

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST SEGMENT ELEVASYONU OLMAYAN AKUT KORONER  
SENDROMLU HASTALARDA RİSK BELİRLEMEDE  
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN KORONER  
KALSİYUM SKORUNUN ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serdar DEMİR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Sabri DEMİRCAN**

**SAMSUN**

**2008**

## TEŐEKKÜRLER

Her Őeyden önce sınırsız fedakârlık, özveri ve destekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili anne ve babama, sabır ve desteğinden dolayı eŐime, 5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince katkılarından dolayı hocalarım Prof. Dr. Olcay Sağkan, Prof. Dr. Mahmut Őahin, Prof. Dr. Özcan Yılmaz, Prof. Dr. Osman YeŐildaę, Prof. Dr. Cahit Kocakavak, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yazıcı, Yrd. Doç. Dr. Kenan Durna, Yrd. Doç. Dr. Okan Gülel ve Yrd. Doç. Dr. Murat Meriç'e, tez çalıŐmalarım sırasındaki katkı ve desteklerinden dolayı hocam Yrd. Doç. Dr. Sabri Demircan'a, Radyoloji Bölümünden Yrd. Doç. Dr. Muzaffer Elmalı'ya ve değerli asistan arkadaşlarıma sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

**Dr. Serdar Demir**

---

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

---

İÇ KAPAK	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III-V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2.GENEL BİLGİLER	3-34
2.1.Kan Damarının Yapısı	3
2.2.Ateroskleroz	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2.Aterosklerozun Histopatolojisi	5
2.2.2.1. Yağlı Çizgilenmeler	6
2.2.2.2. Aterosklerotik Plaklar	6
2.2.2.3. Komplike Lezyonlar	7
2.2.3.Endotel Disfonksiyonu ve Aterogenez	7
2.2.4.Ateroskleroza Yatkınlık	8
2.2.5.Remodelling ve Stenoz	8
2.2.6.Aterosklerozis ve Kalsifikasyon	9
2.2.6.1. Aterosklerotik Lezyonlar ve Kalsiyum Birikimi	9
2.2.6.2. Kalsifikasyonun Moleküler Temelleri	10
2.2.6.4. Koroner Mineralizasyon ve Komplike Lezyonlar	10
2.3 Akut Koroner Sendromlar	10
2.3.1. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması	10
2.3.2. ST Segment Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda (NSTE-AKS)	10
Tanım ve Sınıflandırma	
2.3.3.Akut Koroner Sendromların Epidemiyolojisi	12
2.3.4.Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi	12
2.3.4.1.Vulnerabl (Hassas) Plak	13

2.3.4.2. Koroner Trombüs	14
2.3.4.3. Hassas Hasta	14
2.3.4.4. Endotelial Disfonksiyon ve Akut Koroner Sendromlar	14
2.3.4.5.Hızlandırılmış Ateroskleroz	15
2.3.4.6.Sekonder Mekanizmalar	15
2.3.4.7.Miyokardiyal Hasar	15
2.3.4.8.Koroner Kalsifikasyon ve Akut Koroner Sendromlar	16
2.3.5.Tanı ve Risk Değerlendirmesi	16
2.3.5.1.Klinik Başvuru ve Hikaye	16
2.3.5.2.Tanı Araçları	18
2.3.5.2.1.Fizik Muayene	18
2.3.5.2.2.Elektrokardiografi	18
2.3.5.2.3.Biyokimyasal Belirteçler	19
2.3.5.2.3.1.Miyokardiyal Hasar Belirteçleri	19
2.3.5.2.3.2.İnflamatuvar Aktivite Belirteçleri	20
2.3.5.2.3.3.Nörohümorale Aktivasyon Belirteçleri	21
2.3.5.2.3.4.Böbrek Fonksiyon Belirteçleri	21
2.3.5.2.4.Egzersiz Testi	21
2.3.5.2.5.Ekokardiyografi	22
2.3.5.2.6.Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	22
2.3.5.2.7.Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arteriografi	22
2.3.5.2.8.Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Kalsiyum Skorlaması	23
2.3.5.2.9.Konvansiyonel Koroner Anjiyografi	25
2.3.6.Risk Değerlendirmesi	26
2.3.7.Strateji Seçimi	29
2.3.7.1.Konservatif Strateji	30
2.3.7.2.Acil İnvazif Strateji	30
2.3.7.3.Erken İnvazif Strateji	30
2.3.8.Tedavi	31
2.3.8.1.Anti İskemik Ajanlar	31
2.3.8.1.1.Beta Blokerler	31
2.3.8.1.2.Nitratlar	31
2.3.8.1.3.Kalsiyum Kanal Blokerleri	31
2.3.8.1.4.Yeni ilaçlar	32

2.3.8.2.Anti Koagölan Ajanlar	32
2.3.8.2.1.Anfraksiyone Heparin (AFH)	32
2.3.8.2.2.Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)	32
2.3.8.2.3.Faktör Xa İnhibitörleri	33
2.3.8.3.Anti Trombosit Ajanlar	33
2.2.8.3.1.Asetil Salisilik Asit (ASA)	33
2.2.8.3.2.Tienopiridinler	34
2.2.8.3.3.GP IIb/IIIa İnhibitörleri	34
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>35-37</b>
3.1.Hasta Seçimi	35
3.2.Koroner Anjiyografi ve Gensini Skorlaması	35
3.3.Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ile Kalsiyum Skorlaması	36
3.4.Biokimyasal Belirteçlerin Ölçümü	36
3.5.İstatistiksel Analiz	37
<b>4.BULGULAR</b>	<b>37-44</b>
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>45-50</b>
<b>6.SONUÇLAR</b>	<b>50</b>
<b>7.KAYNAKLAR</b>	<b>51-71</b>

---

**TABLO LİSTESİ****SAYFA NO**

---

<b>Tablo 1:</b> Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti angina pektoris sınıflaması	17
<b>Tablo 2:</b> Kararsız angina Braunwald sınıflaması	17
<b>Tablo 3:</b> Total koroner kalsiyum skoru için kılavuz önerileri	24
<b>Tablo 4:</b> Koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemede Gensini skoru	25
<b>Tablo 5:</b> ACC/AHA kılavuzu ve ESC raporunda yüksek risk özellikleri	26
<b>Tablo 6:</b> AHA risk düzeyleri ve klinik özellikleri	27
<b>Tablo 7:</b> GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri	28
<b>Tablo 8:</b> GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri	28
<b>Tablo 9:</b> TIMI risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri	29
<b>Tablo 10:</b> Hastaların temel karakteristik özellikleri	37
<b>Tablo 11:</b> USAP ve NSTEMI hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	38
<b>Tablo 12:</b> USAP ve NSTEMI hastalarında risk skorları	39
<b>Tablo 13:</b> USAP ve NSTEMI hastalarında total kalsiyum skoru ve volümü düzeyleri	39
<b>Tablo 14:</b> AHA risk düzeyleri ve total koroner kalsiyum miktarları arasındaki ilişki	39
<b>Tablo 15:</b> TIMI risk düzeyleri ile koroner kalsiyum skorları arasındaki ilişki	40
<b>Tablo 16:</b> Tutulan damar sayısı ile tanı arasındaki ilişki ilişkisi	40
<b>Tablo 17:</b> Kalsiyum skor gruplarının demografik özellikleri ( $\leq 400 / > 400$ )	42
<b>Tablo 18:</b> Koroner kalsiyum skor gruplarına göre demografik özellikler ( $\leq 100 / > 100$ )	42
<b>Tablo 19:</b> Değişik total KKS eşik değerleri ve ciddi KAH tespit etmedeki tanısal rolleri	43
<b>Tablo 20:</b> Değişik total KKS eşik değerleri ve TIMI risk skor gruplarına göre ciddi KAH tespit etmedeki tanısal rolleri	44
<b>Tablo 21:</b> Değişik total KKS eşik değerleri ve AHA risk düzeylerine göre ciddi KAH tespit etmedeki tanısal rolleri	44

---

---

## ŞEKİL LİSTESİ

## SAYFA NO

---

<b>Şekil 1:</b> Arteriyel damarın yapısı	4
<b>Şekil 2:</b> Yağlı çizgilenmenin olgun aterosklerotik plağa gelişimi	7
<b>Şekil 3:</b> Koroner aterosklerotik plağın başlangıcı, ilerlemesi ve komplikasyonu	7
<b>Şekil 4:</b> AKS sınıflandırmasının şematize edilmesi	11
<b>Şekil 5:</b> Farklı biyokimyasal göstergelerin zamansal gidişi	20
<b>Şekil 6:</b> USAP ve NSTEMI hastaları arasındaki gensini skorlarının karşılaştırılması	41
<b>Şekil 7:</b> Total gensini skoru ile total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki	41

---

## ÖZET

**Amaç:** ST elevasyonsuz akut koroner sendromlar altta yatan aterosklerozun yaygınlığı ciddiyeti ve taşıdığı akut trombotik riskteki farklılıklara bağlı olarak morbidite ve mortalitesi değişken farklı heterojen klinik tablolardan oluşmaktadır. Çalışmamızda ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlarda gerek koroner arter hastalığının tespiti, gerek tedavi seçeneğinin yönlendirilmesi, gerekse risk değerlendirilmesi açısından çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile ölçülen kalsiyum skorunun rolünü araştırdık.

**Yöntem:** Çalışmaya Mayıs 2006-Mayıs 2007 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Departmanı'na göğüs ağrısı ile başvuran ve klinik, elektrokardiyografik ve laboratuvar incelemeleri sonucunda ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom tanısı konarak Kardiyoloji Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen ve diagnostik koroner anjiyografi planlanan 103 hasta alındı. Diagnostik koroner anjiyografide tespit edilen % 70 ve üzerindeki darlıklar ciddi (obstrüktif) KAH olarak kabul edildi. Hastaların GRACE ve TIMI risk skorları ve AHA risk düzeyleri kaydedildi. Agatston yöntemi ile tüm hastaların total ve her damar için ayrı ayrı kalsiyum skorları belirlendi.

**Bulgular:** Çalışma grubunun 49'u (%47.6) erkek, ortalama yaşı  $66.3 \pm 8.0$  olarak hesaplandı. USAP ve NSTEMI hastaları arasında total koroner kalsiyum skoru (KKS) açısından anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.03$ ). GRACE risk skoru ile total KKS arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.0001$ ,  $r_s=0.538$ ). TIMI ve AHA risk grupları arasında total KKS açısından fark bulundu ( $p<0.0001$ ). Obstrüktif Koroner Arter Hastalığı (KAH) olanlarda olmayanlara göre total KKS anlamlı olarak farklı bulundu ( $p<0.0001$ ). Tutulan damar sayısına göre de total KKS farklı bulundu ( $p<0.0001$ ). Total KKS 100 eşik değerine göre gruplara ayrıldığında gruplar arasında yaş ( $p<0.0001$ ), cinsiyet ( $p=0.005$ ), ciddi KAH ( $p<0.0001$ ) ve son 24 saatte ağrı ( $p=0.005$ ) açısından fark saptandı. Total KKS için 0 eşik değer olarak alındığında çalışmaya katılan tüm hastalarda ciddi KAH açısından sensitivite %95.0 ve spesifite %44.2 olarak hesaplanırken 400 eşik değer olarak alındığında ise sensitivite %45.0 ve spesifite % 86.0 olarak ölçüldü. Total KKS için eşik değer 0 kabul edildiğinde sensitivite düşük ve orta AHA risk gruplarında %100 ve yüksek AHA risk grubunda %92.5 olarak hesaplandı. 400'ün üzerindeki total KKS değerlerinde spesifite düşük risk düzeyinde %85.3, orta risk düzeyinde %83.3 ve yüksek risk düzeyinde %100 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Yüksek risk grubundaki hastalarda total koroner kalsiyum miktarı daha fazladır. Şiddetli koroner arter hastalığı olanlarda total kalsiyum skoru anlamlı olarak farklıdır. Yaşla

birlikte artan plak yüküyle beraber koroner kalsiyum miktarı da artmaktadır. Risk düzeyine bakmaksızın NSTEAKS hastalarında KKS'nin sıfır olması durumunda ciddi KAH ihtimali çok düşüktür. Düşük riskli hastalarda bile total KKS 400'ün üzerindeyse ciddi KAH ihtimali oldukça yüksektir. Yüksek riskli hastalarda ise total KKS'nin sıfırdan farklı olması durumunda bile ciddi KAH ihtimali yüksektir. NSTEAKS hastalarında koroner kalsiyum skorlaması risk sınıflandırmasında noninvazif bir görüntüleme testi olarak kullanılabilir.

**Anahtar sözcükler:** ST elevasyonsuz akut koroner sendromlar, koroner arter hastalığı, koroner kalsiyum skoru, risk skorları

## ABSTRACT

**Aim:** Non-ST elevation acute coronary syndromes consist of different heterogeneous clinical pictures that have high morbidity and mortality because of differences in severity, dispersion of atherosclerosis and acute thrombotic risk. In this study, we investigated the role of calcium scoring measured by multidetector computed tomography (MDCT) for the assessment of risk, treatment options and determination of coronary artery disease in non-ST elevation acute coronary syndromes.

**Methods:** one hundred and three consecutive patients admitted to Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Emergency Department with the complaint of chest pain were included in this study. They were diagnosed as non-ST elevation acute coronary syndrome after clinical, electrocardiographic and laboratory assessment, were followed in coronary intensive care unit and were planned to undergo diagnostic coronary angiography. Calcium scoring by MDCT was performed before diagnostic coronary angiography. Seventy percent and more stenosis in coronary arteries was accepted as severe stenosis by diagnostic coronary angiography. GRACE and TIMI risk scores and AHA risk levels of all patients were recorded. Calcium scores of all and each coronary arteries of patients were calculated by Agatston method.

**Results:** Study group included 49 (47,6%) males with mean age of  $66.3 \pm 8.0$  years. There was a significant difference in total coronary calcium score (CCS) between USAP and NSTEMI patients ( $p=0.03$ ). There was a significant relationship between GRACE risk scores and total calcium scores ( $p<0.0001$ ,  $r_s=0.538$ ). Difference in total CCS was significant in both TIMI risk score groups and in AHA risk level groups ( $p<0.0001$ ). Total CCS was significantly different between patients with severe coronary artery disease (CAD) and without CAD. Total CCS was also different according to severe stenotic vessel numbers ( $p<0.0001$ ). When the patients were grouped according to total CCS threshold value of 100, there were significant differences between groups regarding age ( $p<0.0001$ ), gender ( $p=0.005$ ), and severe CAD ( $p<0.0001$ ) and angina in last 24 hours ( $p=0.005$ ). When 0 (zero) was taken as reference value for total CCS in all patients, sensitivity and specificity were calculated as 95.0% and 44.2% respectively. However, sensitivity and specificity were calculated as 45.0% and 86.3% for reference value of 400. When 0 was taken as reference value for total CCS, sensitivity was 100% in low and intermediate AHA risk groups, and was 92.5% in high AHA risk group. With total CCS values over 400, specificity was 85.3, 83.3% and 100% in low, intermediate and high risk groups respectively.

**Conclusion:** Total coronary calcium is increased in patients with high risk group. Total calcium scores are significantly different in patients with significant and severe coronary artery disease. Total calcium increases with plaque burden which is also increased by age. CAD disease probability is very low, when the CCS is 0 in NSTEMI patients without regarding risk level. Also, if CCS is higher than 400, the probability of severe stenosis in at least one coronary artery is very high. Even in low risk patients, probability of severe CAD was high if total CCS was >400. However, in high risk patients probability of severe CAD was high in total CCS of >0. Coronary calcium scoring can be used for both diagnosis and risk stratification in patients with NSTEMI.

**Key words:** Non ST elevation acute coronary syndromes, coronary artery disease, coronary artery calcium score, risk scores

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişmiş ülkelerde günümüzde en önde gelen ölüm nedeni olduğu ve gelişmekte olan ülkelerde 2020 yılına kadar en önemli ölüm nedeni haline geleceği belirtilmektedir (1). Koroner arter hastalığı (KAH) kardiyovasküler hastalıklar arasında en sık görülen mortalitesi ve morbiditesi en fazla olan klinik tablodur (2).

Akut koroner sendromlar (AKS) koroner arter hastalığının manifestasyonları arasında oldukça geniş ve heterojen alt grubu oluşturmaktadır. Tedavi yaklaşımı, mortalite ve klinik riskinde farklılıklar göstermesi nedeniyle AKS'lar miyokard hasarının biyokimyasal göstergeleri ve elektrokardiyografik (EKG) değişikliklere göre ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsü (STEMI), ST segment elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve kararsız anginadan oluşan alt gruplara ayrılmıştır (3).

Patolojik, anjiyoskopik ve biyolojik gözlemler koroner aterosklerotik plağın ani rüptürü veya erozyonu, trombosit agregasyonu ile rüptür bölgesinde tromboz oluşumu ve distal embolizasyon sonucunda yetersiz miyokardiyal perfüzyon çoğu AKS'de temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturduğunu göstermektedir (2).

Son yıllarda AKS'ların tedavisinde belirgin gelişme olmasına ve tüm modern tedavilere rağmen AKS'li hastalarda ölüm, reinfarktüs ve hastaneye yeniden yatış oranları hala yüksektir (2). Antitrombositler ilaçlar ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin farmakolojisindeki gelişmeler bu hasta grubunda medikal tedaviyle stabilizasyon olasılığını artırdığı gibi girişim sonrası takipte önemli faydalar sağlamıştır (4-13). Seçilmiş hasta gruplarında (devam eden angina, dinamik EKG değişikliği, majör aritmiler ve hemodinamik instabilite) iskemiye azaltmak, mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken revaskülarizasyon uygulanması önerilmektedir (2).

Erken risk değerlendirilmesi, genellikle klinik öykü ve başvuru tablosu, elektrokardiyografi ve miyokard hasarının biyokimyasal göstergelerinin kullanılması ile yapılmaktadır (14). Yapılan birçok çalışma AKS'lu hastalardaki artmış troponin düzeylerinin takip eden miyokard infarktüsü ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (15-20). Bununla birlikte, yüksek troponinli hastaların anjiyografik olarak daha ciddi ve yaygın koroner arter hastalığına sahip olduğuna dair bulgular çelişki göstermektedir (21-26).

C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçlerinin (27-34) ve kalp yetersizliğinde prognostik önemi olan B-tip natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro BNP (NT pro BNP) gibi belirteçlerin (35-36) ST-elevasyonsuz akut koroner sendromlarda risk tayininde rolü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Non invaziv görüntüleme teknikleri ve stres testleri tanısal amaçlı ve risk değerlendirmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Egzersiz testinin her iki cinsiyette de yalnız başına ve diğer belirteçlerle birlikte yüksek negatif ve pozitif değerinin olduğu tespit edilmiştir (37,38). İskemik kalp hastalığında ekokardiografi ile ölçülen sol ventrikül fonksiyonları önemli prognostik veriler sağlayabilmekte, iskemiye bağlı duvar hareket bozuklukları tespit edilebilmekte ve ayırıcı tanıda kullanılabilir. Stres ekokardiografi (39) ve miyokard perfüzyon sintigrafisi (40,41) ile stabil hastalarda iskeminin objektif kanıtları tespit edilebilir.

NSTEMI'li AKS'lerde bilgisayarlı tomografi ile koronerlerin görüntülenmesi suboptimal tanısal duyarlılık, gereksiz radyasyon ve kontrast madde kullanımı nedeniyle halihazırda önerilmemektedir (2).

Aterosklerozun bir parçası olan koroner atreriyel kalsifikasyonun aterosklerotik damarlarda olduğu ve normal damarlarda olmadığı tespit edilmiştir (42-44). Arteriyel kalsifikasyon ile plak rüptürü arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir (45,46) ve vulnerable (hassas) plak ile bilinen bir ilişki tespit edilememiştir (47). On altı çalışmanın meta analizi sonucunda koroner kalsiyum skorlamasının koroner arter hastalığı açısından tanısal doğruluğu gösterilmiştir (48).

Ancak koroner arter kalsiyum skorlamasının ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda tanı ve risk değerlendirmesinde kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Acil serviste göğüs ağrısıyla başvurup EKG'sinde iskemi olmayan hastaların alındığı birkaç küçük çalışmada MDBT ile kalsiyum skorunun ölçülmesinin MI tespit etmede %98-100 sensitiviteye sahip olduğu, yüksek negatif prediktif değerlerin daha az koroner olayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek sensitivite ve yüksek negatif prediktif değer, negatif koroner arter skoru ve normal EKG'si olan hastaların erken taburculuğunu kolaylaştırabilir. Acil servis departmanında ve koroner bakım ünitelerinde koroner kalsiyum skorlaması ve diğer non invaziv testler arasında karşılaştırmanın yapıldığı ile ilgili veriler çok azdır.

Stres testlerinin kullanımını kısıtlayan durumlar, maliyet ve zaman problemleri nedeniyle kolay yapılabilen, ucuz, hızlı, düşük radyasyon maruziyeti olan ve kontrast gerektirmeyen bir yöntem olan koroner arter kalsiyum skorlamasının özellikle düşük ve orta riskli ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda kullanımı bize ek bilgiler sağlayabilir.

Çalışmamızda ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu hastalarda gerek koroner arter hastalığının tespiti, gerek tedavi seçeneğinin yönlendirilmesi, gerekse risk değerlendirilmesi açısından çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile ölçülen kalsiyum skorunun rolünü araştırdık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Kan Damarının Yapısı

İnsan vücudundaki arterler 3 tabakadan oluşmuştur;

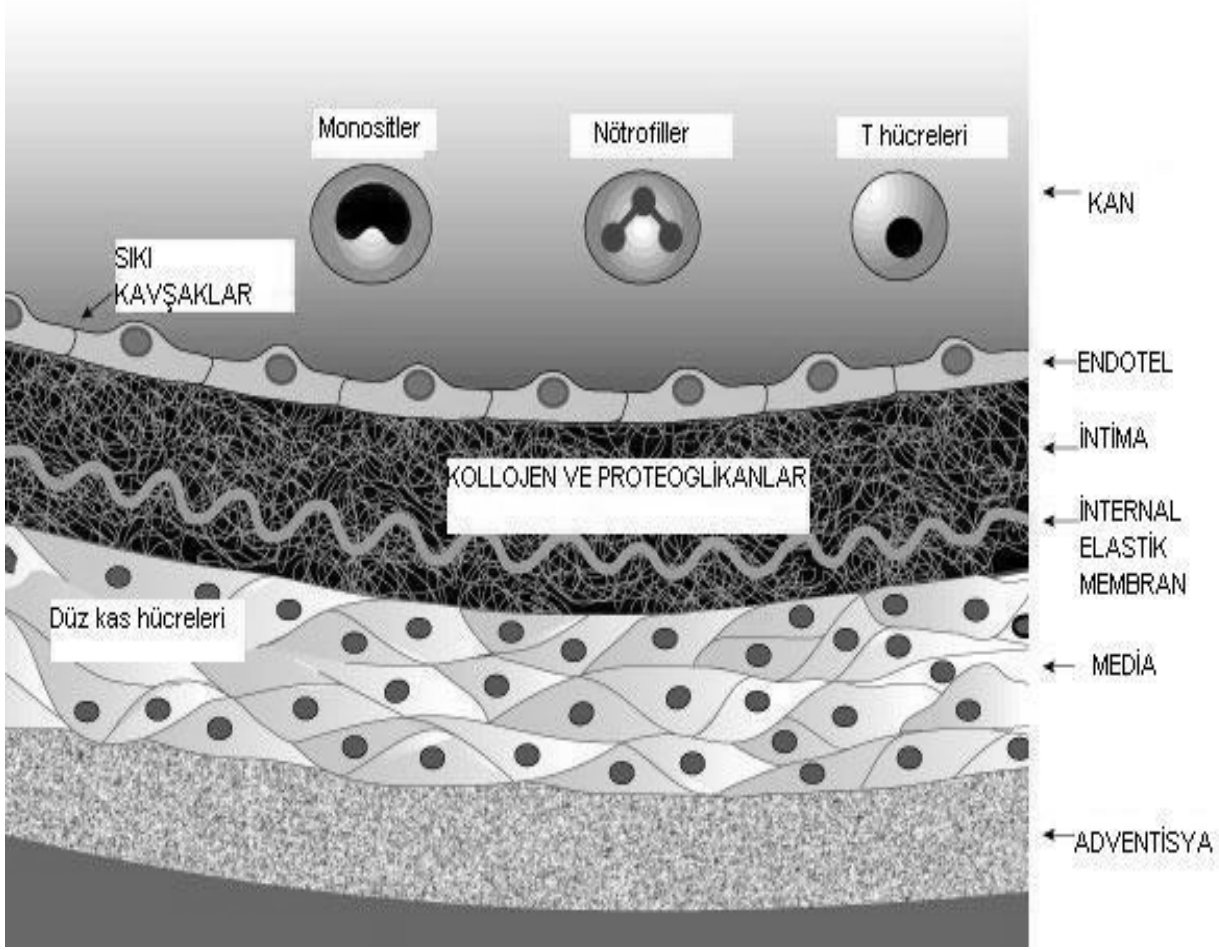
- 1- Tunika intima: Kan ile arter duvarı arasında bir bariyer görevi yapan ve en içteki tabakadır.
- 2- Tunika media: Düz kas hücrelerinden zengin ve bu nedenle arter tonusunun sağlanmasında görev alan tabakadır.
- 3- Tunika adventisya: Arteriyel yapıyı diğer organlara birleştiren ve bağ dokusu elemanlarından zengin olan tabakadır.

Adventisya tabakası, media tabakasının üst kısmını kaplar, bitişik organ ve dokularla aynı stromayı paylaşır. Kollagen ve elastin liflerinden oluşur, media tabakasına yakın olan iç kısımları daha fibröz ve sıkı, dışa doğru ise daha gevşek bir yapıdadır. Fibroblastlar, adiposit, mast hücreleri, sempatik sinir uçları, lenf ve kan damarlarını da yapısında bulundurur. Vazo-vazorum olarak bilinen bu küçük vasküler yapılar, kalın bir media tabakasına sahip damarlarda, düz kas hücre tabakalarının lümenine uzak olan dış kısımlarının beslenmesini sağlar.

Tunika media, arter duvarının en geniş tabakasıdır. Vasküler düz kas hücrelerinin katmanlar halinde organize olmasıyla meydana gelmiştir. Bu tabakalı yapı, tek katlı düz kas hücre tabakasının elastik liflerden oluşan bir kılıf ile sarılması ile oluşur. Büyük damarlarda bu tabakalar 25-50 tabakalı olabilir. En dışta yer alan kalın elastik tabakaya “lamina elastika eksterna” adı verilir ve media tabakası ile adventisya tabakasını birbirinden ayırır. Media tabakası ile intima tabakası arasında kalan tabaka ise “lamina elastika interna” olarak adlandırılır.

Tunika intima, bazal membran üzerine yerleşmiş tek sıra endotel hücrelerinden oluşur. Yeni doğanda bu tabaka sadece birkaç mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) kalınlığındayken erişkin yaşta 100 mikrometrenin üzerine çıkabilir. Bu kalınlaşma, bağ dokusu lifleri (tip I ve tip III kollagen), proteoglikanlar ve mezenkimal hücrelerdeki artış nedeniyle olur (Şekil 1).

İntimal kalınlaşmanın, damar lümenindeki hasarlandırıcı zorlanmalara karşı gelişen bir yanıt olduğu ileri sürülmektedir. Bu kalınlaşmanın daha çok arteriyel dallanma bölgelerinde olması, bu savı desteklemektedir. Vasküler stresin maksimuma ulaştığı, türbülant akıma maruz kalan bu yerlerde endotel tabakasının geçirgenliği, media tabakasındaki düz kas hücrelerinde dezorganizasyon ve proliferasyon artmıştır. İntimal kalınlaşmanın ateroskleroz için bir substrat olup olmadığı henüz bilinmemekle birlikte aterosklerozun vasküler zorlanmaya kronik olarak maruz kalan böyle yerlerde daha fazla geliştiği de bilinmektedir (49).



**Şekil 1: Arteriyel damarın yapısı**

## 2.2. Ateroskleroz

### 2.2.1 Tanım

Ateroskleroz, aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterlerin etkilendiği kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz primer olarak tunika intimadan başlar. İntima tabakasının endotel ve subendotelyal bölgelerinde lipid birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik derecelerde fibrozis izlenir. Ateroskleroz, damarları düzenli bir şekilde tutmaz; fokal tutulum özelliği gösterir. İleri evrelerde çeşitli lezyon tipleri bir arada görülse de, ateroskleroz birbirinden ayrı intimal plaklar ile karakterizedir. Ekstrasellüler lipid, köpüksü sitoplazması olan hücrelerdeki lipid ile düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği plaktan plağa farklılık gösterir. Ateroskleroza bağlı olarak oluşan klinik semptom ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve plak boyutlarındaki artıştan ziyade oluşmuş plakların dejenerasyonu, plakta fissür gelişmesi ya da plak rüptürü gibi

plağa bağı komplikasyonlarla iliskilidir. Damar duvarının lipid içeriğe karşı verdiği inflamatuvar yanıt ya da tamir cevabı aterosklerotik plağın vazgeçilmez bir bileşenidir (42).

### **2.2.2 Aterosklerozun Histopatolojisi**

Koroner ateroskleroza bağı morbidite ve mortalite esas olarak komplike lezyonlara bağıdır. Plak tiplerinin isimlendirilmesinde ve bunların nasıl geliştikleri konusunda değişik tanımlamalar yapılabilir.

Tip I lezyon; Monositlerin, endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden yeteri kadar aterojenik lipioroteinler içeren intimaya geçmeleriyle oluşur. Bu lezyon tipinde seyrek lipid yüklü makrofajlar (köpük hücreleri) bulunur.

Tip II lezyon; Primer olarak köpük hücreleri ve lipid yüklü düz kas hücre tabakaları içerir. Çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin sağlam endotel altında bölgesel kümelenmelerinden oluşan yapıya yağlı çizgilenmeler denir.

Tip III lezyonlar; tip II ve IV arasındaki ara lezyondur. Tip II'deki lipid yüklü hücrelere ilaveten az miktarda dağınık ekstrasellüler lipid kümeleri içerir.

Tip I-III lezyonlar daha ileri lezyonların öncülleridirler ve klinik semptomlara yol açmazlar.

Tip IV lezyonlarda ise intimada yaygın fakat iyi tanımlanan bir bölgesinde yoğun ekstrasellüler lipid birikimi vardır. Bu tip lipid birikimine lipid core (lipid çekirdek) adı verilir. Bu tip lezyonlarda lezyon yüzünde defekt ya da trombüs izlenmez. Bu tip lezyonlara arterom adı verilir. Tip IV lezyonlar başlangıçta egzanrik lezyonlardır.

Tip V lezyonlar yoğun fibröz bağı dokusu birikiminin olduğu lezyonlardır. Bu tip lezyonlar tip Va lezyonlar olarak adlandırılır. Bu lezyonlar lipid çekirdek ve onu çevreleyen düzensiz ince fibröz bağı dokusundan oluşan çok tabaklı fibroaterom olarak adlandırılır.

Lipid çekirdek ve lezyonun diğer kısmının kalsifiye olduğu lezyon tipine tip Vb lezyon olarak adlandırılır. Büyük miktarda kalsiyum içeren lezyonlarda fibröz bağı dokusu içeriği de artmıştır. Ölü hücre kalıntılarının ve ekstrasellüler lipid içeriğinin yerine mineral depozitleri birikir. Kalsifik lezyonlar tip VII lezyon olarak da adlandırılmaktadır.

Lipid çekirdeğin olmadığı ve lipid içeriğinin çok az olduğu lezyon tipine ise tip Vc (fibrotik) lezyon denilir. Sıklıkla alt ekstremitelerde izlenmektedir. Normal intimanın yerini sıkı fibröz bağı dokusu almıştır. Bu lezyon tipine tip VIII lezyon da denilir.

Tip V lezyonlarda değişik oranlarda lümen daralması mevcuttur ve darlık derecesi genellikle tip IV lezyonlardan fazladır.

Tip VI lezyonlar ise komplike olmuş plaklardır. Aterosklerozise bağlı morbidite ve mortalitenin en sık nedeni tip IV ve V lezyonların yüzeyinde çatlama (VIa), hematoma-hemoraji (VIb) ve trombus (VIc) gelişmesidir. Bu lezyonlara komplike lezyonlar denir (44).

Kardiyovasküler patoloji ise lezyonları daha basit bir şekilde sınıflandırır.

Patolojilere göre üç tip aterosklerotik plak vardır:

- 1.Yağlı çizgilenmeler
- 2.Fibröz plaklar
- 3.Komplike lezyonlar

### **2.2.2.1. Yağlı Çizgilenmeler**

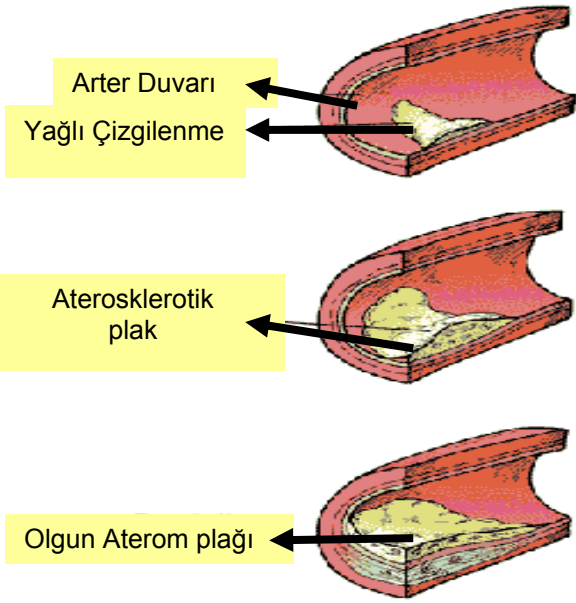
Yağlı çizgilenmeler, aterosklerozun en erken lezyonlarıdır. İntima içinde yer alan, lipit yüklü makrofajlar ve T lenfositlerden oluşan immünoenflamatuar bir reaksiyondur. LDL'nin oksidatif modifikasyonu ve monosit kökenli makrofajlarca endositozu sonrası meydana gelen köpük hücreler, aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Yağlı çizgilenmeler, intimal kalınlaşma bölgelerinde anatomik olarak sağlam, ancak fonksiyonu bozulmuş aktif endotel katmanı içerisinde gelişir ve intimal tabakayı lümeneye doğru genişletmediği için semptomsuzdur. İnsanlarda yaşamın erken dönemlerinde bile aortada yağlı çizgilenmeler gösterilmiştir.

T hücre ve makrofajlar, yağlı çizgilenmelerin olgun aterosklerotik plağa dönüşmesinde önemli bir rol oynar (50). Bu hücrelerin aktive olması ve ortaya çıkan immün yanıtın sorumlu antijenin tam olarak ne olduğu hala bir netlik kazanmamakla birlikte Okside LDL ve beta mikroglobulin gibi otoantijenler ve Chlamidia Pneumoniae gibi bazı mikroorganizmaların sorumlu olduğuna dair çalışmalar vardır (50,51).

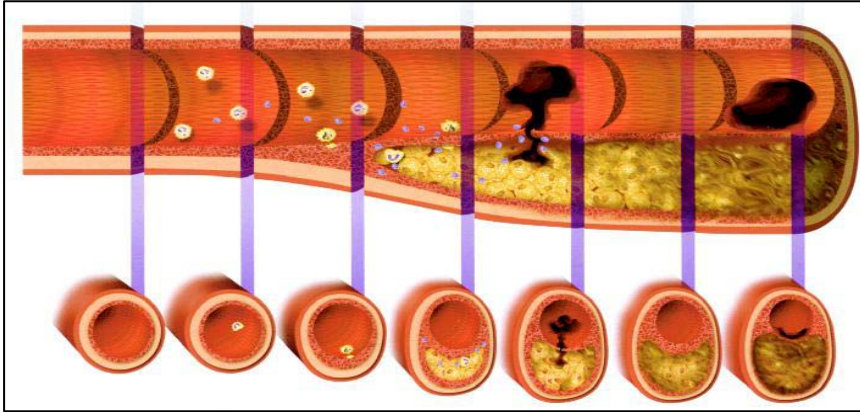
Bazı insanlarda yağlı çizgilenmelerin olgun aterosklerotik plaklara dönüşürken bazılarında değişmeden kalmasını sağlayan faktörler henüz bilinmemektedir (52,53) (Şekil 2).

### **2.2.2.2. Aterosklerotik Plaklar**

Aterosklerozun erken döneminde genellikle sağlam olan endotel, köpük hücrelerinin tetiklediği inflamasyon nedeniyle aşınır ve trombositlerin başını çektiği inflamatuvar hücreler aktive olarak sitokin ekspresyonu yapmaya başlar. Bu inflamatuvar yanıt, düz kas hücrelerinde çoğalma ve bağ dokusu sentezinde artışa yol açar, hasarlı ve zayıflamış endotel selektif geçirgenliğini kaybeder ve sonuçta sadece lipitler değil, albümin ve fibrinojen gibi makromoleküller de plak içine geçerek ateromatöz plağın heterojen yapısını artırırlar (54).



**Şekil 2: Yağlı çizgilenmenin olgun aterosklerotik plağa gelişimi**



**Şekil 3: Koroner aterosklerotik plağın başlangıcı, ilerlemesi ve komplikasyonu**

### 2.2.2.3. Komplike Lezyonlar

Özellikle vulnerabl aterom ve fibroateromlar zemininde gelişir (şekil 3). Histopatolojik çalışmalar plak rüptürünün akut koroner sendromların çoğunun sebebi olduğunu göstermiştir (46,55–58). Ancak bazı gözlemlerde AKS olanları ve AKS olmayanlardan ayırt etmede plak rüptürünün ne sensitif ne spesifik olduğunu gösterilmiştir. Hatta bazı Stabil angina pectorisli hastaların yaklaşık %25 kadarında plak rüptürü saptanmıştır (55,59). İnsan ve tavşan aterosklerotik plakları incelenmiş, makrofaj ve metalloproteinazların ekstraselüler matriksi tahrip ettiği gösterilmiş ve makrofajların plak rüptüründen sorumlu olabileceği belirtilmiştir (60–62).

### 2.2.3. Endotel Disfonksiyonu ve Aterogenez

Ateroskleroz gelişimi ile ilgili bugüne dek birçok teori öne sürülmesine rağmen en fazla kabul gören hipotez endotel harabiyetinin ya da fonksiyon bozukluğunun aterogenezi tetiklediği

hipotezidir. Endotelial yapı ve fonksiyonların bozulması, endotel geçirgenliğinde ve lökosit adezyonunda artma, protrombotik/antitrombotik fonksiyonlar, büyüme faktörleri /inhibitörleri ve vazodilatör/vazokonstriktör maddelerin doğal dengesindeki bozulma gibi durumların sonucunda gelişir ve bunların hepsi birlikte aterogenezin başlatılması, devam ettirilmesi ve komplikasyonların gelişmesi için uygun koşullar sağlayan endotel disfonksiyonu adını alır.

Endotel disfonksiyonu ile iskemik kalp hastalıklarının gelişmesi için zemin hazırlayan risk faktörleri yakın ilişkilidir. Bu risk faktörleri; hiperkolestrolemi, diyabet, sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi ve yaşlanmadır. Bu risk faktörlerinin varlığında, ateroskleroza dirençli olduğu bilinen brakial arterler ve mikrovasküler yapıda bile aterogenezin oluşabileceği kanıtlanmıştır (63,64).

Ateroskleroz, gelişimindeki aşamalara bakıldığında monosit ve lenfosit infiltrasyonu, vasküler düz kas hücrelerinin hiperplazi ve hiperkontraktilitesi, LDL modifikasyonu ve invazyonu gibi aterogenez başlatan olaylar, hemen daima yapısal ve fonksiyonel olarak dejenere olmuş bir endotel hücre kümesinin varlığını işaret eder. Özellikle, süperoksit radikaller, sitokinler ve okside LDL moleküllerinin NO sentez ve fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği; Hiperkolestrolemi, DM ve hipertansiyon gibi risk faktörlerine kronik maruziyet durumunda endotele bağımlı gevşeme fonksiyonlarının bozulduğu bilinmektedir (65,66). HMG-CoA redüktaz enzimini baskılayan statinlerin NO üzerine olan bu negatif etkiyi ortadan kaldırdığı bilinmektedir.

#### **2.2.4. Ateroskleroza Yatkınlık**

Normalde insanların çoğunda, lümeninde herhangi bir darlık oluşturmayan intimal kalınlaşma bölgeleri vardır. Bu bölgeler, daha çok vasküler yapının dallanma ve bifürkasyon bölgelerinde, azalmış shear stres ve artmış duvar gerilimine karşı yanıt olarak gelişir. Shear stresin azalması ve özellikle kan akımında oluşan dalgalanmaların sonucunda zamanla intima tabakası kalınlaşır, bu bölgelerde lipoproteinlerin içe doğru olan akımı ve birikimi artar (67-69). Koroner arterler, karotid bifürkasyon ve aortadaki eksantrik intimal kalınlaşma bölgeleri ile aterosklerotik lezyonların yerleşme yerleri benzerdir (70).

#### **2.2.5 Remodelling ve Stenoz**

Vasküler remodeling, damar duvarının kronik dış uyaranlara göre kendini yeniden şekillendirmesidir. Aterosklerozun oluşturduğu remodelingde iki farklı tür vardır; Pozitif remodelingde aterosklerotik plak, lipit yükü daha fazla ve daha büyük bir yapıda olmasına karşın damar duvarının içine doğru genişler, bu nedenle lümen çapında bir azalma olmaz. Bu

tür plaklar, kardiyovasküler komplikasyonlar açısından daha tehlikeli olan plaklardır ve belirgin bir lümen kaybı oluşturmadıkları için anjiyografik incelemelerde sıklıkla gözden kaçır. Stabil anginal şikâyetlere neden olan aterosklerotik plaklar belirgin lümen kaybı ile karakterizedirler, çünkü aterosklerotik plak, hacmi az olsa bile damar duvarından lümene doğru genişler ve bu tür yapılanma negatif remodeling adını alır (61). Akut iskemik sendromların çoğunluğu, hemodinamik olarak önemli bir semptom oluşturmayan hafif ve orta dereceli aterosklerotik darlıklardan kaynaklanır. CASS (Coronary Artery Surgery Study) çalışmasında akut koroner olayların büyük çoğunluğunun damar duvarındaki % 70'den daha az darlık oluşturan plaklardan kaynaklandığı gösterilmiştir (71).

## **2.2.6. Aterosklerozi ve Kalsifikasyon**

### **2.2.6.1. Aterosklerotik Lezyonlar ve Kalsiyum Birikimi**

Aterosklerotik kalsifikasyon hayatın 2. dekatından itibaren yağlı çizgilenme oluşumundan sonra başlar (72). Mikroskopik metodlarla genç bireylerdeki aterosklerotik lezyonlarda lipid çekirdek partikülleri arasında az miktarda kalsiyum kristallerinin biriktiği açığa çıkarılmıştır (44,72). Yaşlı bireylerde ve daha ileri lezyonlarda kalsiyum depozitlerinin daha sık ve fazla miktarda olduğu gösterilmiştir (73). Mineralizasyonun hakim olduğu çoğu ilerlemiş lezyonlarda lipid depozitleri ve fibröz doku artışı da mevcuttur.

Kalsiyum fosfat (hidroksiapatit,  $Ca_3[-PO_4]_2-xCa[OH]_2$ ) hastalıklı koroner arterlerde aktif kemik oluşumuna ve remodelingine benzer bir şekilde birikir (74). Elektron mikroskopik kanıtlar hidroksiapatit kristallerinin kalsiyum depozitlerinin ana formu olduğunu (75) ve kolesterol depozitleri ile arasında çok yakın uzaysal ilişki olduğunu göstermiştir (76).

Aterosklerotik kalsifikasyona neden olan biyokimyasal mekanizmalar tam olarak anlaşılacak kadar beraber son zamanlarda dikkatler hidroksiapatit kristallerine affinitesi yüksek olan Gla- içeren proteinler üzerinde odaklanmıştır. Gla (gamma karboksiglutamat) bilinen tek fonksiyonu kalsiyum taşımak olan olağan dışı bir aminoasittir. Gla proteinlerinin aterosklerotik kalsifikasyonla aktif bir şekilde ilgili olduğu düşünülmektedir. Gla rezidülerinin glutamat rezidülerine dekarboksilasyonu Gla-içeren proteinlerin hidroksiapatit kristallerine affinitesini azaltır (77,78). Aterosklerotik lezyonlarda normal koronerlerde saptanan karboksilaz aktivitesinin sadece %30'unun olması (79) bu lezyonlarda daha az karboksilaz sentezinin olduğunu düşündürmektedir. Buna göre ateroskleroz ve kalsifikasyon mekanizmaları arasında mekanik bir ilişki olabilir.

### **2.2.6.2. Kalsifikasyonun Moleküler Temelleri**

Fitzpatrick ve arkadaşları in situ hibridizasyon yöntemini kullanarak koroner arter spesimenlerinde mineralizasyonla ilişkili matriks proteinlerin mRNA'larını saptamaya çalışmışlardır (80). Postmortem koroner arterlerde bütün aterosklerotik plaklarda sadece intimaya sınırlı olmayan yaygın mineralizasyon bulmuş ve hücre bağlanma proteini (osteopontin), kalsiyumla ilişkili bir protein (osteonektin) ve mineralizasyonu regüle eden gamma-karboksile protein (osteokalsin) tespit etmişlerdir. Lokal sitokinlerle regüle edilen ve bir fosforile glikoprotein olan osteopontin kemik kalsifikasyonunda rol alır. Yine başka çalışmalarda da aterosklerotik tutulumun olduğu dokularda osteopontin varlığı gösterilmiştir (74).

### **2.2.6.4. Koroner Mineralizasyon ve Komplike Lezyonlar**

Kalsifikasyon önemli fokal koroner arter darlığın olan kısımlarda tutarlı bir bulgu olup (81) varlığı ayrıca koroner trombotik lezyonlarda ve anjioplasti sonrası disseksiyonda da rol oynayabilmektedir. Bazı hafif ve orta derece stenotik plaklarda kalsifikasyonun rüptüre ve akut koroner sendromlara yol açabildiği belirtilmiştir (46). Ortalama yaşın 49 olduğu 50 hastalık bir seride koroner kalsifikasyonun plak rüptürünün sık bir özelliği olduğu, bunun aksine plak erozyonu ile ilişkisinin daha az olduğu tespit edilmiştir (57). Burke ve ark. ani kardiyak ölüm gerçekleşen 108 hastada lezyonları stabil (n=20), erozyon (n=33), akut rüptür (n=37), ve iyileşmiş rüptür (n=18) olarak sınıflandırmış, kalsifiye plakların çoğunda akut rüptür geliştiğini göstermişlerdir (82). Yapılan bu çalışmaların aksine Cheng ve ark. kalsifik plaklarda daha fazla rüptür olmadığını göstermiştir (83).

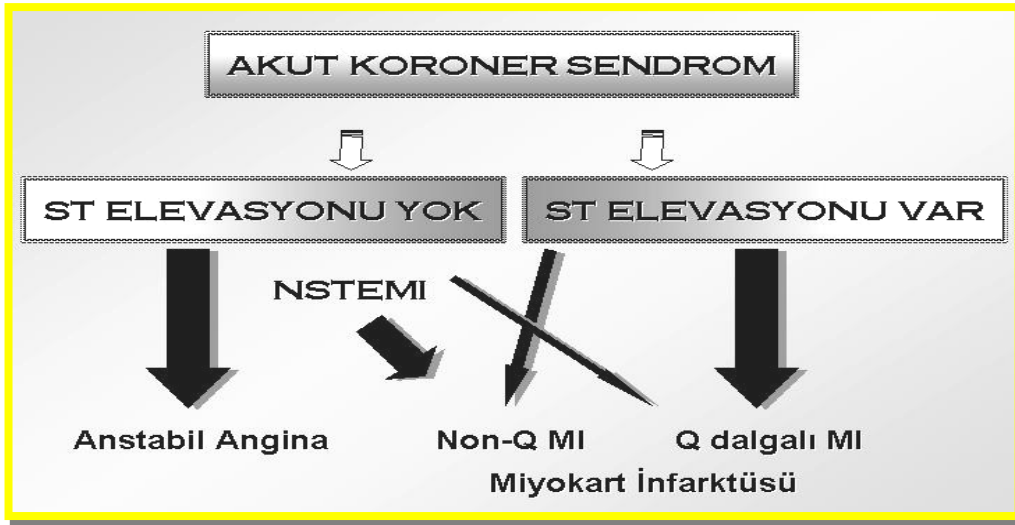
## **2.3 Akut koroner sendromlar**

### **2.3.1 Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması**

İskemik kalp hastalıklarının klinik tablosu sessiz iskemiden stabil angina pectoris, kararsız angina pectoris, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölüme kadar değişmektedir. Bir koroner arterin kan akımında arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm durumlar “akut koroner sendromlar (AKS)” başlığında toplanmaktadır. Bu nedenle, AKS terimi; kararsız angina pectoristen ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve ST elevasyonlu MI'ne (STEMI) kadar değişen klinik sendromları tanımlamaktadır.

AKS'li hastalar ST elevasyonunun olup olmamasına göre 2 farklı gruba ayrılabilir (şekil 4):

- 1. Tipik akut göğüs ağrısı olup persistan (>20 dk) ST elevasyonu olan hastalar.** Bu duruma ST elevasyonlu akut koroner sendrom (STE-AKS) denilir ve genellikle akut total koroneri yansıtır. Bu hastaların çoğunda STEMI gelişir. Bu hasta grubunda temel tedavi yaklaşımı primer anjioplasti ya da fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyondur (84).
- 2. Tipik akut göğüs ağrısı olup ST elevasyonu olmayan hastalar.** Bu hastalarda persistan ya da geçici ST depresyonu ve/ya T dalga inversiyonu, T dalga düzleşmesi, T dalga psödonormalizasyonu olabilmekteyken bazı hastalarda EKG değişiklikleri olmayabilir. Bu gruptaki hastalarda ise genel yaklaşım iskeminin hafifletilmesi, seri EKG çekimi ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin bakılmasıdır. Ölçülen troponin düzeylerine göre hastalar NSTEMI ya da anstabil angina olarak sınıflandırılabilir.



Şekil 4: AKS sınıflandırmasının şematize edilmesi

### 2.3.2. ST Segment Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda (NSTEME-AKS) Tanım ve Sınıflandırma

Göğüs ağrısı ve EKG anormalliği ile birlikte akut iskemik kalp hastalığı düşünülen hastalar bu grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda persistan ST segment elevasyonu olmazken, persistan veya geçici ST segment depresyonu veya T dalga inversiyonu, T dalgasında düzleşme, T dalgasının psödo-normalizasyonu veya nonspesifik EKG değişiklikleri olabildiği

gibi başvuru sırasında EKG normal de olabilir. Bu kategoriye semptomsuz ancak iskemik EKG değişiklikleri olan hastalar (sessiz iskemi) dahil edilebilir.

ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlar klinikte iki gruba ayrılmaktadır: Kararsız angina pectoris ve ST-segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI): NSTEMI çoğunlukla non-Q-MI'a dönüşür. Kararsız angina ise minor miyokard hasarı ile birlikte olabilir veya olmayabilir.

Klasik olarak stabil angina ile miyokard infarktüsü arasında, hastalık süreci koroner vazospazmdan trombüs oluşumuna ve koroner arter hastalığının yaygınlığı önemli olmayan stenozdan ciddi üç damar hastalığına kadar değişen geniş bir spektruma sahip heterojen bir hastalık olarak tanımlanan kararsız angina, ilk kez 1970'li yılların başlarında Conti (85) ve Fowler (86) tarafından tanımlanmıştır.

### **2.3.3. Akut Koroner Sendromların Epidemiyolojisi**

AKS'lar günümüzde koroner bakım ünitelerine kabulün en önemli nedenidir. Elde edilen tüm veriler NSTE-AKS'lerin yıllık insidansının STE-AKS'lerden daha fazla olduğunu göstermiştir (87–96) Yine bu iki klinik tablo arasındaki oranda zamanla değişim olduğu, NSTE-AKS'lerin STE-AKS'lere göre artış gösterdiği izlenmiştir (97). Yapılan çalışmalar ışığında her 1000 kişiden 3'ünün her yıl NSTE-AKS tanısı ile hastanelere kabul edildiği görülmüştür. Toplum istatistiğini değerlendirecek ortak kurum olmadığından şimdiye kadar Avrupanın tümü ile ilgili net veri yoktur (2). NSTE-AKS'de prognoz ile ilgili veriler 100000'den fazla hastayı kapsayan gözlemlerden çıkarılmıştır. Mortalite oranının 1 ve 6 ayda randomize klinik çalışmalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hastane içi mortalite STEMI'li hastalarda daha yüksek(%7 / %5), fakat 6. ayda mortalite oranları eşittir (98,99). Bu hastalar uzun dönem takiplerinde 4. yılda NSTE-AKS'de ölüm oranının STE-AKS'lere göre 2 kata çıktığı gösterilmiştir (100). Bu fark NSTE-AKS'li hastaların profilinin daha farklı, daha yaşlı ve diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği gibi komorbid durumlara daha fazla sahip olması nedeniyle olabilir. Bu fark ayrıca koroner ve diğer periferik arter hastalıklarının yaygınlığına ve inflamasyona da bağlı olabilir (101,102).

### **2.3.4. Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi**

Ateroskleroz orta büyüklükte ve geniş arterlerde lipid birikimiyle başlatılan kronik, multifokal immünoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (103). KAH, biri sabit ve hemen hemen geriye dönüşümsüz bir şekilde dekatlar içinde dereceli olarak daralmaya yol açan

(ateroskleroz), diğeri dinamik ve potansiyel olarak geriye dönüşümü olabilen, ani ve önceden bilinmeyen bir yolla hızlı tam ya da kısmi daralmaya (trombozis, vazospazm ya da ikisi) yol açan iki süreçten oluşur. Böylece semptomatik lezyonlar kronik ateroskleroz ve akut trombozun değişik oranda karışımını içerdiği söylenebilir. Genellikle, ateroskleroz kronik stabil anginadan sorumlu olan lezyonlarda hakim iken, trombozis ise AKS'lerden sorumlu olan lezyonların kritik bir komponentini oluşturur (104,105).

AKS aterosklerozun rüptüre ya da erode aterosklerotik plağın indüklediği trombüsle sonuçlanan hayatı tehdit eden, vazokonstriksiyonla beraber olabilen, kan akımında ani ve kritik azalmayla sonuçlanan hayatı tehdit eden bir manifestasyonudur. Plak rüptürünün kompleks sürecinde inflamasyonun anahtar patofizyolojik element olduğu ortaya çıkarılmıştır. Nadir olgularda AKS etyolojisinde arteritis, travma, disseksiyon, trombo-embolizm, konjeniyal anomaliler, kokain kullanımı ve kardiyak kateterizasyonun komplikasyonları rol oynayabilir (2).

#### **2.3.4.1. Vulnerabl (Hassas) Plak**

Aterosklerozis devamlı, doğrusal bir süreçten ziyade birbirine dönüşen stabilite ve instabilite fazları olan bir hastalıktır (2). Semptomlarda ani ve önceden tahmin edilemeyen değişikliklerin plak yırtılmasına bağlı olduğu gözükmektedir. Rüptüre ve instabil olmaya eğilimli olan plaklar geniş lipid çekirdeğe, düşük dansitede düz kas hücrelerine, yüksek konsantrasyonda inflamasyon hücrelerine ve stabil plaklara nazaran lipid çekirdeği çevreleyen daha ince bir fibröz kapsüle sahiptir (106). Plak hassasiyeti ayrıca çembersel duvar stresine, plak yerine, büyüklüğüne ve akımın lüminal plak yüzeyine etkisine de bağlıdır. Plak rüptürüne ek olarak plak erozyonu AKS'de önemli diğer bir mekanizmadır. Erozyon oluştuğunda trombüs plak yüzeyine yapışır, oysa plak rüptüründe trombüs lipid çekirdeğin en dip katmanlarına kadar ulaşabilmektedir. Bu da eğer trombüs pozitif remodeling ile düzenlenmezse plağın büyümesine ve hızlı progresyonuna yol açar (2).

Fibröz kapsül genellikle yüksek oranda tip I kollajen içerir ve kırılmaksızın yüksek uzayıp gerilebilme basıncını destekleyebilir. Hâlbuki growt-faktör tarafından modüle edilen kollajen sentezi ve aktive makrofajlardan ileri gelen proteazlar tarafından sağlanan kollajen yıkımının devamlı dengesi dinamik bir yapıdır. Düz kas hücrelerinin apoptozu da kapsül dokusunun zayıflamasına ve plak rüptürüne katkıda bulunabilir. Patolojik çalışmalar makrofaj oranının rüptüre plaklarda stabil olanlara nazaran 6-9 kat arttığı ve rüptür bölgesinde düz kas hücrelerinin çoğalmasına ve makrofaj aktivasyonuna yol açan çeşitli sitokinler salgılayan aktive

T-lenfositlerinin varlığını göstermiştir (107). Bu hücreler ekstrasellüler matriksi sindiren proteazları üretebilir.

#### **2.3.4.2. Koroner Trombüs**

AKS gelişiminde trombozisin rolü otopsi serileriyle (55,108), hedef lezyon bölgesinde anjiyografik ve anjiyoskopik olarak trombüs varlığıyla ıspatlanmıştır (109). Ayrıca trombin oluşumu ve trombosit aktivasyonu belirteçlerinin tespiti (110) ve antitrombotik tedavi ile yüz güldürücü sonuçlar alınması da AKS'de trombüsün rolünü anlamamıza katkıda bulunmaktadır.

Koroner trombozis AKS'de genellikle hassas plak yerinde gelişir Plak rüptüründen sonra ortada kalan lipidden zengin çekirdek fazla trombojeniktir ve yüksek oranda doku faktörü içerir(111). Trombozis plak rüptür ya da erozyon yerinde tetiklenip damarda hızlı subtotal ya da total daralmaya yol açabilir. Oluşan trombüs STEMI'de fibrinden zenginken NSTEMI-AKS'de trombositten zengindir ve kısmi ya da geçici tıkanıklık oluşturur.

Spontanöz trombolizis geçici trombotik damar oklüzyonunu/suboklüzyonunu ve bununla ilişkili geçici iskemiyi açıklayabilir. Plak rüptürü bölgesindeki trombositten zengin trombüs küçük partiküllere ayrılıp distal bölgeye embolize olup kapillerde ve arteriyollerde tıkanmaya yol açabilir. Bu trombüs embolileri küçük nekroz alanlarına yol açıp miyokardiyal nekroz belirteçlerinin salınımını sağlayabilir (55,108).

#### **2.3.4.3. Hassas Hasta**

AKS hastalarında anstabil plakların diffüz yapısı ile ilgili olarak gittikçe artan deneysel ve klinik çalışmalar mevcuttur. İntrakoroner trombüs olsun veya olmasın plağın birçok yerinin yırtılması olan hastalarda çeşitli inflamasyon ve trombozis belirteçlerinin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (32,112,113). Hiperkolesterolemi, tütün kullanımı ve artmış fibrinojen seviyelerinin bu hastalarda instabiliteye katkıda bulunduğu ve trombotik komplikasyonlara yol açtığı rapor edilmiştir (2).

Terapötik olarak önemli sıkıntılara yol açabilen yaygın instabilitesi olan hastalar fokal revaskülarizasyon stratejilerinden öte rekürren iskemik olayları da önleyen sistemik tedaviler de almalıdır.

#### **2.3.4.4. Endotelyal Disfonksiyon ve Akut Koroner Sendromlar**

Koroner tonüste minör değişiklikler miyokardiyal kan sunumunu büyük oranda etkileyip egzersiz ya da istirahat halinde yetersiz akıma yol açabilir. Trombositler ve

intrakoronar trombus tarafından salgılanan serotonin, tromboksan A<sub>2</sub> ve trombin gibi lokal vazokonstriktif ürünlerin olduğu aterosklerotik plak bölgesinde vazospazm sıklıkla oluşur (114). Endotel, bütünlüğünün normal tonüsün ayarlanmasında önemli olduğu çok fonksiyonlu bir organdır. Endotel disfonksiyonu asetilkolin ve metakolinin indiklediği vazokonstriksiyon ile ortaya çıkarılabilir ve prognoz ile ilişkilidir (115,116). AKS nedenlerinden olan dinamik koroner obstrüksiyonun prototipi olan Prinzmetal varyant anginada kan akımının ani olarak kesilmesinde en önemli belirleyici faktör vazospazmdır. Bu genellikle kritik ya da subkritik darlıklarda meydana gelir (117).

#### **2.3.4.5. Hızlandırılmış Ateroskleroz**

Şiddetli endotelial hasarın hızlandırılmış aterosklerozda kritik önemi olan düz kas hücre proliferasyonuna yol açan ilk mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bunu hızlı ve ilerleyici koroner daralmaya yol açan yoğun trombosit aktivasyonu ve trombus oluşumu takip eder. Bir çalışmada perkütan koroner girişim (PKG) listesindeki hastalarda daha önceden var olan aterosklerotik daralmanın hızlıca ilerlediği ve kompleks lezyonlardan kaynaklanan risklerin düz lezyonlardan kaynaklanan risklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (118).

#### **2.3.4.6. Sekonder Mekanizmalar**

Bir dizi ekstrakardiyak mekanizma miyokardiyal oksijen tüketiminde kritik artışa yol açıp koroner arter darlığı olsun veya olmasın AKS epizoduna yol açabilir.

Miyokardiyal oksijen tüketiminde artışla ilişkili olan mekanizmalar; ateş, taşikardi, tirotoksikozis, hiperadrenerjik durum, ani emosyonel stres ve artmış sol ventriküler ard yük (hipertansiyon ve aort darlığı).

Miyokardiyal oksijen dağılımda azalma ile ilişkili olan mekanizmalar ise; anemi, methemoglobinemi ve hipoksemidir. Emosyonel bozukluk, yoğun fiziksel aktivite, uyku eksikliği ve aşırı yeme gibi tetikleyiciler AKS'yi başlatabildiği gösterilmiştir (119).

#### **2.3.4.7. Miyokardiyal Hasar**

NSTE-AKS hastalarında yapılan patolojik çalışmalar hedef lezyonun olduğu damarda kan akımının sunulduğu miyokardiyumda çeşitli bulgular sergilemiştir. Miyokardiyum normal olabilir ya da değişen derecelerde nekroz oluşabilir. Bazı hastalarda trombus embolizasyonu epizodlarının sebep olduğu düşünülen fokal hücre nekrozları gösterilmiş (55,108), ayrıca fokal nekroz alanlarının inflamasyon alanları ile çevrelendiği de gösterilmiştir. Klinik pratikte bu

minör hasarlar sadece kardiyak troponin T (cTnT) ya da kardiyak troponin I (cTnI) elevasyonu ile belirlenebilir ve ESC/ACC/AHA konsensus belgesinde MI olarak sınıflandırılmıştır (3).

#### **2.3.4.8. Koroner Kalsifikasyon ve Akut Koroner Sendromlar**

Akut koroner sendromlar genellikle yaygın aterosklerozdan kaynaklanır (121). Bu da kalsiyumun anstabil plakları tespit etmek için kullanılamasa bile akut koroner sendromlu hastalarda yaygın kalsifikasyonun neden gözlendiğini açıklar. Koroner kalsiyum yaygınlığı koroner aterosklerozun yaygınlığıyla yakın ilişkilidir (122-125). Koroner kalsiyumu negatif olanlarda nadiren anjiyografik olarak KAH olduğu, ve çok damar hastalığının hemen hemen hiç olmadığı gözlenmiştir (126,127).

Aterosklerotik plak gelişimi ile kalsifikasyonun ilerlemesini sağlayan mekanizmalar sistemik biçimde koroner ağacı etkiler (128). Bir klinik çalışmada “multifokal plak instabilitesi” terimi dile getirilmiştir. Koroner kalsiyum temelinde AKS gelişecek hasta ile SAP gelişecek hasta ayırımını yapmanın mümkün olamayacağı ile ilgili endişeler mevcuttur (129). Asıl handikap aynı aterosklerotik plak yüküne sahip olanlardan hangilerinin AKS geliştireceği hangilerinin ise hastalığın klinik bulgularını sergilemeyeceği ile ilgilidir.

#### **2.3.5. Tanı ve Risk Değerlendirmesi**

Tanı ve risk stratifikasyonu AKS ile yakın ilişkilidir. AKS tanısı doğrulanırken tedavinin yönlendirilmesi amacıyla hızlı risk değerlendirme yapılmalıdır. NSTE-AKS hastaları MI, rekürren MI ve ölüm açısından risk altındadırlar.

##### **2.3.5.1. Klinik Başvuru ve Hikâye**

NSTE-AKS’de klinik başvuruda çeşitli semptomlar olabilir. Hastalar aşağıdaki anginal yakınma şekilleriyle hastaneye başvurabilir (2):

- İstirahatte (>20 dakika) uzun süreli angina olması
- Yeni başlangıçlı şiddetli angina olması [sınıf III kanada kardiyovasküler cemiyeti (KKC) (Tablo 1)]
- Daha önceki stabil anginanın en az KKC sınıf III olacak şekilde alevlenmesi (kreşendo angina)
- Post MI angina.

**Tablo I: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Angina Pektoris Sınıflaması**

Sınıf	Tanımlama
I	Yürüme veya merdiven çıkma gibi olağan aktivite anginaya yol açmaz. Ağır, hızlı veya uzamış egzersizle angina olabilir
II	Fizik aktivite hafif kısıtlanmıştır. Hızlı yürürken veya merdiven çıkarken; yokuş yukarı yürürken; yemek sonrası yürüme veya merdiven çıkarken; soğuk ve rüzgarlı havada veya emosyonel stresle; veya uyandıktan sonra yalnızca birkaç saat sonra angina görülür. Normal hızda angina olağan şartlarda 2'den fazla blok veya 1'den fazla kat çıkıldığında oluşur.
III	Fiziksel aktivite belirgin olarak kısıtlanmıştır. Normal hızda 1 – 2 blok yürüyünce veya 1 kat merdiven çıkınca angina oluşur.
IV	Hasta şikayetsiz fiziksel aktivite yapamaz. Anginal semptomlar oluşur

Kararsız anginaya ilişkin birçok klinik sınıflama olmakla birlikte, en sık kullanılan sınıflama Braunwald tarafından tanımlanmıştır (14) (Tablo 2).

**Tablo II: Kararsız Angina Braunwald Sınıflaması**

Sınıf		A. Sekonder anstabil angina	B. Primer Anstabil angina	C. Post-MI (<2 hafta) USAP
I	Yeni başlangıçlı, ciddi veya hızlanmış angina	IA	IB	IC
II	Subakut istirahat anginası (>48 saat)	IIA	IIB	IIC
III	Akut istirahat anginası (< 48 saat)	IIIA	IIIB	IIIC

Tedavi yoğunluğu; Başvuru sırasında tedavi alıp almadığına göre hastalar üç gruba ayrılır;  
(1) kronik stabil angina nedeniyle tedavi almayanlar  
(2) kronik stabil angina nedeniyle tedavi alanlar  
(3) maksimum anti iskemik tedavi alanlar

EKG değişiklikleri: EKG değişikliklerine göre hastalar iskemi sırasında geçici ST-T değişikliklerinin olup olmasına göre iki gruba da ayrılabilir.

Hastaların % 80'inde uzamış ağrı gözlenirken vakaların sadece %20'sinde de novo ya da akselere angina gözlenir. NSTE-AKS hastalarında tipik başvuru şikâyeti sol kola, boyuna veya çeneye yayılabilen ve aralıklı veya sürekli olabilen retrosternal baskı hissiyle karakterize anginadır. Bu şikâyete bazen bulantı, karın ağrısı, dispne ve senkop gibi semptomlar da eşlik edebilir. NSTE-AKS'de atipik şikâyetler nadir değildir. Epigastrik ağrı, dispepsi, batıcı ağrı ve dispne gibi atipik şikâyetler gençlerde (25 -40 yaş) ve yaşlılarda (>75 yaş), diabetiklerde, kadınlarda, kronik böbrek yetersizliği ve demansı olanlarda daha sık görülür (130). Ağrının

olmaması yetersiz tanı ve tedaviye yol açar (131). EKG normale ya da intraventriküler ileti defekti ve sol ventrikül hipertrofisi gibi durumlara bağlı olarak anormal EKG bulguları varsa da tanısal güçlükler yol açabilmektedir (132).

Semptomların egzersizle artması veya istirahat ve nitratla azalması iskemiye destekler. İstirahatte semptomları olan hastalar egzersizle semptomatik olanlardan daha kötü prognoza sahiptir. Taşikardi, hipotansiyon ve kalp yetersizliği kötü prognoz göstergeleridir ve erken tanı ve tedavi gerektirir. Tanı ve tedavi sürecinde anemi, infeksiyon, inflamasyon, ateş, metabolik ve endokrin (özellikle tiroid) hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (2).

İleri yaş, erkek cinsiyet, periferik ya da karotid arterlerde bilinen aterosklerotik hastalık gibi klinik bulgular durumunda KAH ve dolayısıyla NSTEMI-AKS ihtimali artar. Ayrıca diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği gibi risk faktörlerinin ve geçirilmiş MI, PKG, koroner arteriyel by-pass greft cerrahisi (CABG) gibi KAH tablolarının olması da NSTEMI-AKS ihtimalini artırır (2).

### **2.3.5.2. Tanı Araçları**

#### **2.3.5.2.1. Fizik Muayene**

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Hemodinamik instabilite ve kalp yetersizliği semptomlarının olduğu durumlarda tanı ve tedavi seçenekleri hızlıca değerlendirilmelidir. Fizik muayenede pulmoner emboli, aort disseksiyonu, perikardit ve kapak hastalıkları gibi göğüs ağrısının iskemik olmayan nedenlerini ve pnömotoraks, pnömoni ve plevral efüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan akut ağrıların nedenlerini dışlamak önemli hedeflerdendir. Alt ve üst ekstremitelerde basınç farkı, düzensiz nabız, sürtünme sesi, çarpıntı sırasında ağrı ve üfürümler NSTEMI-AKS dışındaki tanıları akla getirir.

#### **2.3.5.2.2. Elektrokardiografi**

NSTEMI-AKS şüphesi olan hastalarda 12 derivasyonlu EKG ilk sıra tanı aracıdır. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünün ekarte edilmesi için EKG temel değer taşır ve hızlı bir şekilde elde edilmelidir. ACC/AHA kılavuzlarının tanımladığı başvurudan 12 derivasyonlu EKG elde edilene kadar gereken maksimal süre 10 dakikadır (44). EKG, atipik şikâyetleri olan hastalarda tarama için faydalı bir yaklaşım olmasının yanında, perikardit, pulmoner emboli ve kardiyomiyopati gibi alternatif tanıları ait bulgular ortaya koyabilir. İdeal olarak, hasta semptomatikken EKG kaydı elde edilmeli ve semptomlar geriledikten sonra çekilen EKG'yle karşılaştırılmalıdır. Daha önce çekilmiş bir

EKG kaydının varlığı özellikle sol ventrikül hipertrofisi gibi eşlik eden kardiyak patoloji veya eski bir miyokard infarktüsü varlığında değer taşıyabilir (134). Eski bir miyokard infarktüsünü gösteren belirgin Q dalgası ciddi koroner aterosklerozun varlığını göstermede oldukça değerlidir, ancak yeni gelişen instabilite (kararsızlık) için şart değildir (135).

ST segment veya T dalga değişiklikleri, kararsız koroner hastalık için en değerli EKG göstergeleridir (21,54). Bunun yanında R dalgasının dominant olduğu derivasyonlarda T dalga inversiyonu daha az spesifiteye sahiptir. Sol dal bloğu (LBBB) ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) yokluğunda yeni horizontal veya down sloping tarzında 0.5 mm'den fazla ST depresyonu ve/veya 1 mm'den fazla T dalga inversiyonu NSTEMI-AKS'de kabul gören EKG anormallikleridir (138). ST segment depresyonu olan derivasyon sayısı ve ST segment depresyonunun büyüklüğü iskeminin yaygınlığı ve pronoz ile ilgili bilgi verebilir (139). Aynı yüzeyi gösteren iki ve daha fazla derivasyonda 0,5 mm'den fazla ST segment depresyonu klinikle uyumlu ise AKS'yi göstermede yüksek değer taşır ve pronoz ile ilişkilidir (140). 2 mm'den fazla ST depresyonu yaklaşık 6 kat artmış mortalite riski ilişkilidir (141). Anterior göğüs derivasyonlarda derin, simetrik T dalga inversiyonu sıklıkla proksimal sol ön inen arterdeki (LAD) önemli darlıkla birliktelik gösterir (142).

İskemik ataklar sırasındaki geçici dal bloğu epizodları görülebilir. Tüm bunların yanında tamamen normal bir EKG'nin AKS olasılığını kesin olarak dışlayamayacağı akılda tutulmalıdır (133). Bazı önemli çalışmalarda, normal EKG nedeniyle acil servisten taburcu edilen hastaların yaklaşık % 5'inde AMI veya kararsız angina bulunmuştur (143,144).

Başvuru sırasında saptanan ST segment elevasyonu; koroner tıkanmayla oluşan transmural iskemiyi gösterir. Devam eden ST segment elevasyonu MI gelişimini karakterize eder. Geçici ST segment elevasyonu ise AKS'larda ve özellikle Prinzmetal anginada gözlemlenebilir.

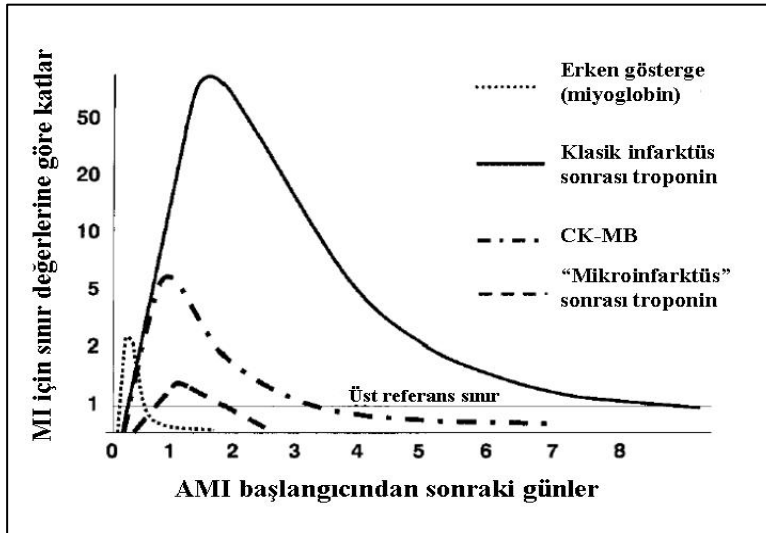
### **2.3.5.2.3. Biyokimyasal Belirteçler**

#### **2.3.5.2.3.1 Miyokardiyal Hasar Belirteçleri**

Kardiyak troponin-T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI), miyokardiyal hasarı göstermede geleneksel kardiyak enzimler olan kreatinin kinaz (CK) ve onun izoenziminden (MB) daha spesifik ve sensitiftir. Miyogloblin hali hazırda tanı ve risk stratifikasyonunda kullanılmamaktadır (145). Yüksek kardiyak troponin seviyelerinin NSTEMI-AKS hastalarında rüptüre plak bölgesindeki trombositler zengin trombosit kaynaklı distal embolizasyon sonucunda geriye dönüşsüz miyokardiyal hücre hasarını yansıttığına inanılmaktadır.

Bilindiği gibi miyokardiyal iskemi durumunda (göğüs ağrısı ve ST-segment değişiklikleri) troponin yüksekliği varsa MI olarak adlandırılmıştır (3). Troponin için ilk 24 saatte normal referans popülasyon değerlerinin 99. persentillerini aşan değerler MI olarak kabul edilir (146). CKMB (tercihen kütle) için ise tipik artış ve / veya azalma ile birlikte en az iki ölçümde normal referans popülasyon değerlerinin 99. persentillerini aşan değerler MI olarak kabul edilebilir (146).

Semptomlar başladıktan sonra total CK piki 12.-24.saatler arasında görülürken, CK-MB pik değerine 10.-18. saatlerde ulaşır. Troponin I ve T miyokard nekrozu sonrası 3–12 saatte yükselir ve kontraktıl apparatusun yıkımı nedeniyle 10–14 gün pozitif değerlerde kalabilir (şekil 5). Troponinde minör artış sadece 48-72 saatte tespit edilebilir. Yapılan birçok çalışma AKS’lu hastalardaki artmış troponin düzeylerinin takip eden miyokard infarktüsü ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.(15–20).



Şekil 5: Farklı biyokimyasal göstergelerin zamansal gidişi

### 2.3.5.2.3.2. İnflamatuar Aktivite Belirteçleri

Yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP) istenmeyen klinik olaylarla yakından ilişkili en önemli inflammatuar belirteçtir. Yüksek hsCRP düzeylerinin NSTE-AKS hastalarında neden yükseldiği tam bilinmemektedir. Miyokardiyal hasar ayrıca bir inflammatuar stimulus olduğuna göre, miyokardiyal hasar tarafından indüklenen inflammatuar süreç kronik inflammatuar duruma eklenmektedir. Bu iki durumun uzun dönem sonuçları etkilediği tahmin edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda troponin negatif NSTE-AKS hastalarında bile artmış hsCRP seviyelerinin uzun dönem mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (28,31,112,147). FRISC

çalışmasında yüksek hsCRP seviyeleri ile mortalite arasındaki ilişkinin hastaneye kabulden sonraki 4 yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir (32). Bütün bu verilere rağmen hsCRP'nin AKS tanısında yeri yoktur.

#### **2.3.5.2.3.3. Nörohümorale Aktivasyon Belirteçleri**

Brain natriüretik peptid (BNP) ve onun N- terminal prohormon fragmanı ( NT-BNP) gibi natriüretik peptidler sol ventrikül (LV) disonkasyonunu göstermede yüksek sensitif ve düşük spesifiteye sahiptir. Yüksek BNP veya NT-BNP seviyelerinin NSTE-AKS hastalarında 2-3 kat artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (148,149). Yaş, killip sınıf seviyesi ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) gibi değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (147). Semptomların başlamasından birkaç gün sonra alınan BNP örneklerinin prediktif değerinin başlangıçta alınanlardan daha yüksek olduğu da tespit edilmiştir (150,151), bu belirteçler uzun dönem prognozu için iyi belirteçler olmasına rağmen erken risk stratifikasyonuna katkı sağlamazlar (152).

#### **2.3.5.2.3.4. Böbrek Fonksiyon Belirteçleri**

Bozulmuş böbrek fonksiyonları AKS hastalarında uzun dönem mortalitenin güçlü göstergesidir (147,153,154). Serum kreatinin konsantrasyonu yaş, kas kütlesi, yarış ve çeşitli tedaviler gibi birçok faktörden etkilendiği için kreatinin klirensinden (CcCl) daha az güvenilir göstergedir (155). Sistatin C'nin böbrek fonksiyonlarını tespit etmede CrCl ve glomerul filtrasyon hızından (GFR) daha üstün olduğu düşünülmektedir (156,157). Sistatin-C bütün nükleotidli hücrelerde üretilen bir sistin proteinaz inhibitörüdür. Sistatin C nin prognoz açısından iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (158).

#### **2.3.5.2.4. Egzersis Testi**

İskemik semptomları devam eden hastalara hiçbir stres testi uygulanmamalıdır. Tekrarlayan ölçümlere rağmen biokimyasal belirteçlerin normal olduğu, ağrının geçtiği ve kalp yetersizliği bulgularının olmadığı düşük riskli hastalarda EKG bulguları tanısal değilse taburculuk öncesi kullanışlı bir testtir (2). Çalışmalar düşük iş yükünde semptomatik iskemi olsun veya olmasın >0,1 mv (1 mm) ST depresyonunun istenmeyen klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (159,160). Egzersiz testinin her iki cinsiyette de yalnız başına ve diğer belirteçlerle birlikte yüksek negatif ve pozitif değerinin olduğu tespit edilmiştir (37,38). Erken egzersiz testi negatif prediktif değere sahiptir (2). Yukarıdaki şartlar sağlandığında Düşük riskli

hastalarda başvurudan 8–12 saat sonra, orta riskli hastalarda ise 2–3 gün sonra test uygulanabilir (161).

#### **2.3.5.2.5. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi ile kolay ve doğru ölçülebilen sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonları İKH olan hastalarda önemli prognostik bilgiler verir. Deneyimli ellerde iskemi sırasında SV duvarlarında lokalize hipokinezi ya da akinezi, iskemi düzelince ise normal hareketleri saptanabilir. Ayrıca aort darlığı, aort disseksiyonu, pulmoner emboli ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi durumların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (162). Bu yüzden ekokardiyografi acil ünitelerinde rutin kullanılmalıdır.

Stres ekokardiyografi stabilize hastalarda iskeminin objektif kanıtlarını göstermede yardımcıdır (39).

#### **2.3.5.2.6. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi**

Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile stabil hastalarda iskeminin objektif kanıtları tespit edilebilir (40,41). EKG değişikliği ya da MI kanıtı olmayan ve akut göğüs ağrısıyla acil servise başvuran hastaların başlangıç değerlendirmesinde istirahat perfüzyon sintigrafisinin yararı gösterilmiştir. Wacker ve ark. akut koroner sendrom tanısı ile başvuran 203 hastada planar talyum-201 sintigrafisi ile görüntüler almış ve MI tanısı alan hastaların tümünde, anstabil angina tanısı alan hastaların 27'sinde (%58) perfüzyon defekti saptamışlardır (164). Teknesyum (Tc) sestamibi ve tetrafosmin redistribüsyon olmaksızın miyokard tarafından kan akımı oranında alınmaktadır (165). Birçok çalışma miyokard infarktüsü ve/veya anstabil angina hastalarını değerlendirmede 99m Tc MPS ajanlarının faydasını göstermiştir. Bilodeau ve ark. daha önce MI hikayesi olmayan unstabil anginalı 45 hastada yaptıkları bir çalışmada göğüs ağrısı sırasında yapılan MPS ile anjiyografik önemli koroner arter hastalığını tespit etmede % 96 sensifiteye, %76 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (166). Birçok çalışma akut MPS'nin kardiyak olayları tespit etmede prediktif değerinin %90–100 oranında spesifiteye, negatif prediktif değerinin ise %99 sensifiteye sahip olduğunu göstermiştir (167–172).

#### **2.3.5.2.7. Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arteriografi**

AKS'lerde bilgisayarlı tomografi ile koroner arterlerin görüntülenmesi suboptimal tanısal duyarlılık nedeniyle halihazırda (özellikle yüksek riskli olanlarda) önerilmemektedir (2). Ancak teknik olarak geliştirilen daha hızlı cihazlar ile tanısal doğruluk da artmaktadır (112). AKS hastalarında PKG ihtimali nedeniyle BT çekimi yüzünden zaman kaybı, gereksiz

radasyon ve opak madde alımı söz konusu olabilmektedir (2). BT akut koroner sendrom ile karışabilen pulmoner emboli ve aort disseksiyonu gibi koroner olmayan kardiyak hastalıkların ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılmaktadır.

Yapılan bir çok çalışmada önemli koroner arter hastalığını göstermede 64 kesitli BT'nin yüksek sensitivite ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmesine rağmen (174–181) akut koroner sendromlu hastalarda ÇKBT'nin tanısal gücü ile ilgili sınırlı sayıda veri vardır (173–175,182). Goldstein ve ark yaptıkları bir çalışmada düşük riskli hastalarda koroner BT anjiyografi ile MPS'yi karşılaştırmış, koroner BT anjionun koroner arter hastalığını göstermede en az MPS kadar etkili olduğu gösterilmiştir (183). Hem düşük hem yüksek riskli NSTE-AKS hastalarının alındığı başka bir çalışmada da önemli koroner arter hastalığının tespitinde 64 kesitli BT'nin yüksek sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (184). 2006'da yayımlanan bir raporda göğüs ağrısı ünitelerinde düşük ve orta riskli hastalarda koroner arter hastalığını tespit etmek amacıyla koroner BT anjiyografi yapılabileceği belirtilmiştir (185).

#### **2.3.5.2.8. Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Kalsiyum Skorlaması**

Aterosklerozun bir parçası olan koroner atreriyel kalsifikasyonun aterosklerotik damarlarda olduğu ve normal damarlarda olmadığı tespit edilmiştir (42–44). Arteriyel kalsifikasyon ile plak rüptürü arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir (45,46) ve vulnerable (hassas) plak ile bilinen bir ilişki tespit edilememiştir (47).

Elektro beam bilgisayarlı tomografi (EBBT) ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi koroner arter kalsifikasyonunu (KAK) ölçümü için kullanılan primer tanı metodlarıdır (186). Her iki yöntem de kompleks X-ışını görüntüleme sistemleridir ve ince kesit BT görüntüleri elde eden, artefaktları azaltan hızlı tarama yöntemlerini kullanır. Genellikle tüm kalbi içeren 30–40 ardışık aksiyal kesit elde edilir. Bir kalsiyum skorlama sistemi x-ışını zayıflatma katsayısı baz alınarak kalsiyum birikim alanlarını tespit eder (12). KAK skoru ölçümünde tarama süresi 10–15 saniye, tüm işlem ise (hazırlık, tarama, değerlendirme) 10–15 dk kadar sürer.

EBBT son 20 yıldır kullanılan bir methoddur, ancak birçok merkezde bulunmamaktadır. ÇKBT ise daha hızlı, kolay ve bir çok merkezde bulunan bir methoddur. ÇKBT ile kalsiyum skor tetkiki koroner BT anjiyografiden farklı olarak işlem daha kısa sürede (10–15 sn) ve kontrast madde verilmeden yapılır. Hem EBBT ve ÇKBT'nin koroner kalsiyum yükünü tespit etmede benzer oldukları gösterilmiştir (187–191). Her iki methodla da koroner kalsiyum miktarını ölçmede agatston, volüm ve kitle skoru gibi farklı skorlama algoritmaları geliştirilmiştir. İlk olarak Agatston ve arkadaşları tarafından geliştirilen (192) Agatstson skoru metodu EBBT ile kalsiyum miktarını hesaplamada geleneksel method olarak kabul edilmiştir.

"Agatston" skorlamasına göre, birbirine komşu 2–3 pikselde, 1 mm<sup>2</sup>'den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 HU'dan fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak kabul edilmektedir (192). İnceleyici tarafından işaretlenen lezyonların alanı ve dansitesi cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmektedir. Her kalsifiye lezyon için kalsiyum skoru, lezyon alanı ile lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skorunun çarpılması sonucu hesaplanmaktadır. Lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skoru;

130-199 HU için 1,

200-299 için 2,

300-399 için 3,

≥400 için 4 olarak belirlenir (192). Dört ana koroner arterin her biri için kalsiyum skoru saptanarak, o hasta için total kalsiyum skoru hesaplanmaktadır.

Bazı çalışmalarda kalsiyum miktarını ölçmede alternatif olarak kalsiyum volümü (193-195) ve absöüt kalsiyum miktarı (194,196) kullanılmıştır.

Asemptomatik hastalarda Agatston skoruna göre total kalsiyum skorunun yorumlanması için kılavuz şema geliştirilmiştir (192) (tablo 3).

**Tablo 3; Total koroner kalsiyum skoru için kılavuz önerileri**

Kalsiyum skoru	Plak yükü	Önemli KAH ihtimali	KV risk durumu	öneriler
0	Saptanabilen plak yok	Çok düşük <%5	Çok düşük	Kaygıların giderilmesi ve primer koruma önlemlerinin tartışılması
1-10	Saptanabilen minimal plak	Düşük ihtimal <%10	düşük	Primer koruma önlemlerinin alınması
11-100	En azından hafif aterosklerotik plak yükü	Minimal ya da hafif koroner arter darlığı	orta	Risk faktör modifikasyonu, günlük ASA
101-400	En azından orta aterosklerotik plak yükü	Obstrüktif KAH ihtimaline rağmen daha yüksek non obstrüktif KAH ihtimali	Hafif yüksek	Risk faktör modifikasyonu, daha ileri risk stratifikasyonu için egzersiz testi yapılması
>400	İleri aterosklerotik plak yükü	Yüksek ihtimalle (>%90) en azından bir önemli koroner arter darlığı	yüksek	Çok agresif risk faktör modifikasyonu, indüklenebilir iskemi açısından egzersiz ya da farmakolojik stres testi yapılması

Son 5–10 yıl içinde hızlı BT yöntemleri ile asemptomatik hastalarda risk değerlendirmesi ve atipik şikâyetleri olan hastalarda koroner arter hastalığı varlığını tespit etmek amacıyla sıklıkla kullanılmıştır (186).

ÇKBT yöntemleri ile semptomatik hastalarda da tıkaçıcı koroner arter hastalığını tespit etmek amacıyla non-invaziv bir tetkik olarak kullanılmaktadır. Daha önce KAH hikayesi

olmayan hastalarla yapılan 16 çalışmanın meta analizi sonucunda koroner kalsiyum skorlamasının (KKS) KAH açısından tanısal doğruluğu gösterilmiştir (48). Ancak koroner arter kalsiyum skorlamasının ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda tanı ve risk değerlendirmesinde kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır.

### 2.3.5.2.9. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi

Koroner arter hastalığı tanısında konvansiyonel invaziv koroner anjiyografi hala altın standarttır. Hem çok damar hastalığı hem de ana koroner arter hastalığı ciddi istenmeyen kardiyak olaylar açısından en yüksek grubu oluşturur (201). Revaskülarizasyon düşünüldüğünde hedef lezyonun yeri ve karakteristik özelliklerinin ve diğer lezyonların değerlendirilmesi önem taşır. Kompleks, uzun, ağır kalsifiye lezyonlar, damarın açılanmaları ve aşırı tortüozite risk göstergeleridir. En yüksek risk intrakoroner dolun defekti şeklinde karşımıza çıkan trombüs oluşumudur.

Koroner arter darlığının şiddetinin ve KAH yaygınlığının değerlendirilmesinde Gensini skoru kullanılmaktadır (202) (Tablo 4). Koroner arterlerde oluşan lezyonların yol açtığı tıkanıklık yüzde olarak hesaplanır ve her %25'lik artış puanlamada iki kat artışa eşit olur. Etkilenen damar segmenti de skorlamada önem taşımaktadır, özellikle sol ana koroner, proksimal sol ön inen ve proksimal sirkumfleks arter segmentlerinin ağırlık faktörü daha büyük değerlere karşılık gelmektedir.

**Tablo 4. Koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemede Gensini skoru.**

Arter segmenti	Ağırlık faktörü	Tıkanıklık yüzdesi	Puan
Sağ koroner	-----	Yok	0
Proksimal	1	1-%25	1
Mid	1	26-%50	2
Distal	1	51-%75	4
Sol koroner sistem	-----	76-%90	8
Ana koroner	5	91-%99	16
LAD proksimal	2.5	%100	32
LAD mid	1.5		
1. diagonal	1		
2. diagonal	0.5		
Apikal	1		
Sirkumfleks proks.	2.5		
Sirkumfleks distal	1		
Obtuse marginal	1		
Posterolateral	0.5		
Sol veya sağ koroner	-----		
Posterior descending	1		

Puan= Toplam (her bir segmentin puanı×ağırlık faktörü)

### 2.3.6. Risk Değerlendirmesi

Hepsinde ortak olarak en yaygın patoloji plak rüptürü olmasına karşın kararsız angina, NSTEMI ve STEMI'nün klinik gidişleri farklılık göstermektedir. Kararsız anginada hastane içi mortalite düşüktür ve 1 yıllık mortalitesi kronik stabil anginaya yakın olarak % 1.6 bulunmuştur.(22) Hastane içi mortalite STEMI'li hastalarda daha yüksek(%7/%5), fakat 6. ayda mortalite oranları eşittir (98,99). Bu hastalar uzun dönem takiplerinde 4. yılda NSTEMI-AKS'de ölüm oranının STE-AKS'lere göre 2 kata çıktığı gösterilmiştir (100). Bu fark NSTEMI-AKS'li hastaların profilinin daha farklı, daha yaşlı ve diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği gibi komorbid durumlara daha fazla sahip olması nedeniyle olabilir. Bu fark ayrıca koroner ve diğer periferik arter hastalıklarının yaygınlığına ve inflamasyona da bağlı olabilir (101,102).

AKS tanısı konulan hastalarda tedavi seçenekleri ve farklı hastalara yaklaşıma rehber olması nedeniyle risk stratifikasyonu önem taşımaktadır. Bu hastalar, altta yatan aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyetinde ve de taşıdığı akut trombotik riskteki farklılıklar nedeniyle klinik tablosuna göre heterojenlik göstermektedirler. Her hastada uygun tedavinin seçimi için risk belirlemesi yapılmalıdır. NSTEMI-AKS hastalarında çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile yüksek riskli hasta özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır (tablo 5) (133).

---

**Tablo 5: ACC/AHA Kılavuzu (ABD) ve ESC Raporunda (AVR) Yüksek Risk Özellikleri**

---

• Troponin konsantrasyonunda artma	AVR/ABD
• Tekrarlayan iskemi (ST depresyonu/geçici ST elevasyonu)	AVR/ABD
• Hemodinamik instabilite	AVR/ABD
• Önemli aritmi (ventriküler taşikardi / fibrilasyon)	AVR/ABD
• Erken post-infarktüs angina	AVR
• Non-invazif stres testlerinde yüksek risk bulguları	ABD
• Azalmış sol ventrikül fonksiyonu (EF<%40)	ABD
• 6 ay içinde PKG	ABD
• Geçirilmiş koroner by-pass operasyonu	ABD

---

PKG; Perkütan koroner girişim, AVR: Avrupa (ESC), ABD; Amerika Birleşik Devletleri (ACC/AHA)

ACC/AHA tarafından 2007 yılında yayımlanan kılavuzda erken risk stratifikasyonu aşağıdaki klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda yapılmıştır (204).

**Tablo 6: AHA risk düzeyleri ve klinik özellikleri**

özellik	Yüksek risk Aşağıdaki özelliklerden en az biri var	İntermediate risk Yüksek risk özellikleri yok aşağıdaki özelliklerden biri var	Düşük risk Yüksek ve intermediate risk özellikleri yok Aşağıdaki özelliklerden biri var
Hikaye	İskemik semptomların 48 saat içinde hızlanması	Daha önce MI, periferik yada serebrovasküler hastalık, CABG hihayesi Aha önce aspirin kullanımı	
Ağrı özelliği	Devam eden istirahat ağrısı (>20 dk)	Düzelmiş >20 dk istirahat anginası Dil altı NTG ile veya istirahatle geçen >20 dk istirahat anginası Nokturnal angina Son iki haftada yeni başlayan ilerleyici klas III-IV angina	Angina sıklığı, şiddeti ve süresinde artış Düşük eforda başlayan angina 2 hafta ile 2 ay arasındaki süreden beri olan angina
Klinik bulgular	Kalp yetersizliği bulguları, hipotansiyon, bradikardi, taşikardi Yaş > 75	Yaş > 70	
EKG	İstirahat anginası ile birlikte > 0,5 mm ST segment değişikliği Yeni LBBB	T dalga değişiklikleri Patolojik Q dalgası Kalıcı < 1mm ST değişiklikleri (birçok lead grubunda)	Normal ya da değişmeyen EKG
Kardiyak belirteçler	Kardiyak TnT, TnI veya CK-MB artışı TnT yada TnI > 0,1 ng/ml	Hafif artmış kardiyak TnT, TnI yada CK-MB 0,01<TnT<0,1 ng/ml	normal

NSTE-AKS ile yapılan çok sayıda klinik çalışmaların verileri ışığında başvuru anındaki klinik hikâye, EKG ve laboratuar testleri değerlendirilerek GRACE (89,205), TIMI (206) ve PURSUIT (207) gibi çeşitli risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. ESC tarafından sadece basit risk skorlarının kullanışlı olacağı belirtilmiştir.

GRACE, AKS'nin bütün spektrumlarını içeren ve uluslararası kayıtların temel alındığı bir skorlama sistemidir. Hastane içinde (118) ve taburculuk sonrası 6 ayda (8) olan ölümler açısından bağımsız prediktif güce sahip olma özelliği ile risk faktörleri türetilmiştir. Yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin seviyesi, başvuru sırasındaki killip sınıfı, ST depresyonu varlığı, kardiyak belirteçler ve kardiyak arrest hesaplamaya dâhil edilmiştir (Tablo 7). GRACE risk skoruna göre geliştirilen risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri tabloda gösterilmiştir (tablo 8).

**Tablo 7: GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan)**

Faktörler	Puan düzeyi
<b>Yaş</b>	
<40	0
40 - 49	18
50 - 59	36
60 - 69	55
70 - 79	73
≥ 80	91
<b>Halp hızı</b>	
<70	0
70 - 89	7
90 - 109	13
110 - 149	23
150 - 199	36
>200	46
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	
<80	63
80 - 89	58
100 - 119	47
120 - 139	37
140 - 159	26
160 - 199	22
>200	0
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	
0 - 0.39	2
0.4 - 0.79	5
0.8 - 1.19	8
1.2 - 1.59	11
1.6 - 1.99	14
1 - 3.99	23
>4	31
<b>Killip sınıfı</b>	
Sınıf I	0
Sınıf II	21
Sınıf III	43
Sınıf IV	64
<b>Başvuruda kardiyak arrest</b>	43
<b>Kardiyak belirteç artışı</b>	15
<b>ST segment sapması</b>	30

**Tablo 8: GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri**

Risk kategorisi	GRACE skoru	Hastane içi ölüm
Düşük	≤ 108	<1
İntermediate	109-140	1-3
Yüksek	>140	>3
Risk kategorisi	GRACE skoru	Taburculuk sonrası 6 ayda ölüm
Düşük	≤ 88	<3
İntermediate	89-118	3-8
yüksek	>118	>8

TIMI risk skoru ise klinik olayları tespit etmede doğruluğu daha az olmakla beraber basit ve kullanışlı olması nedeniyle kabul görmektedir (tablo 9).

**Tablo 9: TIMI risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-7 puan)**

Faktörler	puan
Yaş $\geq$ 65	1
KAH açısından $\geq$ 3 risk faktörü varlığı	1
Son 7 günde ASA kullanımı	1
Bilinen KAH ( $\geq$ %50 darlık)	1
Son 24 saatte $>1$ istirahat anginası	1
ST segment sapması	1
Kardiyak belirteçlerde artma	1

### **ESC'nin tanı ve risk stratifikasyonu önerileri (2)**

- Tanı ve erken dönem risk stratifikasyonu; (1) Klinik hikaye, (2) EKG, (3) Biyokimyasal belirteçler (4) risk skor sonuçları ışığında yapılmalıdır.
- İlk medikal temastan sonraki 10 dk içinde EKG çekilip değerlendirilmelidir. V3R, V7-9 kayıtları alınmalıdır. Şikâyetlerin tekrarlaması durumunda EKG tekrarlanmalıdır. Başvurudan sonraki 6 ve 24. saatlerde ve taburculuktan önce EKG çekilmelidir.
- Kardiyak belirteçler (TnT ve TnI) için hemen kan örneği alınmalı, sonuç 60 dk içinde çıkmalıdır. Test negatifse 6-12 saat içinde tekrarlanmalıdır.
- Başlangıç ve sonraki risk stratifikasyonu için risk skorları değerlendirilmelidir.
- Ayırıcı tanı için ekokardiyografi çekilmelidir.
- Ağrısı tekrarlamayan, EKG ve kardiyak belirteçleri normal olan hastalarda taburculuk öncesi indüklenebilir iskemi açısından stres testlerinden biri yapılabilir.
- Uzun dönem ölüm ve MI prediktörleri de risk stratifikasyonunda göz önünde bulundurulmalıdır.
  - Klinik göstergeler: yaş, halsizlik hızı, kan basıncı, Killip sınıfı, diabetes mellitus, önceki MI/KAH
  - EKG bulguları: ST segment depresyonu
  - Laboratuvar belirteçleri: troponinler, glomerul filtrasyon hızı (GFH), kreatinin klirensi, sistatin C, BNP, NT-proBNP, hsCRP
  - Görüntüleme bulguları: düşük EF bulguları, ana koroner lezyonu, 3 damar hastalığı
  - Risk skor sonuçları

### **2.3.7. Strateji Seçimi**

Genel terapötik yaklaşım hastanın sadece medikal tedavi mi alacağı yoksa ek olarak

koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon yapılacağıının belirlenmesidir.

### **2.3.7.1. Konservatif Strateji**

Aşağıdaki kriterlere uyan hastalarda erken invazif değerlendirme yapılmamalıdır (2). Bu hastalarda konservatif strateji benimsenmeli ve hastalarda ileri inceleme stabil KAH gibi olmalıdır.(208). Taburculuk öncesi non- invazif stres testi uygundur.

- Göğüs ağrısının tekrarlamaması
- Kalp yetersizliği bulgularının olmaması
- EKG'de anormallik olmaması
- Troponin düzeyinde artış olmaması

### **2.3.7.2. Acil İnvazif Strateji**

Aşağıdaki kriterlerin olduğu hastalarda acil invazif strateji uygulanmalıdır:

- Refrakter angina
- Yoğun anti anginal tedaviye rağmen  $>2\text{mm}$  ST depresyonu veya derin simetrik T negatifliği ile ilişkili tekrarlayan angina
- Hemodinamik instabilite yada kalp yetersizliği bulguları
- Hayatı tehdit eden aritmi

Tüm tedavi seçeneklerine kateterizasyona köprü amacıyla GP IIb/IIIa inhibitörleri (tirofiban, epidifibatid) eklenmelidir (2).

### **2.3.7.3. Erken İnvazif Strateji**

Çoğu hasta medikal tedaviden fayda görür ancak hala risk altında olduklarından erken anjiyografi planlanmalıdır. Zamanlama lokal durumlara bağlı olmakla beraber girişim ilk 72 saatte yapılmalıdır (2). Aşağıdaki kriterlere uyan hastalarda erken anjiyografi planlanmalıdır:

- Troponin artışı
- Dinamik ST-T değişiklikleri ( $\geq 0,5\text{ mm}$ )
- Diabetes mellitus
- Bozulmuş böbrek fonksiyonları ( $\text{GFH} < 60\text{ mL/dk/1.73 m}^2$ )
- $\text{EF} < \%40$
- Erken post MI angina
- Son 6 ayda PKG öyküsü
- Daha önce geçirilmiş MI

- Risk skorkarına göre intermediate risk

### **2.3.8. Tedavi**

ESC'nin 2007 NSTE-AKS tanı ve tedavi kılavuzundan alınmıştır.

#### **2.3.8.1 Anti İskemik Ajanlar**

##### **2.3.8.1.1. Beta blokerler**

NSTE-AKS hastalarında temel etkilerini miyokardiyal oksijen tüketiminde azalmaya neden olan beta 1 reseptörler üzerinden gösterirler. USAP'lı hastalarda beta blokerler plasebo ile 2 randomize çalışmada karşılaştırılmıştır (209,210). Beta bloker tedavi ile STEMI riskinde % 13 azalma sağlanmıştır (211). Küçük çalışmalardan beta blokerlerin bu hastalarda mortaliteyi azalttığına dair bir veri elde edilmesine rağmen tüm MI'lı hastaları içeren daha büyük çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında mortalite azalması beklenebilir (212).

Beta blokerler kontrendikasyon yoksa tüm NSTE- AKS hastalarına (özellikle de hipertansif ve taşikardik olanlara) verilmelidir (I-B). Hedef kalp hızı 50-60/dk olmalıdır.

##### **2.3.8.1.2. Nitratlar**

Tedavideki ana faydaları miyokardiyal pre-load ve end diastolik volümü azaltarak miyokardiyal oksijen tüketiminde azalmaya neden olan venodilatör etkisine bağlıdır. Ayrıca nitratlar normal damarlarda olduğu gibi aterosklerotik damarlarda da dilatasyona ve koroner kollateral akımda artmaya da neden olur. Anstabil anginada yapılan nitrat çalışmaları küçük ve gözlemseldir (213–215). Hastaneye yatan NSTE-AKS hastalarına kontrendike değilse IV nitrat verilebilir. Doz semptomlar yatışana kadar titre edilerek artırılmalıdır. Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerini (sildenafil, tadalafil, vardenafil) alan hastalarda nitratlar kontrendikedir.

##### **2.3.8.1.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri**

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) dihidropiridinler (nifedipin vb, benzotiazepinler (diltiazem vb) ve fenilalkilaminler (verapamil vb) gibi çeşitli kimyasal yapılarda olabilirler. Bu farklı kimyasal yapılardaki kalsiyum kanal blokerleri farklı etkilere yol açabilirler. Non dihidropiridin grubu atrioventriküler iletide gecikmeye, nifedipin ve amlodipin gibi KKB'ler ise daha çok periferik arteriyel dilatasyona yol açarken diltiazem ise daha az vazodilatasyona yol açar. KKB ile yapılan az sayıda küçük kontrollü randomize çalışma mevcuttur (216,217). Çalışmalarda beta blokerlere eşit semptomatik rahatlama gösterilmiştir. Nifedipin ve

metoprololün NSTE-AKS hastalarında etkisinin değerlendirildiği HINT çalışmasında nifedipin ile plaseboya göre MI ve rekürren angina artış izlenirken beta blokerlerle beraber kullanıldığında bu olayların azaldığı izlenmiştir (210). KKB beta blokerlerin kontrendike olduğu hastalarda tedavi seçeneği olabilirler (I-B). Dihidropiridinler beta blokerlerle kombine kullanılmalıdır. KKB, dihidropiridinler vazospastik angina tedavi seçeneği olmalıdır (I-B).

#### **2.3.8.1.4. Yeni İlaçlar**

Betablokerlere kontrendikasyon durumunda primer pacemaker hücrelerini seçici olarak inhibe ederek etkisini gösteren *ivabradin* kullanılabilir (218). *Trimetazidin* hemodinamik değişiklik yapmadan metabolik etkilere neden olur (219). *Ranolazin* geç sodyum kanallarını inhibe ederek anti anginal etkilere yol açar (220). MERLIN\_TIMI 36 çalışmasında majör kardiyak olayları azaltmada etkili bulunmamıştır (221). *Nicorandil* nitrat benzeri özelliklere sahiptir. Nicorandil ile IONA çalışmasında (222) kronik SAP hastalarında primer birleşik son noktalarda (koroner ölüm, non-fatal MI, göğüs ağrısı nedeniyle hastaneye yatış) azalma olmakla beraber NSTE-AKS’de etkisi test edilmemiştir.

#### **2.3.8.2. Anti Koagülan Ajanlar**

##### **2.3.8.2.1. Anfraksiyone Heparin (AFH)**

Kısa dönem AFH’nin plasebo ile karşılaştırıldığı 6 çalışmanın meta analizinde AFH ile ölüm ve MI oranında önemli azalma sağlandığı tespit edilmiştir (223). Hastalar revaskülarize edilmeden AFH kesildiğinde faydalı etkilerin azaldığı, rekürrent olaylarda artış olduğu izlenmiştir (223–225). Acil invaziv girişimlerde seçilecek ajan AFH ise erkenden başlatılmalıdır (I-C). Acil olmayan girişimlerde hasta AFH alıyorsa tedaviye işlem sırasında da devam edilmelidir (I-C). Heparinin indüklediği trombositopeni (HIT) riski nedeniyle uzun süre kullanımı önerilmemektedir.

##### **2.3.8.2.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)**

Yetersiz anti Xa aktivitesi ihtimali nedeniyle günde 2 kez uygulanmalıdır. Yüksek riskli hastalarda IV bolus kullanımı önerilmektedir (10). Böbrek fonksiyon bozukluğu ve obesite gibi durumlar dışında rutin anti Xa aktivitesinin takibi önerilmemektedir.

Toplam 21946 hastayı kapsayan 6 çalışmanın meta analizi sonucunda 30 günde meydana gelen ölümler açısından enoxaparin ve AFH arasında fark bulunmamıştır. MI ve ölümden oluşan 30 günlük birleşik son noktalar açısından enoxaparin grubunda belirgin azalma

tespit edilmiştir (226). Çeşitli kayıtların verilerine göre NSTE-AKS hastalarında enoxaparin ile AFH'ye nazaran ölüm ve MI 'da belirgin bir risk azalması sağlayabileceği gösterilmiştir (227).

Acil invaziv stratejide enoxaparin mümkün olan en erken zamanda başlanmalıdır (IIa-B). Acil olmayan girişimlerde kanama riski düşükse enoxaparin anti koagülan tedavi seçeneği olabilir. Konservatif stratejide enoxaparin hastaneden taburcu edilene kadar devam edilebilir. Girişim yapılmışsa DMAH 24 saat sonra kesilebilir (IIa-C).

### **2.3.8.2.3. Faktör Xa İnhibitörleri**

Klinik kullanımda olan tek selektif faktör Xa inhibitörü fondaparinuxtur. Selektif antitrombin- aracılıklı faktör Xa inhibisyonu yapar. Doz bağımlı olarak trombin oluşumunu inhibe eder. Subkütan enjeksiyon sonrası biyoyararlanımı %100'dür ve yarı ömrü 17 saat kadardır. Günde tek doz verilebilir. Kreatinin klirensi 30 mL/dk'nin altında ise kontrendikedir. Bu ajana bağlı HIT geliştiği görülmemiştir. Fondaparinux kullanımı sırasında trombosit sayısının ve anti Xa aktivitesinin takibine gerek duyulmaz.

Enoxaparin ile fondaparinuxun karşılaştırıldığı 1147 hastayı kapsayan çift-kör bir çalışmada 2.5 mg fondaparinux'un en iyi etkinlik ve güvenliğe sahip doz olduğu tespit edilmiştir (228). Bir faz II çalışmada ise PKG yapılacak hastalarda fondaparinux AFH ile karşılaştırıldığında benzer etkinlik ve güvenliğe sahip olduğu ancak kateter trombusünün fondaparinux grubunda daha fazla olduğu gösterilmiştir (229). OASIS-5 çalışmasında hastalar 2.5 mg subkutanöz fondaparinux ve günde iki kez 1mg/kg subkutanöz enoxaparin gruplarına ayrılmış, enoxaparin grubunda kanamanın daha fazla olduğu, 6 aylık birleşik son noktalarda fondaparinux grubunda anlamlı azalma olduğu ve fondaparinux grubunda ise kateter trombusünün anlamlı olarak fazla olduğu tespit edilmiştir (230,231).

Acil invaziv strateji benimsenecekse PKG öncesi diğer antikoagülan ajanlar başlanmalıdır. Acil olmayan girişimlerde ise fondaparinux kullanılıyorsa ek doz AFH yapılmalıdır. Kanama riski yüksek hastalarda enoxaparin yerine tercih edilmelidir. Konservatif stratejide fondaparinux hastaneden taburcu edilene kadar devam edilebilir (I-B).

### **2.3.8.3. Anti Trombosit Ajanlar**

#### **2.2.8.3.1. Asetil Salisilik Asit (ASA)**

160–325 mg enterik olmayan aspirin kontrendikasyonu olmayan tüm NSTE-AKS hastalarında ilk doz olarak verildikten sonra 75–150 mg idame dozlarla devam edilmelidir (I-A).

### **2.2.8.3.2. Tienopiridinler**

Ticlopidin ve clopidogrel ADP reseptör antagonistidirler. Ticlopidin ile yapılan bir çalışmada NSTEMI-AKS hastalarında 6 ayda MI ve ölüm riskinde %46 azalma tespit edilmiştir (232). CURE çalışmasında ise clopidogrel ASA'ya eklenmiş, Clopidogrel kolunda kardiyovasküler ölüm, non fatal MI ve strokta anlamlı azalma izlenmiştir (11). Çeşitli çalışmalarda clopidogrel'in yükleme dozları karşılaştırılmıştır. NSTEMI-AKS'li hastalarda erken dönemde önemli klinik olay riski nedeniyle clopidogrel koroner anjiyografiden sonraya ertelenmemelidir.

Bütün hastalara oral 300 mg'lik yükleme dozunun ardından günlük 75 mg clopidogrel tedavisi önerilmelidir (I-A). Clopidogrel aşırı kanama riski olmadığı sürece 12 ay devam edilmelidir. (I-A). Aspirine kontrendike hastalarda tedaviye clopidogrelle devam edilmelidir. (I-B). PKG planlanan hastalara yeni başlanacaksa 600 mg oral yükleme dozu önerilebilir (IIa-B). CABG planlanan hastalarda mümkünse operasyon clopidogrel'in kesilmesinden 5 gün sonraya ertelenmelidir (IIa-C).

### **2.2.8.3.3. GP IIb/IIIa İnhibitörleri**

31402 hastayı kapsayan bir meta analiz'in sonucunda GP IIb/IIIa inhibitörleri ile MI ve ölümden 30 günde %9 azalma sağlandığı tespit edilmiştir (13). Bu etki daha çok yüksek riskli (diabetik, troponin pozitif ve ST segment depresyonu olan) ve hastaneye kabul sonrası erken PKG yapılan hastalarda daha belirgindir. Kadınlarda ve troponin negatif olanlarda etkisi belirgin değildir. Eptifibatid ve tirofiban ile NSTEMI-AKS hastalarında iskemik olaylarda belirgin azalma saptanmıştır. Bu etki özellikle troponin pozitif, diabetik ve PKG yapılan hastalarda daha belirgindir. Rutin pratikte hastalar kateterizasyon laboratuvarına GP IIb/IIIa inhibitörleri başlanmadan alınmışsa, PKG gereksinimi durumunda ISAR-REACT-2 çalışması temelinde bu ajanlar (abciximab) hemen başlanabilir (188).

Orta ve yüksek risk hastalara ya da tirofiban ya da eptifibatid oral anti platelet tedaviye destek olmak amacıyla başlanabilir (IIa-A). Hastalara bu ajanlar başlanmışsa PKG sırasında da bu ilaçlara devam edilmelidir (IIa-B). GP IIb/IIIa inhibitörü almayan hastalarda PKG yapılacaksa abciximab başlanabilir (I-C).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1 Hasta Seçimi**

Çalışmaya mayıs 2006-mayıs 2007 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Departmanı'na göğüs ağrısı ile başvuran ve klinik, elektrokardiyografik (EKG) ve laboratuvar incelemeleri sonucunda ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom tanısı konarak Kardiyoloji Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen hastalardan 103'ü alındı.

Akut koroner sendromun heterojen dağılım gösteren kliniğine uygun olarak, hastalar kararsız angina ve ST elevasyonsuz Mİ olarak gruplara ayrıldı. Hastalar başvuruda ya da ağrıdan sonraki 12. saatteki kardiyak belirteçlere göre gruplandırıldı. Hastaların TIMI ve GENSİNİ risk skorları ve AHA risk düzeyleri kaydedildi. TIMI 1 risk skorlarına göre de hastalar gruplandırıldı. TIMI risk skoru 0–2 olanlar düşük, 3–4 olanlar orta ve 5–7 olanlar yüksek risk skor grubu olarak kaydedildi. Hastaların vital bulguları, fizik muayene bulguları, risk faktörleri, EKG bulguları ve biokimyasal belirteçleri kaydedildi.

Ciddi ventriküler aritmi, miyokardit, perikardit, pulmoner emboli, ağır kalp yetersizliği veya kardiyojenik şok, protez kapak, akut böbrek yetmezliği, ileri kronik böbrek yetmezliği, iskelet-kas sistemi hastalığı ve malignite varlığı çalışmada dışlama kriteri olarak kullanıldı. Daha önce PKG ve CABG hikâyesi olan hastalar, acil invazif girişim yapılan ve ileri aort kapak darlığı olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Ayrıca kardiyoversiyon ve travmaya maruz kalan hastalarla takip sırasında koroner anjiyografi düşünülmeyen hastalar da çalışmaya alınmadı.

#### **3.2. Koroner Anjiyografi ve Gensini Skorlaması**

Hastalara sağ veya sol femoral arter yaklaşımla judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılındırmalar kullanılarak görüntülendi. Sol ventrikül ve aort basınçları ölçüldü.

Hastaların koroner anjiyografi sırasında kaydedilen sine filmleri en az iki kardiyolog ve bir kardiyovasküler cerrahın bulunduğu ortak toplantıda incelendi ve sol ana koroner arter (LMCA), sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (CX) ve sağ koroner arter (RCA) gövdesindeki ve de bu arterlerin yan dallarındaki darlıklar % olarak belirlendi. Anjiyografik olarak % 70 ve üzerindeki darlıklar obstrüktif (ciddi) KAH olarak değerlendirildi. Gensini ve arkadaşları (202) tarafından belirtilen yöntem doğrultusunda darlık derecesine göre belirlenen sayılar lezyonun bulunduğu artere ve proksimal veya distalde oluşuna göre belirlenen

katsayıyla çarpılarak puanlar elde edildi ve her lezyon için verilen puanlar aritmetik olarak toplanarak skor elde edildi (Şekil 5).

### 3.3. ÇKBT ile Kalsiyum Skorlaması

Çalışmaya alınan ve koroner arter hastalığı düşünülerek orta, yüksek ve çeşitli nedenlerle egzersiz testi yapılamayan ya da egzersiz testi non diagnostik olan düşük riskli olup KAG planlanan NSTE-AKS'li hastalardan koroner anjiyografi öncesi ÇKBT ile koroner arterlerin kantitatif kalsiyum skorlamasını yaptık. ÇKBT incelemesi EKG monitörizasyonu eşliğinde 16-kesitli bilgisayarlı tomografi cihazı ile yapıldı (Aquilion 16 system, Toshiba Medical Systems Corporation, Japan). Kalp hızı dakikada 75'in üzerinde olan ve kontrendikasyon olmayan hastalara, kalp hızını düşürmek için tetkikten 1 saat önce 50–100 mg oral metoprolol tartarat verildi. Kalsiyum skor tetkiki için kullanılan teknik parametreler şöyleydi: kV 120, mAS 400, kesit kalınlığı 3mm, detectör kolimasyonu 4x3mm, masa hızı 12mm/rotasyon. Hasta supin pozisyonda yatar iken alınan skenogram üzerinden aort kökünden tüm kalbi içerecek şekilde plan yapıldı. EKG tetiklemeli (ECG gating) olarak, kontrast madde kullanılmadan ve nefes tutmalı axial planda görüntüler elde edildi. R-R intervalinin %75 de elde edilen axial ham kesit görüntüler Vitrae 2 Work station'a transfer edildi.

**Değerlendirme:** Vitrae 2 iş istasyonunda axial görüntüler "Ca scoring CT 2DV score with color" hazır programına yüklendi. Ölçümler 130 HU (eşik 130) ve üzeri dansitenin hesaba katıldığı Agatston's skorlamasına göre kantitatif olarak yapıldı. Arter traseleri üzerinde kalsifik alanları içine alacak şekilde kursor yardımıyla manual çizim yapıldıktan sonra program otomatik olarak skor ölçümü yaptı. Sağ koroner arter (RCA), sol ana koroner arter (LMCA), sol anterior inen koroner arter (LAD) ve sirkumfleks arter (CX) için ölçülen kalsiyum skor toplamı total kalsiyum skoru olarak belirlendi.

Total kalsiyum skoru açısından da hastalar kalsiyum skoru 0, 100 ve 400'e göre gruplara ayrıldı. Gruplar demografik özellikler ve risk skorları ve koroner anjiyografi bulgularına göre karşılaştırıldı.

### 3.4. Biokimyasal Belirteçlerin Ölçümü

cTn-I değeri 50 µl serum kullanılarak invitro IMMULITE Analyser cihazında IMMULITE® DPC® UK kitiyle kantitatif olarak ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak elde edildi. Kitin özelliği nedeniyle cTn-I'nın 0.2 ng/ml'nin altındaki değerleri kantitatif olarak

ölçülemediğinden cTn-I negatif kabul edildi. cTn-I'nın 0.2 ng/ml'den büyük olması halinde değerler kantitatif olarak ölçüldü.

Kretin kinaz MB bandı (CK-MB) değeri 50 µlt serum kullanılarak invitro Roche/Hitachi Analyser cihazında (Boehringer Mannheim) CK-MB, 917 Roche/Hitachi® USA kitiyle kantitatif olarak ölçüldü. Sonuçlar U/l olarak elde edildi (Normal değerler; 0-25 U/l).

### 3.5 İstatistik Analiz

İstatistiki inceleme SPSS v. 13.0 software for Windows (SPSS Inc., Chicago, İllinois, USA) veri tabanı kullanılarak yapıldı. Grup ortalamalarının ve median değerlerinin karşılaştırılması için t- testi ve mann –Whitney u testi kullanıldı. P< 0.05 olarak bulunan değerler istatistikî olarak önemli kabul edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi. Grup oranları arasındaki farka  $\chi^2$  testi ile bakıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyona pearson ve spearman testleri ile bakıldı. Skor düzeyleri arasındaki fark açısından kruskal wallis testi yapıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya kalsiyum skorlaması yapılan toplam 103 NSTEMI-AKS hastası alındı. 49'u (%47.6) erkek olan hastaların ortalama yaşı  $66.3 \pm 8.0$  olarak hesaplandı. Hastalara ait temel özellikler tablo 10'da gösterilmiştir. USAP ve NSTEMI hasta grupları arasında cinsiyet açısından önemli fark olmasına rağmen diğer risk faktörleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (tablo 11).

**Tablo 10: Hastaların temel karakteristik özellikleri**

Temel karakteristikler	n, (%)
Yaş, ortalama $\pm$ SD	66.3 $\pm$ 8.0
Cinsiyet E/K	49 / 54
Başvuru şikayeti	
Göğüs ağrısı	88 (%84.5)
Nefes darlığı	14 (%13.6)
Otonomik semptomlar	1 (%1)
Son 24 saatte ağrı	72 (%69.9)
Majör risk faktörler	
Diabetes mellitus	41 (%39.8)
Hipertansiyon	73 (%70.9)

Hiperlipidemi	28 (%27.2)
Aile hikayesi	31 (%30.1)
Sigara içimi	47 (%45.6)
≥ 3 risk faktörü varlığı	35 (%34)
Aspirin kullanımı hikayesi	13 (%12.6)
EKG bulguları	
Normal EKG bulguları	41 (%39.8)
ST depresyonu (≥0,5 mm)	6 (%5.8)
Eski LBBB	7 (%6.8)
RBBB	3 (%2.9)
T negatifliği	21 (%20.4)
Q dalgası	7 (%7.8)
Fizik muayene bulguları	
Kalp hızı ortalama,SD (dakikada)	77 ± 12
Sistolik tansiyon (mmhg)	134 ± 17
Diastolik tansiyon (mmhg)	83 ± 11
Kalp yetmezliği bulguları	10 (%9.7)

SD: standart sapma, n: hasta sayısı, LBBB : sol dal bloğu, RBBB: sağ dal bloğu

**Tablo 11: USAP ve NSTEMI hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması**

Temel karakteristikler	USAP (n: 69)	NSTEMI (n:34)	p
Yaş (ortalama ± SD)	65.4 ± 8.2	68.1 ± 7.5	0.109
Cinsiyet E/K	27 / 42	22/ 12	0.025
Diabetes mellitus	28 (%40.6)	13 (%38.1)	0.988
Hipertansiyon	51 (%73.9)	22 (%64.7)	0.461
Hiperlipidemi	20 (%29.0)	8 (%23.5)	0.726
Sigara	27 (%29.1)	20 (%58.8)	0.094
Heredite	20 (%29.4)	11 (%32.4)	0.939
≥ 3 risk faktörü	24 (%34.8)	11 (%32.4)	0.981
Önceden aspirin kullanımı	9 (%13.0)	4 (%11.8)	0.854
Son 24 saatte ağrı	9 (%13.0)	22 (%64.0)	<0.0001

USAP ve NSTEMI hastaları AHA risk düzeyleri, TIMI ve GRACE risk skalalarına göre incelendi (tablo 12). AHA risk düzey belirleme kriterlerine göre USAP'lı hastaların 39'u (%56.5) düşük, 21'i (%30.4) orta, 9'u (%13.0) ise yüksek risk grubundayken NSTEMI'li hastaların hepsi yüksek risk grubundaydı. Gruplar arasında AHA risk düzeyleri açısından anlamlı fark bulundu (p<0.0001). Hasta grupları arasında GRACE (p<0.0001) ve TIMI (p<0.0001) risk skoru açısından da anlamlı fark saptandı (tablo 12).

**Tablo 12: USAP ve NSTEMI hastalarında risk skorları**

		USAP	NSTEMI	p
<b>TIMI skoru</b>	Ortalama±SD	2.17 ± 0.93	3.76 ± 0.92	<0.0001
	Median	2	4	
<b>GRACE skoru</b>	Ortalama±SD	109 ± 28	139 ± 30	<0.0001
	Median	112	140	

Hastalar koroner arterlerdeki total kalsiyum skoru ve volümü açısından değerlendirildi. NSTEMI ve USAP grupları arasında kalsiyum skoru ve volümü açısından anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla = 0.03, 0.023) (tablo 13).

**Tablo 13: USAP ve NSTEMI hastalarında total kalsiyum skoru ve volümü düzeyleri**

		USAP	NSTEMI	p
<b>Total KKS</b>	Ortalama ±SD	279 ± 612	840 ± 1098	0.023
	Median	139	319	
<b>total KKV</b>	Ortalama ±SD	418 ± 714	874 ± 1176	0.03
	Median	163	314	

KKS: Koroner kalsiyum skoru, KKV: koroner kalsiyum volümü

Hastalar AHA risk düzeyine göre gruplandırıldığında gruplar arasında total koroner kalsiyum skoru (KKS) (p<0.0001) ve total koroner kalsiyum volümü (KKV) (p<0.0001) açısından fark saptandı (tablo 14).

**Tablo 14: AHA risk düzeyleri ve total koroner kalsiyum miktarları arasındaki ilişki**

		Düşük düzey (n: 39)	Orta düzey (n:22)	Yüksek düzey (n:42)	p
<b>Total KKS</b>	Ortalama±SD	218 ± 500	606± 860	870 ± 1113	<0.0001
	Median	36	211	314	
<b>Total KKV</b>	Ortalama±SD	208 ± 424	525 ± 697	827 ± 1043	<0.0001
	Median	40	230	326	

Hastalar AHA risk düzeylerine göre değerlendirildiğinde düşük ile orta risk (p=0.002), düşük ile yüksek risk (p<0.0001) ve orta ile yüksek risk (p<0.0001) grubundaki hastalar arasında kalsiyum skorları açısından önemli fark saptandı.

Total kalsiyum volümü açısından da düşük ile orta (p=0.003), düşük ile yüksek (p<0.0001) ve orta ile yüksek risk grubuna dâhil (p<0.0001) olan hastalar arasında fark saptandı.

Spearman korelasyon analizinde GRACE risk skor düzeyi ile total kalsiyum skoru ( $p<0.0001$ ,  $r=0.525$ ) ve total kalsiyum volümü ( $p<0.0001$ ,  $r=0.538$ ) arasında güçlü pozitif bir bağlantı saptandı.

Hastalar TIMI risk skor gruplarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında hem total KKS hem de total KKV açısından anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.0003$ ,  $0.0002$ ) (tablo 15).

**Tablo 15: TIMI risk düzeyleri ile koroner kalsiyum skorları arasındaki ilişki**

		Düşük düzey (n:54)	Orta düzey (n:40)	Yüksek düzey (n:9)	p
<b>Total KKS</b>	Ortalama±SD	286 ± 555	845 ± 1067	1043 ± 1367	0.0003
	Median	72	306	734	
<b>Total KKV</b>	Ortalama±SD	258 ± 452	788 ± 954	1025 ± 1367	0.0002
	Median	110	326	689	

Total KKS açısından düşük ile orta risk grubu arasında anlamlı fark tespit edilirken düşük ile yüksek risk grupları arasında sınırda anlamlılık tespit edildi (sırasıyla  $p=0.0001$  ve  $0.05$ ). Orta ve yüksek TIMI risk skor grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

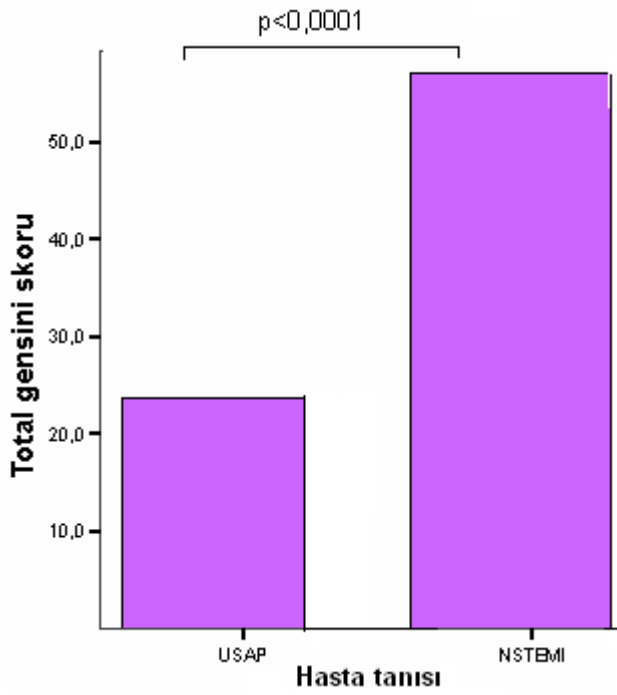
Tüm hastaların 60'ında obstrüktif KAH saptandı. USAP ve NSTEMI hastaları obstrüktif KAH varlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli fark saptandı ( $p<0.0001$ ).

Hastalar tutulan damar sayısına göre değerlendirildiğinde USAP ve NSTEMI hastaları arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.0001$ ) (tablo 16).

**Tablo 16: Tutulan damar sayısı ile tanı arasındaki ilişki**

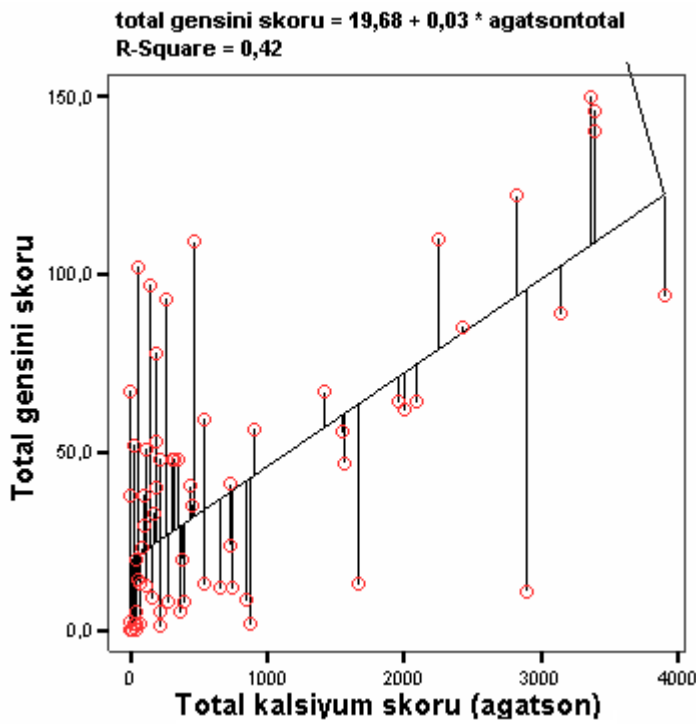
Damar sayısı	USAP n, (%)	NSTEMI n, (%)	p
1 damar	12 (%17.4)	7 (%20.6)	<0.0001
2 damar	8 (%11.6)	9 (%26.5)	
3 damar	10 (%14.5)	14 (%41.2)	

USAP ve NSTEMI hastaları total gensini skorları açısından karşılaştırıldı. Gensini skoru USAP grubunda ortalama  $23.6 \pm 29.4$ , median 8.5, NSTEMI grubunda ortalama  $57.0 \pm 41.9$ , median 48, olarak hesaplanırken gruplar arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.0001$ ) (şekil 6).



**Şekil 6: USAP ve NSTEMI hastaları arasındaki gensini skorlarının karşılaştırılması**

Gensini skoru ile total koroner kalsiyum skoru arasında bağlantı için spearman testi yapıldı. Güçlü, pozitif korelasyon saptandı ( $r_s=0.669$ ,  $p<0.0001$ ) (şekil 7).



**Şekil 7: Total gensini skoru ile total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki**

Ciddi KAH'ı olmayan hastalarda total KKS ortalama  $208 \pm 485$ , median 28 iken ciddi KAH'ı olanlarda ortalama  $828 \pm 1054$ , median 314 olarak hesaplandı ( $p < 0.0001$ ). Tutulan damar sayısına göre de total koroner kalsiyum skoru anlamlı olarak farklıydı ( $p < 0.016$ ). Ciddi KAH tespit edilen hastalar ikili olarak karşılaştırıldığında bir damar ile iki damar tutulumu olanlar arasında ( $p = 0.018$ ) ve bir damar ile üç damar tutulumu olanlar arasında ( $p = 0.013$ ) anlamlı fark saptanırken iki damar ile üç damar tutulumu olanlar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hastalar total kalsiyum skorunun  $\leq 400$  ve  $> 400$  olmasına göre 2 gruba ayrılarak incelendiğinde gruplar arasında yaş ve ciddi KAH varlığı açısından fark saptandı (tablo 17).

**Tablo 17: Kalsiyum skor gruplarının demografik özellikleri ( $\leq 400 / > 400$ )**

Parametreler	KKS $\leq 400$ (n= 70)	KKS $> 400$ (n=33)	p
Yaş (ortalama $\pm$ SD)	64.4 $\pm$ 85	70.4 $\pm$ 4.9	<0.0001
Erkek cinsiyet	29 (%41.4)	20 (%60.6)	0.108
Diabetes mellitus	29 (%41.4)	12 (%36.4)	0.784
Hipertansiyon	51 (72.9)	22 (66.7)	0.680
Hiperlipidemi	19 (%27.1)	9 (%27.3)	0.989
Sigara	31 (%44.3)	16 (%48.5)	0.851
Aile öyküsü	18 (%25.7)	13 (%40.6)	0.198
$\geq 3$ risk faktör varlığı	20 (%28.6)	15 (%44.5)	0.143
Troponin pozitifliği	25 (%35.7)	16 (%48.5)	0.308
Son 24 saatte ağrı	17 (%24.3)	14 (%42.4)	0.100
Şiddetli KAH varlığı	33 (%47.1)	27 (%81.8)	0.002

Hastalar total kalsiyum skorunun  $\leq 100$  ve  $> 100$  olmasına göre 2 gruba ayrılarak incelendiğinde gruplar arasında yaş, cinsiyet, üç ve daha fazla majör risk faktörü varlığı, son 24 saatte ağrı ve ciddi KAH varlığı açısından fark saptandı (tablo 18).

**Tablo 18: Koroner kalsiyum skor gruplarına göre demografik özellikler ( $\leq 100 / > 100$ )**

Parametreler	KKS $\leq 100$ (n= 43)	KKS $> 100$ (n=60)	P değeri
Yaş (ortalama $\pm$ SD)	62.5 $\pm$ 8.7	69.0 $\pm$ 6.4	<0.0001
Erkek cinsiyet	13(%30.2)	36 (60.0)	0.005
Diabetes mellitus	17 (%39.5)	24 (%40.0)	0.962

Hipertansiyon	31 (%72.1)	42 (%70.0)	0.991
Hiperlipidemi	7 (%16.3)	21 (%35.0)	0.06
Sigara	18 (%41.9)	29 (%48.3)	0.653
Aile öyküsü	11 (%25.6)	20 (%33.9)	0.494
≥ 3 risk faktör varlığı	9 (%20.9)	26 (%43.3)	0.031
Troponin pozitifliği	16 (%37.2)	25 (%41.7)	0.801
Son 24 saatte ağrı	8 (%18.6)	23 (%38.3)	0,05
Şiddetli KAH varlığı	14 (%32.5)	46 (%76.7)	<0.0001

Tüm hastalar bir bütün olarak ve risk gruplarına ayrılarak değerlendirildiğinde total kalsiyum skorunun eşik değerinin 0, 100 ve 400 olmasının koroner ciddi KAH göstermedeki farklı sensitivite ve spesifite değerleri elde edildi. NSTEMI-AKS hastalarının tümü beraber değerlendirildiğinde total koroner kalsiyum skorunun eşik değerinin sıfır olması durumunda sensitivite %95.5, spesifite %44.2 olarak hesaplandı. Total KKS için eşik değer 100 olarak kabul edildiğinde sensitivite %76.7, spesifite %67.4 olarak hesaplandı. Total KKS için eşik değer 400 olarak kabul edildiğinde ise spesifite sensitivite %45.0, spesifite %86.0 olarak hesaplandı (tablo 19).

**Tablo 19: Değişik total KKS eşik değerleri ve ciddi KAH tespit etmedeki tanısal rolleri**

Total KKS	Sensitivite,%	Spesifite,%
<b>KKS &gt;0</b>	95.0	44.2
<b>KKS &gt;100</b>	76.7	67.4
<b>KKS &gt;400</b>	45.0	86.0

Farklı KKS eşik değerlerinin ciddi KAH tespit etmedeki rolleri her bir TIMI risk düzeyine göre değerlendirildi (tablo 20). Düşük TIMI risk skor grubunda total KKS'nin sıfır eşik değerinde sensitivite %93.5 ve spesifite %36.8 olarak hesaplanırken, dört yüz eşik değerinde sensitivite % 45.0 ve spesifite %84.2 olarak hesaplandı. Orta TIMI risk grubunda total KKS'nin sıfır eşik değerinde sensitivite %94.6 ve spesifite %100 olarak hesaplandı. Yüksek TIMI risk skoru grubunda ise total KKS'nin sıfır eşik değerinde sensitivite ve spesifite % 100 olarak hesaplandı.

**Tablo 20: Değişik total KKS eşik değerleri ve TIMI risk skor gruplarına göre ciddi KAH tespit etmedeki tanısal rolleri**

	KKS düzeyi	Sensitivite,%	Spesifite,%
<b>Düşük risk skoru</b>	<b>KKS &gt; 0</b>	93.5	36.8
	<b>KKS &gt; 100</b>	62.5	63.2
	<b>KKS &gt; 400</b>	18.5	84.2
<b>Orta risk skoru</b>	<b>KKS &gt;0</b>	94.6	100
	<b>KKS &gt; 100</b>	78.4	100
	<b>KKS &gt; 400</b>	51.4	100
<b>Yüksek risk skoru</b>	<b>KKS &gt; 0</b>	100	100
	<b>KKS &gt; 100</b>	100	100
	<b>KKS &gt; 400</b>	71.4	100

Farklı KKS eşik değerlerinin ciddi KAH tespit etmedeki rolleri her bir AHA risk düzeyine göre de değerlendirildi. Düşük AHA risk düzeyindeki hastalarda total KKS'nin sıfır eşik değerinde sensitivite %100 ve spesifite %41.1 olarak hesaplanırken 400 eşik değerinde spesifite %85.3 olarak hesaplandı. Orta düzey AHA hasta grubunda eşik değerinin sıfır olması durumunda sensitivite %100 ve spesifite %16.7, eşik değerinin 400 olması durumunda ise sensitivite %40, spesifite %83.3 olarak hesaplandı. Yüksek AHA risk düzeyinde ise total KKS'nin sıfır eşik değerinde sensitivite % 92.5, spesifite %100 olarak hesaplandı (tablo 21).

**Tablo 21: Değişik total KKS eşik değerleri ve AHA risk düzeylerine göre ciddi KAH tespit etmedeki tanısal rolleri**

	KKS düzeyi	Sensitivite,%	Spesifite,%
<b>AHA DÜŞÜK DÜZEY</b>	<b>KKS &gt; 0</b>	100	44.1
	<b>KKS &gt; 100</b>	60.0	70.6
	<b>KKS &gt; 400</b>	20.0	85.3
<b>AHA ORTA DÜZEY</b>	<b>KAKS &gt;0</b>	100	16.7
	<b>KKS &gt; 100</b>	80.0	33.3
	<b>KKS &gt; 400</b>	40.0	83.3
<b>AHA YÜKSEK DÜZEY</b>	<b>KKS &gt; 0</b>	92.5	100
	<b>KKS &gt; 100</b>	77.5	100
	<b>KKS &gt; 400</b>	50.0	100

## 5. TARTIŞMA

NSTE-AKS morbidite ve mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. NSTE-AKS hastaları aterosklerozun yaygınlığına, ciddiyetine ve taşıdığı akut trombotik riskteki farklılıklara bağlı olarak değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Klinik öykü, başvuru tablosu, elektrokardiyografi ve miyokardiyal hasarın biyokimyasal göstergelerinin kullanılması ile geliştirilen risk skorları özellikle erken dönem tedavi seçenekleri ve farklı hastalara yaklaşım şeklini belirleme imkânı sunmaktadır. Genel terapötik yaklaşım hastanın sadece medikal tedavi mi alacağı yoksa ek olarak koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon yapılacağına belirlenmesidir. Seçilmiş hasta gruplarında iskemi azaltmak, morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla erken revaskülarizasyon önerilmektedir (2). Konservatif tedavi düşünülen hastalarda da non invaziv stress testleri ile iskemi araştırılması önerilmektedir (2).

Akut koroner sendromlar genellikle aterosklerozdan kaynaklanır (121). Koroner aterosklerozun yaygınlığı koroner kalsiyum yaygınlığı ile yakın ilişkilidir (122–125). Koroner kalsiyumu negatif olanlarda nadiren anjiyografik olarak KAH olduğu ve çok damar hastalığının hemen hemen hiç olmadığı gözlenmiştir (126,127). Koroner kalsiyum skorlama üzerine yapılan 16 çalışmanın meta analizinde KAH tespit etmede KKS'nin tanısallık doğruluğu gösterilmiştir (48). Klinik KAH'ı olan ve olmayan hastaların alındığı bir çalışmada Agatston tarafından bir skorlama sistemi geliştirilmiş, total koroner kalsiyum skorunun 0 olması durumunda önemli KAH ihtimalinin %5'in altında olduğu, 400'ün üzerinde olması durumunda ise >%90 ihtimalle en azından bir damarda önemli darlık olduğu tespit edilmiştir (192).

Koroner kalsiyum temelinde AKS gelişecek hasta ile SAP gelişecek hasta ayırımını yapmanın mümkün olmayacağı ile ilgili çeşitli endişeler mevcuttur (129). Arteriyel kalsifikasyon ile plak rüptürü arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir (45,46) ve hassas plak ile bilinen bir ilişki tespit edilememiştir (47).

Bizim çalışmamızda USAP ve NSTEMI hastaları arasında total kalsiyum skoru açısından anlamlı fark saptandı. Tüm hastalar AHA risk düzeylerine ve TIMI risk skor gruplarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında total kalsiyum skoru açısından anlamlı fark tespit edildi. Yine GRACE risk skoru arttıkça total kalsiyum skorlarının arttığı gözlemlendi. AHA risk düzeyi arttıkça total KKS miktarında anlamlı artama saptandı. TIMI risk skor gruplarında ise düşük ve orta düzey hasta grubu arasında oldukça anlamlı, düşük ve yüksek risk skor grupları arasında ise sınırdaki fark saptandı. Yüksek TIMI risk grubunda total KKS ortalaması oldukça yüksek olmasına rağmen az sayıda hasta olması nedeniyle sağlıklı

değerlendirme yapılamadı. GRACE risk skoru ve AHA risk düzeyi arttıkça total koroner kalsiyum skorunun artması total koroner kalsiyumunun yüksek olduğu grubun daha yüksek risk düzeyine sahip olduğunu düşündürebilir. Yine yüksek risk düzeylerine sahip bireyler daha kompleks lezyonlara sahip olabileceğinden yüksek kalsiyum skorları daha kompleks lezyonları çağrıştırabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda total kalsiyum skorları hastaların risk skorlarına göre karşılaştırılmamıştır. Bu konuda daha geniş popülasyonlu çalışmalar yapılması gerekebilir.

Çalışmamızda USAP ve NSTEMI hastaları arasında ciddi KAH varlığı açısından da anlamlı fark saptandı. NSTEMI hastalarında çok damar hastalığı da anlamlı olarak farklıydı. Yine NSTEMI hastalarında gensini skorları anlamlı olarak farklıydı. NSTEMI hastalarında total kalsiyum skoru açısından fark olması koroner arter hastalığının daha fazla olması, lezyonun daha kompleks olması ya da koroner arter hastalığının yaygınlığıyla ilişkili olabilir. Nitekim hafif orta stenotik lipidden zengin plaklar anstabil akut koroner sendromlara yol açabilirse (234) de çoğunlukla temelde çok damar hastalığı vardır (235). Fatal AKS gelişen hastaların otopsileri çoğunlukla yaygın koroner ateroskerozu göstermiştir (236). Kalsiyum depozitleri daha çok tip Vb/VII lezyonlarda tespit edilmektedir. Endotelial disfonksiyon, vazospazm, tromboz ve aterosklerozis gibi durumların hepsi birbiriyle ilişkilidir. Nadiren de olsa vazospazm ve trombüs ateroskleroz olmaksızın gelişebilir (237). İskeminin süresi ve şiddeti hastalıklı damardaki trombüsün yapısına bağlıdır. Bütün bu nedenlerden dolayı kalsifiye, tip Vb ve VII lezyonların zemininde gelişen akut koroner sendromlarda iskemi daha şiddetli olup miyokardiyal enzimlerin daha çok artışına ve infarktüse neden olabilir.

NSTE-AKS hastalarında altta yatan yaygın aterosklerotik süreç nedeniyle total kalsiyum skorlarında artma beklenen bir durumdur. Yaşa bağlı olarak plak yükünde ilerleme olurken plak kalsifikasyonu da artar (238). Bizim hastalarımızda da yaşla birlikte koroner kalsiyum miktarında artma gözlemlendi. USAP ve NSTEMI hastaları arasında yaş bakımından önemli fark olmaması gruplar arasında total kalsiyum skoru açısından farklılığın yaştan bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Ciddi koroner arter darlığı olan hastalar diğerlerine göre total kalsiyum skorları açısından farklıydı. Yine tutulan obstrüktif damar sayısına göre de total kalsiyum skorları farklı idi. Gensini skorları ile total kalsiyum skoru arasında pozitif ve güçlü bir ilişki saptandı.

ÇKBT ve EBBT'nin akut koroner sendromlarda kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Raggi ve arkadaşları daha önce MI geçiren 172 kişilik bir hasta grubunda hastaların %96'sında EBBT ile koroner kalsifikasyon, % 87'sinde kendi yaş ve cinsiyetlerine göre daha yüksek KKS tespit etmiştir (239). Yine Schmermund ve arkadaşları daha önce MI veya USAP tanısı almış 118 hasta EBBT ile koroner kalsifikasyon açısından değerlendirilmiş, MI hastalarında total

kalsiyum skoru USAP hastalarına göre farklı bulunmuş, toplam 105 hastada anjiyografik olarak önemli KAH, 110 hastada ise kalsiyum skoru pozitif olarak saptanmıştır (240). ÇKBT ile yapılan bir çalışmada atipik göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda total kalsiyum miktarı ile KAH varlığı ve yaygınlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yine her bir damarda  $\geq$ %75 darlık varlığı açısından total kalsiyum skorları farklı bulunmuş, darlık derecesi ile o damadaki kalsiyum skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (241).

Hastalar total kalsiyum skoru  $> 100$  olup olmasına göre gruplandırıldığında yaş ve erkek cinsiyet ve son 24 saatte ağrı açısından,  $>400$  olup olmamasına göre gruplandırıldığında ise yaş bakımından fark saptandı. Ramakrishna ve ark yaptığı ve KAH'olan 556 hastayı kapsayan çalışmada total kalsiyum skoru  $> 400$  olan grup yaş, erkek cinsiyet, egezersis süresi açısından farklı bulunmuş, ayrıca total KKS  $\leq 400$  olan grup daha asemptomatik ve atipik şikayetler daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızda Total KKS'nin  $>100$  olmasının şiddetli KAH göstermede de anlamlı olduğu gösterildi. Kalsiyum skoru  $>100$  olanlarda son 24 saatte ağrının daha fazla olması da akut daha komplike, iskeminin süresinin ve şiddetinin daha fazla olduğu lezyonlarla açıklanabilir.

Değişik hasta popülasyonlarında pozitif KKS sonucunun KAH varlığını öngörmede değişik derecede sensitivite ve spesifitelere sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda pozitif testin (KKS $>0$ ) koroner ateromatöz plak varlığı açısından yaklaşık %100 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Semptomatik hastalarda yapılan 16 çalışmanın meta analizinde KKS ölçümünün tanısal doğruluğu gösterilmiştir (48). Schmermund ve ark yaptığı ve 291 KAH şüpheli hastada yaptığı bir çalışmada geliştirilen non invaziv index ile ((log(e)(LAD skoru) + (log(e)(CX skoru) + 2 (cinsiyet erkekse) + 3(hasta diabetikse)) %87- 97 sensitivite, %46-74 spesifite tespit edilmiştir (242). Guerci ve ark KAH düşüncesiyle 290 hastada kalsiyum skoruna bakarak koroner anjiyografilerini yapmış. Total KKS'nin  $>80$  olması (agatston metodu ile) koroner arter hastalığını,  $>170$  üzerinde olması ile obstrüktif KAH göstermede etkili bulunmuştur (243). Son zamanlarda semptomatik hastalarda geniş, çok merkezli bir çalışma yapılmış, KAH varlığı açısından sensitivite %95, spesifite %66 olarak saptanmıştır (244). Aynı çalışmada total KKS için eşik değerin 80 olması durumunda sensitivite azalırken spesifite artmıştır. Bütün çalışmalarda kalsiyum skoru için artan eşik değerlerde sensitivite azalırken spesifite artmakta, azalan eşik değerlerde ise sensitivite artarken spesifite azalmaktadır.

Göğüs ağrısıyla başvuran 97 hastada yapılan bir çalışmada teknesyum stres testi, efor testi ve KKS karşılaştırılmıştır. Tanısal doğruluk BT ile % 80, treadmill testi ile %71 ve perfüzyon sintigrafisi ile %74 olarak hesaplanmıştır. Pozitif KKS ile pozitif treadmill testi beraber değerlendirildiğinde tanısal doğruluğun %83' çıktığı gözlenmiştir (245). Kajinami ve

ark semptomatik 291 hastada yaptığı bir çalışmada hızlı BT, EKG ve talyum stres testini karşılaştırmış, EKG ve talyum stres testleri ile sensitivite sırasıyla %74 ve 83, spesifite ise sırasıyla %73 ve %60 olarak hesaplanmıştır. KKS'nin sensitivitesi %77, spesifitesi %86 olarak saptanmıştır (246). He ve ark yaptığı bir çalışmada total KKS'nin <100 olması durumunda hemen hemen hiç miyokardiyal perfüzyon defektinin saptanmadığı ve >100 olmasının da miyokardiyal perfüzyon defektiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (247). Son zamanlarda yapılan ve 1195 hastayı kapsayan bir çalışmada iskemik nükleer testi göstermede anlamlı olduğu ve KKS <100 olan hastaların sadece %2'sinde perfüzyon testinin pozitif olduğu saptanmıştır (248).

Akut koroner sendromlarda KKS'nin tanısal doğruluğu ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada total KKS 'nin eşik değerinin 0 olmasının önemli KAH göstermede %95 sensitiviteye, %47 spesifiteye, %93 (+) prediktif değere (PD) ve %58 (-) PD'ye sahip olduğu,  $\geq$ 30 KAH göstermede ise %95 sensitiviteye, %100 spesifiteye, %100 (+) PD'ye ve %50 (-) PD'ye sahip olduğu gösterilmiştir (240).

Çalışmamızda farklı eşik değerlerde KKS ile ciddi KAH açısından farklı sensitivite ve spesifite değerleri elde edildi. Total KKS'nin eşik değerinin 0'dan 100'e ve 400'e çıkarılması durumunda yapılan değerlendirmelerde ciddi KAH açısından sensitivitenin giderek azaldığı, spesifitenin giderek arttığı tespit edildi. Yukarıda bahsedilen bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Total KKS eşik değeri sıfır kabul edildiğinde ciddi KAH için ölçülen sensitivite %95.0 ve spesifite %44.2 olarak hesaplanırken, eşik değerin 400 kabul edildiğinde spesifite %86.0 olarak hesaplanmıştır. Buradan da anlaşılacağı gibi eşik değer arttıkça sensitivite azalırken spesifite artmaktadır. Total KKS miktarı azalırken ciddi KAH ihtimali de azalmakta, total KKS miktarı arttığında ciddi KAH ihtimali de artmaktadır. Bütün bu veriler total kalsiyum skoru sıfır olan NSTE-AKS'lerde ciddi KAH varlığı ihtimalinin çok düşük olduğunu düşündürmektedir. Yine bu hasta grubunda total KKS'nin özellikle >400 olması en az bir damarda ciddi KAH olma ihtimalinin oldukça yüksek olduğunu teyid etmektedir.

Hastalar TIMI risk skor düzeylerine göre değerlendirildiğinde her üç alt grupta da total KKS'nin eşik değerinin sıfır olması durumunda yüksek sensitivite değerleri tespit edildi. Yani her üç risk grubunda dahi total KKS'nin sıfır olması durumunda ciddi KAH varlığı çok düşük ihtimaldir. Ayrıca düşük TIMI skor grubuna alınan bireylerde total KKS eşik değerinin ancak 400 olması durumunda yüksek spesifite değerleri elde edildi. Bu da düşük TIMI risk grubunda total KKS 400'ün üzerinde bir değerde ölçülmesi durumunda en az bir damarda ciddi KAH düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Orta TIMI risk skor grubundaki bireylerde total KKS'nin sıfırdan farklı olması durumunda ciddi KAH varlığı açısından sensitivite %94 ve

spesifite %100 olarak hesaplandı. Yani orta TIMI risk grubundaki bireylerde total KKS'nin sıfır'dan farklı olması durumunda bile tanısal koroner anjiyografi düşünülmelidir. Yüksek risk grubunda ise eşik değerin sıfır olması durumunda hem sensitivite hem de spesifite % 100'dür. Yüksek risk grubunda ancak total KKS sıfır ise ciddi KAH varlığı ihtimali çok düşüktür.

Hastalar AHA risk düzeylerine göre değerlendirildiğinde de her üç alt grupta total KKS'nin eşik değerinin sıfır olması durumunda yüksek sensitivite değerleri tespit edildi. Yani her üç risk grubunda dahi total KKS'nin sıfır olması durumunda ciddi KAH varlığı çok düşük ihtimaldir. Ayrıca düşük ve orta AHA düzey grubundaki bireylerde total KKS'nin ancak eşik değerin 400 olması durumunda yüksek spesifite değerleri elde edildi. Bu da bu hasta düşük ve orta AHA düzey grubundaki hastalarda total KKS'nin 400'ün üzerinde bir değerde ölçülmesi durumunda en az bir damarda ciddi KAH düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Yüksek risk grubunda ise eşik değerin sıfır olması durumunda hem sensitivite hem de spesifite yüksektir. Yüksek risk grubunda ancak total KKS sıfır ise ciddi KAH varlığı ihtimali çok düşüktür.

Yaşla birlikte plak yükünde artma olurken koroner kalsiyum miktarlarında da artma olmaktadır (238). Çalışmamızda da total KKS ile yaş arasında anlamlı ilişki bulundu. Nitekim yapılan birçok çalışmada benzer sonuçlar elde edilmektedir (240). Adolesanlarda görülen lezyonlarda kalsiyum öncelikle intraselüler olarak tespit edilir (72). Pre aterosklerotik lezyonlarda ekstraselüler kalsiyum orta yaş erişkinlerde görülmeye başlar. %50'den az darlık yapan plaklar sıklıkla kalsifiye değildir. Ancak bu durumda yaş göz önünde bulundurulmalıdır. Önemli KAH tespit etmedeki yüksek sensitivite oranları özellikle 50 yaşın üzerindeki hastalar için geçerlidir (249).

Çalışmamızda NSTEMI-AKS ile başvuran hastaların çoğunda ÇKBT ile şiddetli KAH varlığı teyid edildi. Düşük koroner plak yüküne ve ateroskleroza bağlı olmayan anstabil olaylara yol açan mekanizmalar nedeniyle bazı hastalarda ÇKBT ile tanı güçleşebilir. Ayrıca genç erişkinlerde de kalsifiye olmayan plaklara bağlı akut koroner sendrom gelişimi de göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda NSTEMI-AKS'ye yol açan temel mekanizma değişik dercede plak yükü olan aterosklerotik lezyonların komplike olmasıdır. Tip Vb ve VII lezyonlar kalsiyum birikiminden zengindir. Yaşla artan plak yükü ile kalsifikasyon da artmaktadır. NSTEMI-AKS hastalarının yaklaşık % 15'inde konvansiyonel koroner anjiyografi ile koronerler normaldir (2). Hem obstrüktif hem de non obstrüktif lezyonlarda kalsifikasyon intima olduğu için sadece obstrüktif lezyonlara spesifik değildir. Önemli darlık yokluğunda bile aterosklerotik yük olabilir. Çünkü ateroskleroz diffüz şekilde ortaya çıkabilir ve arter duvarının yeniden biçimlenmesine neden olabilir. Bu sırada duvar kalınlaşarak lümeni daraltmadan dışarıya doğru genişleyebilir. Bunların da

prognozu diğer hastalardaki gibidir (250). KKS ciddi darlık olmasa bile aterosklerotik yükü gösterebilir. Bu yüzden NSTEMI-AKS ile başvuran hastalarda temel klinik özelliklerle birlikte basit, kolay uygulanabilen KKS tetkiki göz önünde bulundurulmalıdır.

NSTEMI-AKS hastalarında koroner kalsiyum skorlaması risk sınıflandırmasında noninvazif bir görüntüleme testi olarak kullanılabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. NSTEMI hastalarında USAP hastalarına göre total koroner kalsiyum skoru anlamlı olarak farklıdır.
2. Yüksek risk grubundaki hastalarda koroner kalsiyum miktarı daha fazladır.
3. Ciddi koroner arter hastalığı olanlarda total kalsiyum skoru anlamlı olarak farklıdır.
4. Son 24 saatte ağrı, erkek cinsiyet ve ileri yaş total KKS'nin 100'ün üzerinde olduğu bireylerde anlamlı olarak daha belirgindir.
5. Yaşla birlikte artan plak yüküyle beraber koroner kalsiyum miktarı da artmaktadır.
6. NSTEMI-AKS hastalarında KKS'nin sıfır olması durumunda ciddi KAH ihtimali çok düşüktür. Yine KKS 400'ün üzerindeyse en az bir koronerde ciddi darlık olduğu ihtimali oldukça kuvvetlidir.
7. Düşük risk grubundaki hastalarda total KKS 400'ün üzerinde ise en az bir koroner arterde ciddi darlık ihtimali çok yüksektir.
8. Yüksek risk grubundaki hastalarda ise total KKS'nin sıfırdan farklı olması en az bir damarda ciddi KAH kuşkusunu uyandırmalıdır.
9. Orta AHA risk düzey hastalarında total KKS miktarı 400'ün üzerinde, orta TIMI skor düzey hastalarında total KKS miktarı sıfırın üzerinde ise ciddi KAH düşünülmelidir.
10. NSTEMI-AKS hastalarında ciddi daralma olmamasına rağmen kalsiyum miktarının fazla olması aterosklerotik yüküyle ilişkili olabilir.
11. NSTEMI-AKS hastalarında koroner kalsiyum skorlaması risk sınıflandırmasında noninvazif bir görüntüleme testi olarak kullanılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276
2. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart journal* 2007;28:1598-1660
3. Alpert J, Thygesen K, for the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint of the European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–69.
4. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators. *Lancet* 1999;354(9180):701–7.
5. Peterson ED, Pollack CV, Roe MT, Parsons LS, Littrell KA, Canto JG, Barron HV, for the National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI) 4 Investigators. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction. Observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:45-53.
6. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
7. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
8. PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
9. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447–52.
10. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593–601.

11. Mehta SR, Yusuf S, for CURE Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21:2033–2041.
12. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527–533
13. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189-198.
14. Hamm CW, Braunwald E. Classification of Unstable Angina Revisited. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):118-22.
15. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–9.
16. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648 –53.
17. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146–50.
18. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The Prognostic Value of Troponin in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478–85.
19. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, and the FRISC II Investigators. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: A FRISC II Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-86.
20. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-7.
21. Almeda FQ, Calvin JE, Parrillo JE, Sun FG, Barron JT. Prevalence of angiographically significant stenosis in patients with chest pain and an elevated troponin I level and normal creatin kinase and creatin kinase-MB levels. *Am J Cardiol* 2001;87:1286-9.
22. Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, Desideri A, Bax JJ, Parodi O. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart* 2003;89:1009-13.

23. Dudek D, Chyrchel M, Legutko J, Dimitrow PP, Zymek P, Kaluza GL, Dubiel JS. Outcomes of patients presenting with acute coronary syndromes and negative Troponin-T. *Int J Cardiol* 2003;88:49–55.
24. Jurlanger B, Farhi ER, Banas JJ, Keany CM, Balu D, Grande P, Ellis AK. Coronary angiographic findings and troponin T in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000;85:810-4.
25. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *Br Med J* 1996;313:262-4.
26. Wang CH, Kuo LT, Hung MJ, Cherng WJ. Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificant coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;144:275-81.
27. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4202–10.
28. Morrow DA, Rifai N, Antman E, et al. C-Reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–5.
29. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognosis of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1998;82:715–19.
30. De Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999;42:240–5.
31. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535–42.
32. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. for the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–47.
33. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1760–3.
34. Mueller C, Buettner H, Hodgson J, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412–15.
35. Omland T, Persson A, Ng L et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2913–8.
36. Bazzino O, Fuselli JJ, Perez de Arenaza D et al. Relative value of NTerminal ProBrain Natriuretic Peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk

- markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:859–66.
37. Safstrom K, Lindahl B, Swahn E. Risk stratification in unstable coronary artery disease—exercise test and troponin T from a gender perspective. FRISC-Study Group. Fragmin during InStability in Coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1791–800.
  38. Safstrom K, Nielsen NE, Bjorkholm A, et al. Unstable coronary artery disease in post-menopausal women. Identifying patients with significant coronary artery disease by basic clinical parameters and exercise test. IRIS Study Group. *Eur Heart J* 1998;19:899–907.
  39. Amanullah AM, Lindvall K. PredischARGE exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992;15:417–423.
  40. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 1993;39:71–78.
  41. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1053–1057.
  42. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801–9.
  43. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 421:277–90.
  44. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355–74.
  45. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657–71.
  46. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126–46.
  47. Davies MJ. The composition of coronary artery plaque. *N Engl J Med* 1993;69:377– 81.
  48. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326–40.
  49. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW, et al. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-209
  50. Clowes AW, Clowes MM, Fingerle J, Reidy MA. Regulation of smooth muscle cell growth in injured artery. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;14:12-15.
  51. Clemmons DR. Exposure to platelet-derived growth factor modulates the porcine aortic smooth muscle cell response to somatomedin-C. *Endocrinology*, 1985;117:77-83.

52. Bevilacqua MP, Gimbrone MA Jr. Modulation of endothelial procoagulant and fibrinolytic activities by inflammatory mediators. In: Ryan US, ed. *Endothelial Cells*, Boca Raton, FL: CRC Press;1988;107-118
53. Beasley D, Cohen RA, Levinsky NG. Interleukin 1 inhibits contraction of vascular smooth muscle. *J Clin Invest*. 1989;83:331-5.
54. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res*. 1988;62:749-56.
55. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985;71:699 – 708.
56. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262–1275.
57. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93:1354 – 1364.
58. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985;53:363–373.
59. Ge J, Chirillo F, Schwedtmann J, et al. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart*. 1999;81:621– 627.
60. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91:2844-2850.
61. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994;94:2493-2503.
62. Galis ZS, Sukhova GK, Kranzhofer R, Clark S, Libby P. Macrophage foam cells from experimental atheroma
63. Sward K, Mita M, Wilson DP, et al. The role of RhoA and Rho-associated kinase in vascular smooth muscle contraction. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5:66-72.
64. Van Nieuw Amerongen GP, van Hinsbergh VW. Cytoskeletal effects of rho-like small guanine nucleotide-binding proteins in the vascular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:300-11.
65. Marui N, Offermann MK, Swerlick R, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1993;92:1866-74.
66. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;315:1046-51.

67. Schnitzer JE. Caveolae: from basic trafficking mechanisms to targeting transcytosis for tissue-specific drug and gene delivery in vivo. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;49:265-80.
68. Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2000;1:31-9.
69. Masumoto A, Hirooka Y, Shimokawa H, et al. Possible involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertension in humans. *Hypertension.* 2001;38:1307-10.
70. Ettenson DS, Koo EW, Januzzi JL, et al. Endothelial heparan sulfate is necessary but not sufficient for control of vascular smooth muscle cell growth. *J Cell Physiol.* 2000;184:93-100
71. Hanemaaijer R, Koolwijk P, le Clercq L, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vein and microvascular endothelial cells. Effects of tumour necrosis factor alpha, interleukin 1 and phorbol ester. *Biochem J.* 1993;296:803-9.
72. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J.* 1990;11(suppl E):3-19.
73. Doherty TM, Detrano RC. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int.* 1994;54:224-230.
74. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993;91:1800-1809
75. Schmid K, McSharry WO, Pameijer CH, Binette JP. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis.* 1980;37:199-210.
76. Hirsch D, Azoury R, Sarig S, Kruth HS. Colocalization of cholesterol and hydroxyapatite in human atherosclerotic lesions. *Calcif Tissue Int.* 1993;52:94-98.
77. Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J.* 1990;266:625-636.
78. Price PA. Gla-containing proteins of bone. *Connect Tissue Res.* 1989;21:51-60.
79. Deboervanderberg MAG, Van Haarlem LJM, Vermeer C. Vitamin-K-dependent carboxylase in human vessel wall. *Thromb Res.* 1986;(S6):134.
80. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries: association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1994;94:1597-1604.
81. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1118-1126.
82. Burke AP, Taylor A, Farb A, et al. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol.* 2000;89(suppl 2):49-53.
83. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation.* 1993;87:1179-1187

84. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28–66.
85. Conti CR, Greene B, Pitt B, Griffith L, Humphries O, Brawley R, Taylor D, Bender H, Gott V, Ross RS. Coronary surgery in unstable angina pectoris. *Circulation* 1971;44(suppl II):II-154.
86. Fowler NO. "Preinfarctional" angina. A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation* 1971;44:755-8.
87. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141:190–199.
88. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004;90:1004–1009.
89. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.
90. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177–1189.
91. Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin N, Bassand JP, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes—the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003;24:1189–1194
92. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190–1201.
93. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, Peterson ED, Brindis R, Harrington RA, Christenson RH, Smith SC, Ohman EM, Gibler WB. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med* 2002;9:1146–1155.
94. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224–227.

95. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430–436.
96. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:1805–1811.
97. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction. The Worcester Heart Attack Study. *JAMA* 1986;255:2774-79.
98. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrcici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281: 707–713.
99. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;80:40–44.
100. 100.Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.
101. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;143:205–216.
102. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103:3062–3068.
103. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333–366.
104. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–366.
105. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365–372.
106. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868–874.
107. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281–291.
108. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73:418–427.
109. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, Kurita A, Nakamura H, Ambrose JA. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:287–291.

110. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986;315:983–989.
111. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349:769–771.
112. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417–424.
113. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804–808.
114. Willerson JTGP, Eidt J, Campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989;80:198-205.
115. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the ‘vulnerable’ patient. *Circulation* 2004;110:1926–1932.
116. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–1906.
117. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with ‘normal’ coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484.
118. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995;92:2058–2065.
119. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006;114:1863–1872.
120. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol* 2006;101:373–382.
121. Roberts WC, Kragel AH, Gertz SD, et al. Coronary arteries in unstable angina pectoris, acute myocardial infarction, and sudden coronary death. *Am Heart J*. 1994;127:1588 –1593.
122. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92:2157–2162.
123. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, et al. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age fifty: histopathologic comparison with “healthy” subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis*. 2001;155:499 –508.

124. Schmermund A, Denktas AE, Rumberger JA, et al. Independent and incremental value of coronary artery calcium for predicting the extent of angiographic coronary artery disease: comparison with cardiac risk factors and radionuclide perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:777–786.
125. Schmermund A, Baumgart D, Adamzik M, et al. Comparison of electron-beam computed tomography and intracoronary ultrasound in detecting calcified and non-calcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;81:141–146
126. Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary artery calcium: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: a statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1996;94:1175–1192.
127. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:326–340.
128. Schmermund A, Baumgart D, Möhlenkamp S, et al. Natural history and topographic pattern of progression of coronary calcification in symptomatic patients: an electron-beam CT study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:421–426.
129. Shemesh J, Stroh CI, Tenenbaum A, et al. Comparison of coronary calcium in stable angina pectoris and in first acute myocardial infarction utilizing double helical computerized tomography. *Am J Cardiol.* 1998;81:271–275.
130. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J.* 2002;144:1012–1017.
131. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461–469.
132. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224–227.
133. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001;358:1533-8.
134. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998;31:3-11
135. Theroux P, Valentin F. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195-206.
136. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Maffrcci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ.

- Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–713.
137. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30:133–140.
  138. Thygesen K, Alpert JS, White HD and on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:2173-2195
  139. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905–915.
  140. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999;84:379–385.
  141. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIB/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.
  142. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989;117:657–665.
  143. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5:365-73.
  144. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or non-specific electrocardiograms. ( a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989;64:1087-92.
  145. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:574–581.
  146. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice

- Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115:e356–e375.
147. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108: 275–281.
  148. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014–1021.
  149. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:437–445.
  150. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110: 3206–3212.
  151. Weber M, Kleine C, Keil E, Rau M, Berkowitsch A, Elsaesser A, Mitrovic V, Hamm C. Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol* 2006;95:270–280.
  152. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Christ M, Perruchoud AP. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1081–1087.
  153. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974–980.
  154. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:623–629.
  155. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 1991;37:695–700.
  156. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:29–34.
  157. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049–2060.

158. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110:2342–2348
159. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, et al. Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. FRISK Study Group. *Eur Heart J* 1997;18:762–70.
160. Nyman I, Larsson H, Areskog M, et al. The predictive value of silent ischemia at an exercise test before discharge after an episode of unstable coronary artery disease. RISC Study Group. *Am Heart J* 1992;123:324–31.
161. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883–1892.
162. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.
163. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693–2700.
164. Wackers FJ, Lie KI, Liem KL, et al: Potential value of thallium-201 scintigraphy as a means of selecting patients for the coronary care unit. *Br Heart J* 41:111-117, 1979
165. Okada RD, Glover D, Gaffney T, et al: Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 77:491-498, 1988
166. Bilodeau L, Theroux P, Gregoire J, et al: Technetium- 99m sestamibi tomography in patients with spontaneous chest pain: Correlations with clinical, electrocardiographic and angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 18:1684-1691, 1991
167. Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, et al: Technetium- 99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 23:1016-1022, 1994

168. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, et al: Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 30:976-982, 1997
169. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, et al: Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 31:1011- 1017, 1998
170. Varetto T, Cantalupi D, Altieri A, et al: Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 22:1804-1808, 1993
171. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, et al: Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med* 29:116-125, 1997
172. Kontos MC, Jesse RL, Anderson FP, et al: Comparison of myocardial perfusion imaging and cardiac troponin I in patients admitted to the emergency department with chest pain. *Circulation* 99:2073-2078, 1999
173. Dirksen MS, Jukema JW, Bax JJ, Lamb HJ, Boersma E, Tuinenburg JC, Geleijns J, van der Wall EE, de Roos A. Cardiac multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 2005;95:457-461.
174. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation* 2005;112:2318-23.
175. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;26:1482-7.
176. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552-7.
177. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:147-54.
178. Ropers D, Rixe J, Anders K, et al. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64- 60.6-mm collimation and 330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. *Am J Cardiol* 2006;97:343-8.
179. Schuijf JD, Pundziute G, Jukema JW, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography in the noninvasive evaluation of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;98:145-8.
180. Ehara M, Surmely JF, Kawai M, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography for detecting angiographically significant coronary artery stenosis in an unselected consecutive patient population: comparison with conventional invasive angiography. *Circ J* 2006;70:564-71.

181. Nikolaou K, Knez A, Rist C, et al. Accuracy of 64-MDCT in the diagnosis of ischemic heart disease. *Am J Roentgenol* 2006;187:111–17.
182. Dorgelo J, Willems TP, Geluk CA, et al. Multidetector computed tomography-guided treatment strategy in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a pilot study. *Eur Radiol* 2005;15:708–13.
183. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al.: A randomized controlled trial of multislice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:863-71.
184. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, van Pelt N, Cademartiri F, Vourvouri E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2007 Nov;93:1325-6.
185. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475–97.
186. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *J Am Coll Cardiol* 2007;49:378 – 402.
187. Broderick LS, Shemesh J, Wilensky RL, et al: Measurement of coronary artery calcium with dual-slice helical CT compared with coronary angiography: Evaluation of CT scoring methods, interobserver variations, and reproducibility. *AJR Am J Roentgenol* 167:439-444, 1996
188. Shemesh J, Apter S, Rozenman J, et al: Calcification of coronary arteries: Detection and quantification with doublehelix CT. *Radiology* 197:779-783, 1995
189. Shemesh J, Tenenbaum A, Fisman EZ, et al: Absence of coronary calcification on double-helical CT scans: Predictor of angiographically normal coronary arteries in elderly women? *Radiology* 199:665-668, 1996

190. Carr JJ, Crouse JR, III, Goff DC, Jr, et al: Evaluation of subsecond gated helical CT for quantification of coronary artery calcium and comparison with electron beam CT. *AJR Am J Roentgenol* 174:915-921, 2000
191. Becker CR, Jakobs TF, Aydemir S, et al: Helical and single-slice conventional CT versus electron beam CT for the quantification of coronary artery calcification. *AJR Am J Roentgenol* 174:543-547, 2000
192. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-832
193. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998; 208:807–814.
194. Yoon H, Greaser L, Mather R, et al. Coronary artery calcium: alternate methods for accurate and reproducible quantitation. *Acad Radiol* 1997; 4:666–673.
195. Ohnesorge B, Kopp AF, Fischbach R, et al. Reproducibility of coronary calcium quantification in repeat examinations with retrospectively ECG-gated multi-slice spiral CT. *Eur Radiol* (2002) 12:1532–1540
196. Hong C, Becker CR, Schoepf UJ, Ohnesorge B, Bruening R, Reiser M. Coronary artery calcium: absolute quantification in nonenhanced and contrast-enhanced multi-detector row CT studies. *Radiology* 2002; 223:474–480.
197. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:243–252.
198. Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:105–10.
199. Laudon DA, Vukov LF, Breen JF, et al. Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1999;33:15–21.
200. McLaughlin VV, Balogh T, Rich S: Utility of electron beam computed tomography to stratify patients presenting to IMAGING 257 the emergency room with chest pain. *Am J Cardiol.* 1999;84:327-328
201. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987;316:977–984.
202. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51:606.

203. Chen L, Chester MR, Crook R, et al. Differential progression of complex culprit stenoses in patients with stable and unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:597-603.
204. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction *Circulation*. 2007;116:148-304
205. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.
206. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
207. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557–2567.
208. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381.
209. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225–1228.
210. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60:18A–25A.
211. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988;260:2259–2263.
212. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199–226

213. Kaplan K, Davison R, Parker M, Przybylek J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983;51:694–698.
214. DePace NL, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med* 1982;142:1806–1809.
215. Roubin GS, Harris PJ, Eckhardt I, Hensley W, Kelly DT. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med* 1982;12:598–602.
216. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:717–722.
217. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986;57:899–906.
218. Borer JS. Therapeutic effects of I(f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res* 2006;53:440–445.
219. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drugs* 1999;58:143–157.
220. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006;113:2462–2472.
221. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775–1783.
222. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.
223. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936–1942.
224. Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, Appleby P, Godwin J, Yusuf S, Peto R. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ* 1996;313:652–659.
225. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811–815.

226. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89–96.
227. Zeymer U, Gitt A, Junger C, Koeth O, Zahn R, Wienbergen H, Gottwik M, Senges J. Clinical benefit of enoxaparin in patients with high-risk acute coronary syndromes without ST elevations in clinical practice. *Am J Cardiol* 2006;98:19–22.
228. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzylo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2183–2190.
229. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labinaz M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S. Randomized blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention. Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation* 2005;111:1390–1397.
230. MICHELANGELO OASIS 5 Steering Committee; Mehta SR, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L, Peters RJ, Bassand JP, Budaj A, Joyner C, Chrolavicus S, Fox KA. Design and rationale of the MICHELANGELO. Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005;150:1107.
231. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006;354:1464–1476.
232. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia F, Pasotti C, Rudelli G. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990;82:17–26.
233. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.

234. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78:1157-1166.
235. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:654-661.
236. Roberts WC, Kragel AH, Gertz SD, Roberts CS. Coronary arteries in unstable angina pectoris, acute myocardial infarction, and sudden coronary death. *Am Heart J*. 1994;127:1588-1593.
237. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M. Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. A review. *Circ Res*. 1983;52(suppl I):I-147-I-152.
238. Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol*. 1993;72:247-254.
239. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2000;101:850–855.
240. Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, Seibel R, Grönemeyer D, Ge J, Haude M, Rumberger J, Erbel R. Coronary artery calcium in acute coronary syndromes: a comparative study of electron-beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina. *Circulation*. 1997;96:1461-9
241. Herzog C, Britten M, Balzer JO, Mack MG, Zangos S, Ackermann H, Schaechinger V, Schaller S, Flohr T, Vogl TJ. Multidetector-row cardiac CT: diagnostic value of calcium scoring and CT coronary angiography in patients with symptomatic, but atypical, chest pain. *Eur Radiol*. 2004;14:169-77
242. Schmermund A, Bailey KR, Rumberger JA, et al. An algorithm for noninvasive identification of angiographic three-vessel and/or left main coronary artery disease in symptomatic patients on the basis of cardiac risk and electron-beam computed tomographic calcium scores. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:444 –52.
243. Guerci AD, Spadaro LA, Goodman KJ, et al. Comparison of electron beam computed tomography scanning and conventional risk factor assessment for the prediction of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:673–9.
244. Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation* 2002;105:1791– 6.

245. Shavelle DM, Budoff MJ, Lamont DH, et al. Exercise testing and electron beam computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:32– 8.
246. Kajinami K, Seki H, Takekoshi N, Mabuchi H. Noninvasive prediction of coronary atherosclerosis by quantification of coronary artery calcification using electron beam computed tomography: comparison with electrocardiographic and thallium exercise stress test results. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1209 –21.
247. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000;101:244–51.
248. Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:923–30.
249. Budoff, MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation*. 1996;93:898-904.
250. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375.