; 245: 1-5.

176. Chang M, Lee CW, Ahn J-M, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, et al. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non–ST-elevation acute coronary syndrome. The American Journal of Cardiology 2017; 120(3): 380-6.

177. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, et al. Single-staged compared with multi-staged PCI in multivessel NSTEMI patients: the SMILE trial. Journal of the American College of Cardiology 2016; 67(3): 264-72.

178. Solomon MD, Go AS, Shilane D, Boothroyd DB, Leong TK, Kazi DS, et al. Comparative effectiveness of clopidogrel in medically managed patients with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology 2014; 63(21): 2249-57.

179. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. New England Journal of Medicine 2012; 367(14): 1297-309.

180. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Bmj 2011; 342.

181. Vecchio S, Fileti L, Reggi A, Moschini C, Lorenzetti S, Rubboli A. Impact of the COVID-19 pandemic on admissions for acute coronary syndrome: review of the literature and single-center experience. Giornale italiano di cardiologia (2006) 2020; 21(7): 502-8.

182. Hopkinson NS, Rossi N, El-Sayed_Moustafa J, Laverty AA, Quint JK, Freidin M, et al. Current smoking and COVID-19 risk: results from a population symptom app in over 2.4 million people. Thorax 2021.

183. Connolly NP, Simpkin A, Mylotte D, Crowley J, O'Connor S, AlHarbi K, et al. Impact on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes during the COVID-19 outbreak in a non-overwhelmed European healthcare system: COVID-19 ACS-PCI experience in Ireland. BMJ open 2021; 11(4): e045590.

184. Kwok CS, Gale CP, Curzen N, De Belder MA, Ludman P, Lüscher TF, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on percutaneous coronary intervention in england: insights from the british cardiovascular intervention society PCI

database cohort. Circulation: Cardiovascular Interventions 2020; 13(11): e009654.

185. Papafaklis MI, Katsouras CS, Tsigkas G, Toutouzas K, Davlouros P, Hahalis GN, et al. “Missing” acute coronary syndrome hospitalizations during the COVID-19 era in Greece: Medical care avoidance combined with a true reduction in incidence? Clinical cardiology 2020; 43(10): 1142-9.

186. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. The Lancet 2020; 396(10248): 381-9.

187. Vinci R, Pedicino D, Andreotti F, Russo G, D'Aiello A, De Cristofaro R, et al. From angiotensin-converting enzyme 2 disruption to thromboinflammatory microvascular disease: a paradigm drawn from COVID-19. International Journal of Cardiology 2021; 326: 243-7.

188. Kirresh A, Coghlan G, Candilio L. COVID-19 infection and high intracoronary thrombus burden. Cardiovascular Revascularization Medicine 2020.

189. Tedeschi D, Rizzi A, Biscaglia S, Tumscitz C. Acute myocardial infarction and large coronary thrombosis in a patient with COVID-19. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2021; 97(2): 272-7.

190. Fileti L, Vecchio S, Moretti C, Reggi A, Aquilina M, Balducelli M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on coronary invasive procedures at two Italian high-volume referral centers. Journal of Cardiovascular Medicine 2020; 21(11): 869-73.

191. Erol MK, Kayıkçıoğlu M, Kılıçkap M, Güler A, Yıldırım A, Kahraman F, et al. Treatment delays and in-hospital outcomes in acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A nationwide study. Anatolian journal of cardiology 2020; 24(5): 334.