



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİğİ

ACİL SERVİSTE ST ELEVASYONU OLMAYAN
AKUT KORONER SENDROM (NSTEMİ) TANISI ALAN
HASTALARDA ANLIK SERUM KORTİZOL DÜZEYİNİN
HASTA SONLANIMINA ETKİSİ

Dr. Ali Çağatay Kaya

İSTANBUL/2025



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİğİ**

**ACİL SERVİSTE ST ELEVASYONU OLMAYAN
AKUT KORONER SENDROM (NSTEMİ) TANISI ALAN
HASTALARDA ANLIK SERUM KORTİZOL DÜZEYİNİN
HASTA SONLANIMINA ETKİSİ**

Dr. Ali Çağatay Kaya

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem Dikme

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Tezimin seçimi, tasarımı ve uygulanması sırasında yardımlarını ve yol göstericiliğini esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanım olan saygıdeğer Doç. Dr. Özlem Dikme'ye,

Tez hazırlama süreci boyunca benden desteklerini esirgemeyen ve klinikte çalıştığım süre boyunca sürekli öğreten, öğrenmem konusunda destekleyen klinik şefim saygıdeğer Doç. Dr. Özgür Dikme'ye,

Klinik tercihimde büyük rol oynayan bu güzel aileye katılmama vesile olan çok değerli dostum İbrahim Ertürk, kıdemlim ve aynı zamanda en sevdiğim dostlarım olan Özge Doğan, Emine Şeyda Atmaca ve Canan Sertçelik Yıldırım başta olmak üzere beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, beni yetiştiren uzmanlarıma,

Vaka toplama sürecinde gönülden bana yardım eden başta Yusuf Çetin başta olmak üzere tüm acil servis hemşiresi ve görevli personeline,

Her zaman koşulsuz sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiğim, sahip olmaktan gurur duyduğum, bugünlerime vesile olan annem, babam ve canım kardeşlerime,

Her anımda yanımda olan, birlikte büyüdüğümüz için çok şanslı hissettiğim çok değerli dostlarım, kardeşlerim, Dr. Ömer Kepir ve Dt. Bilgin Ergen'e

Beni hiç yalnız bırakmayan, sonsuz sevgisini her zaman yanımda hissettiğim, düştüğümde elimden tutan, sorunlarımı benden daha iyi anlayıp çözen ve bana her zaman destek veren, hayatımı anlamlandıran en yakın arkadaşım ve çok sevgili eşim Dr. Dilek Demir Kaya ve aramıza katılmasını sabırsızlıkla beklediğim, babalık duygusunu tatmama vesile olan ilk göz ağrım biricik kızıma;

Sonsuz Teşekkürler,

Ali Çağatay Kaya

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR | i |
| KISALTMALAR | iv |
| TABLO LİSTESİ | vi |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | vii |
| ÖZET..... | viii |
| ABSTRACT | x |
| | |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 1.1. GİRİŞ | 1 |
| 1.2. AMAÇ | 3 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| 2.1. AKUT KORONER SENDROM TANIMI..... | 4 |
| 2.1.1. Evrensel Akut Miyokardiyal Enfarktüs Tanımı | 5 |
| 2.1.1.1. Tip 1 Miyokardiyal Enfarktüs | 5 |
| 2.1.1.2. Tip 2 Miyokardiyal Enfarktüs | 5 |
| 2.1.1.3. Tip 3-4-5 Miyokardiyal Enfarktüs | 5 |
| 2.1.2. Unstabil Anjina Pektoris | 6 |
| 2.2. AKUT KORONER SENDROM EPİDEMİYOLOJİSİ | 6 |
| 2.3. AKUT KORONER SENDROM TANISI | 6 |
| 2.3.1. Elektrokardiyogram (EKG)..... | 6 |
| 2.3.2. Laboratuvar Testleri..... | 7 |
| 2.3.2.1. Biyo-belirteçler: Yüksek Sensitif Kardiyak Troponin | 7 |
| 2.3.2.2. Merkezi Laboratuvar ve Hasta Başlı Testleri | 8 |
| 2.3.2.3. Diğer Biyobelirteçler | 9 |
| 2.3.3. Kabul Etme ve Hızlı Dışlama Algoritmaları | 10 |
| 2.3.4. Gözlem..... | 12 |
| 2.3.5. İnvaziv Olmayan Görüntüleme | 12 |
| 2.3.5.1. Fonksiyonel Değerlendirme..... | 12 |
| 2.3.5.2. Anatomik Değerlendirme | 13 |
| 2.4. AKUT SENDROM AYIRICI TANISI..... | 13 |
| 2.5. AKUT KORONER SENDROMDA RİSK DEĞERLENDİRME | 14 |
| 2.6. AKUT KORONER SENDROM FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ | 15 |

| | | |
|------|--|----------------------------------|
| 2.7. | AKUT KORONER SENDROMDA İNVAZİV TEDAVİ | 17 |
| 2.8. | TIKAYICI OLMAYAN KORONER OKLÜZYONLU AMI..... | 19 |
| 2.9. | KORONER ARTER HASTALIĞI VE SERUM KORTİZOLÜ..... | 22 |
| 3. | GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 23 |
| 4. | BULGULAR..... | 26 |
| 5. | TARTIŞMA | 38 |
| 6. | SONUÇ..... | 41 |
| 7. | KAYNAKLAR | 42 |
| 8. | ÖZGEÇMİŞ..... | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| 9. | EKLER..... | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| 9.1. | Ek-1 Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu..... | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| 9.2. | Ek-2 Olgu Rapor Formu | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|--|
| AF | Atriyal Fibrilasyon |
| AHA | Amerikan Kalp Cemiyeti |
| AKS | Akut Koroner Sendrom |
| AMI | Akut Miyokardiyal İnfarktüs |
| BNP | B tipi Natriüretik Peptid |
| CABG | Koroner Arter Bypass Greftleme |
| CCTA | Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi |
| CK | Kreatin Kinaz |
| CK-MB | Kreatin Kinaz Miyokard Bandı İzoenzimi |
| DAPT | Çift Antiplatelet Tedavi |
| DM | Diyabetes Mellitus |
| ESC | Avrupa Kardiyoloji Derneği |
| EKG | Elektrokardiyogram |
| Hs-cTn | Yüksek Sensitif Kardiyak Troponin |
| HT | Hipertansiyon |
| KAG | Koroner Anjiyografi |
| KAH | Koroner Arter Hastalığı |
| LBBB | Sol Dal Bloğu |
| LMWH | Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin |
| MINOCA | Tıkaçıcı Olmayan Koroner Arterli Miyokard Enfarktüsü |
| MR | Manyetik Rezonans |
| NOMI | Koroner Arter Oklüzyonu Olmaksızın Akut Miyokardiyal İnfarktüs |
| NPD | Negatif Prediktif Değer |
| NSTEMI | ST Segment Yükselmesiz Akut Koroner Sendrom |
| OMI | Koroner Arter Oklüzyonlu Akut Miyokardiyal İnfarktüs |
| PKG | Perkütan Koroner Girişim |
| PPD | Pozitif Prediktif Değer |
| RBBB | Sağ Dal Bloğu |
| STEMI | ST Segment Yükselmeli Akut Koroner Sendrom |
| SBÜ | Sağlık Bilimleri Üniversitesi |
| SKB | Sistolik Kan Basıncı |

| | |
|-------------|--------------------------------------|
| SUAM | Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi |
| TIMI | Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz |
| UAP | Unstabil Anjina Pektoris |
| UFH | Unfraksiyone Heparin |



TABLO LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Çok erken (<2 saat) invaziv strateji için NSTEMI risk sınıflaması. | 18 |
| Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların kategorik özellikleri ve dağılımları. | 29 |
| Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların numerik verileri ve dağılımları. | 30 |
| Tablo 4. Hastaların mortalite durumu ile kategorik özelliklerinin karşılaştırılması. | 33 |
| Tablo 5. Hastaların mortalite durumu ile numerik özelliklerinin karşılaştırılması. .. | 34 |
| Tablo 6. Hastaların OMI/NOMI durumu ile kategorik özelliklerinin karşılaştırılması. | 36 |
| Tablo 7. Hastaların OMI/NOMI durumu ile numerik özelliklerinin karşılaştırılması. | 37 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Çalışma akış şeması..... | 27 |
| Şekil 2. Hastaların mortalite durumu ile kategorik özelliklerinin karşılaştırılması.. | 31 |
| Şekil 3. Hastaların mortalite durumuna göre numerik özelliklerinin karşılaştırılması. | 32 |
| Şekil 4. Hastaların OMI/NOMI ayrımı ile kategorik özelliklerinin karşılaştırılması. | 35 |
| Şekil 5. Hastaların OMI/NOMI ayrımı ile numerik özelliklerinin karşılaştırılması.. | 35 |



ÖZET

Amaç: Bu tez çalışmasında acil servise herhangi bir zaman diliminde başvuran ve NSTEMI tanısı alan hastalarda acil servis başvuru anında alınan anlık serum kortizol düzeyinin hastaların sonlanımı ile olan ilişkisini ve OMI ve NOMI ayrımı ile ilişkisini ortaya koymak amaçlandı.

Gereçler ve yöntem: Prospektif, kesitsel ve gözlemsel çalışma olarak, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisinde 1 Haziran 2024 ile 30 Kasım 2024 tarihleri arasındaki altı aylık dönemde acil serviste NSTEMI tanısı alan hastalar üzerinde yürütüldü. Çalışmadan dışlama kriterleri olarak, 18 Yaşından küçük hastalar, gebe hastalar, travma hastaları, Hs-cTnI yüksekliği AKS dışı sebeplerle gelişen hastalar, KAG yapılması planlanmayan hastalar, acil servise başvuru anında acil müdahale ihtiyacı bulunan hastalar (kardiyak arrest, solunum arresti, şok, acil operasyon/kateterizasyon ihtiyacı), hastanın çalışmaya katılmaya onam vermemesi olarak belirlendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, acil servis başvurusundaki şikayeti (göğüs ağrısı ve eşlik eden ek semptomları), yaşamsal bulguları (kan basıncı ve kalp hızı), tetkik sonuçları (Glikoz, Üre, Kreatinin, AST, LDH, Hs-cTnI (0. ve 2. saat düzeyleri), anlık serum kortizol düzeyi), EKG sonucu, komorbid hastalıkları, sigara kullanım durumu, GRACE skoru, mortalite durumu (ölüm var/yok) ve KAG sonucu (darlık yüzdesi ve TIMI akım sonucu) incelendi ve mortalite ve OMI/NOMI alt gruplarına yönelik değişkenlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastalar TIMI akımına göre ayrıldığında OMI grubu 125 (%83,3) ve NOMI grubu 25 (%16,7) hastadan oluştu. Mortalite 8 (%5,3) hastada gelişti. Hastaların 107'si (%71,3) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $59,9 \pm 11,8$ yıl saptandı (aralık 32-93). Mortalite olan grupta kadın hasta oranı, komorbid olarak HT varlığı sağ kalan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Sağ kalan grupta ise Killip Sınıflamasına göre kalp yetmezliği olmaması mortalite olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Mortalite olan grupta hastaların NLR, üre değerleri ve GRACE skoru sağ kalan gruptan anlamlı olarak daha yüksek iken, lenfosit değeri anlamlı olarak daha düşüktü. NOMI grubunda kadın hasta oranı OMI grubundan anlamlı olarak daha yüksek idi. NOMI grubunda kreatinin değerleri ve darlık yüzdesi OMI grubundan anlamlı olarak daha düşüktü.

Sonuç: Acil servis başvurusunda alınan anlık kortizol düzeyinin NSTEMI hastalarında mortaliteyi ön görmediğini OMI/NOMI ayrımında ayırım yapabilir bir etki düzeyine sahip olmadığı bulundu. Kadın cinsiyetin, komorbid hastalık olarak HT varlığının, laboratuvar tetkiklerinden ise lenfopeni, üremi ve NLR yüksekliğinin mortalite için risk faktörü olduğu, Killip sınıflamasına göre kalp yetmezliği olmamasının ise sağ kalımı ön görebileceği bulundu. OMI/NOMI ayrımında ise sadece kadın cinsiyetin NOMI ile ilişkili olduğu ortaya koyuldu. Rutin olarak elde edilen hematolojik kan indeksleri, NSTEMI hastalarında mortalite öngörüsü için klinik uygulamada potansiyel faydaya sahiptir.

Anahtar kelimeler: Acil servis, NSTEMI, OMI, NOMI, kortizol.

ABSTRACT

Objective: The aim of this thesis is to investigate the relationship between the immediate serum cortisol levels measured at the time of admission to the emergency department in patients diagnosed with NSTEMI and their clinical outcomes, as well as the association with the differentiation between OMI and NOMI.

Materials and methods: This prospective, cross-sectional, and observational study was conducted in the emergency department of Istanbul Training and Research Hospital over a six-month period from June 1, 2024, to November 30, 2024, involving patients diagnosed with NSTEMI. Exclusion criteria for the study included; patients under the age of 18, pregnant patients, trauma patients, patients with elevated Hs-cTnI levels due to non-acute coronary syndrome (ACS) causes, patients for whom coronary angiography (CAG) was not planned, patients requiring immediate intervention at the time of emergency department admission (e.g., cardiac arrest, respiratory arrest, shock, or urgent operation/catheterization), patients who did not consent to participate in the study. The following variables were analyzed: age, gender, presenting complaints at emergency department admission (chest pain and accompanying symptoms), vital signs (blood pressure and heart rate), laboratory results (glucose, urea, creatinine, AST, LDH, Hs-cTnI levels at 0 and 2 hours, and immediate serum cortisol levels), ECG findings, comorbidities, smoking status, GRACE score, mortality status (presence or absence of death), and CAG findings (degree of stenosis and TIMI flow result). These variables were compared with outcomes related to mortality and the OMI/NOMI subgroups.

Results: When patients were classified according to TIMI flow, the OMI group consisted of 125 patients (83.3%), and the NOMI group included 25 patients (16.7%). Mortality occurred in 8 patients (5.3%). Of the patients, 107 (71.3%) were male. The mean age of the patients was 59.9 ± 11.8 years (range: 32–93). In the mortality group: The proportion of female patients and the presence of hypertension (HT) as a comorbidity were significantly higher compared to the survivor group. In the survivor group, the absence of heart failure according to the Killip Classification was significantly higher compared to the mortality group. The NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio), urea levels, and GRACE score were significantly higher in the mortality group, while lymphocyte levels were significantly lower compared to the

survivor group. In the NOMI group: The proportion of female patients was significantly higher than in the OMI group. Creatinine levels and the degree of stenosis were significantly lower in the NOMI group compared to the OMI group.

Conclusion: It was found that the immediate cortisol levels measured at emergency department admission did not predict mortality in NSTEMI patients and did not have a discriminative effect in the differentiation between OMI and NOMI. Female gender, the presence of hypertension as a comorbidity, and laboratory findings such as lymphopenia, uremia, and elevated NLR were identified as risk factors for mortality. In contrast, the absence of heart failure according to the Killip classification was associated with better survival.

In the differentiation between OMI and NOMI, only female gender was found to be associated with NOMI. Routine hematological blood indices were determined to have potential clinical utility in predicting mortality in NSTEMI patients.

Key words: Emergency Department, NSTEMI, OMI, NOMI, Cortisol

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Akut koroner sendrom (AKS) için bilinen başlıca semptom, ağrı, basınç hissi, gerginlik ve yanma olarak tariflenen göğüs ağrısıdır. Hastalarda ek semptom olarak dispne, epigastrik ve sol kol ağrısı olabilir (1). Akut miyokardiyal infarktüs (AMI), akut iskemi uyumlu klinik ile birlikte olan kardiyomiyosit nekrozu olarak tanımlanır. AMI tanısı için bir kriter kombinasyonu gereklidir. Bir kardiyak biyobelirteçte, tercihen yüksek duyarlı kardiyak troponin (Hs-cTn) T veya I'nın üst referans limitinin 99. persantil değerinde artış ve/veya azalma olması ve miyokard iskemi belirtileri veya yeni iskemik EKG değişiklikleri ya da EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişimi veya iskemik etiyoloji ile uyumlu canlı miyokardın ya da yeni bölgesel duvar hareket anomalisinin görüntüleme kanıtı veya koroner anjiyografide (KAG) veya otopside tespit edilen koroner trombus bulgularından en az birinin olmasıdır (1).

Elektrokardiyograma (EKG) göre AKS hastaları iki gruba ayrılır. Akut göğüs ağrısı (>20 dk) ve kalıcı ST-segment yükselmesi olan hastalar ST-segment yükselmeli AKS (STEMI) olarak adlandırılır ve akut total veya subtotal koroner tıkanıklığına sahiptir. Tedavinin temel dayanağı, perkütan koroner girişim (PKG) veya zamanında sağlanamıyorsa fibrinolitik tedavi ile reperfüzyondur. Akut göğüs rahatsızlığı olan ancak kalıcı ST segment yükselmesi olmayan hastalar ise ST segment yükselmesiz AKS (NSTEMI) olarak sınıflanırlar. EKG değişiklikleri, geçici ST segment yükselmesi, kalıcı veya geçici ST segment depresyonu, T dalgası inversiyonunu, düz T dalgası olabilir ya da tamamıyla normal EKG'ye sahip olabilir (1).

NSTEMI'de miyokard düzeyindeki patoloji, Hs-cTn salınması ile ölçülebilen kardiyomiyosit nekrozu veya hücre hasarı olmaksızın gerçekleşen miyokardiyal iskemidir. NSTEMI'de KAG tekniği diğer koroner arter hastalığı (KAH) yaklaşım ve revaskülarizasyon tekniklerinden aslında farklılık göstermez. NSTEMI teşhisi koyulan hastalara 24 saat içinde erken bir invaziv strateji önerilmektedir. Aynı zamanda devam eden iskemiye düşündüren dinamik veya yeni ST/T segment değişiklikleri, geçici ST segment yükselmesi ve GRACE risk skoru >140 olan hasta grupları da ilk 24 saat içerisinde KAG ihtiyacı olan gruplar arasında yer almalıdır (1).

Koroner oklüzyonu olmaksızın AMI varlığı (NOMI), KAG'de oklüzyon saptanmayan hastalar için ortaya koyulan yeni bir tanımlamadır. Oklüzyon saptanan AMI (OMI) olan hastalara nazaran, NOMI tanısı alan NSTEMI hastaları genelde daha genç ve çoğunlukla kadın olmakla birlikte, daha az oranda Diyabetes Mellitus (DM) varlığı, Hipertansiyon (HT) varlığı ve dislipidemik olduğu literatürde belirtilmektedir. Bu durum, aterosklerotik olmayan etyolojilerin (psikososyal, insülin direnci, inflamasyon gibi) varlığını düşündürmektedir. Tıkaçıcı KAH'ı olan hastalara göre prognozları daha iyi olsa da benzer yaş ve cinsiyetteki diğer sağlıklı kişilere göre sağkalım oranları daha düşüktür. Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) NOMI tanımı için evrensel AMI tanımına ek olarak yapılan KAG'de normal koroner arter (stenoz yok) ya da lümeninde hafif düzensizlik (stenoz < %30) ya da ılımlı koroner aterosklerotik lezyonlar (stenoz %30-50) saptanması olarak belirlemiştir (2).

Adrenal bez kaynaklı kortizol hormonu ve glukokortikoidler, stres koşullarında homeostazın sürdürülmesinde önemlidirler. İnflamasyon, metabolizma ve kardiyovasküler sağlıkla ilgili çeşitli etkiler gösterirler. Literatürde eksojen veya endojen kortizol fazlalığının neden olduğu Cushing Sendromu hastalarında kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskinin artmış olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (3). Genel popülasyon üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve Mendelian randomizasyon çalışmalarından elde edilen kanıtlarda sabah kortizol düzeylerinin kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (3). Patofizyolojik açıdan, glukokortikoidler, kardiyovasküler sağlıkla ilgili süreçlerin modülatörleridir, ortama ve stres uyarınının doğasına bağlı olarak, yararlı olduğu kadar zararlı etkiler de gösterebilirler. Epidemiyolojik çalışmalar herhangi bir sebeple hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen aktivasyonunun yüksek kortizol düzeyleriyle sonuçlanmasının hastalığın ciddiyetini yansıtabileceğini, neden-sonuç ilişkisini çözenin zor olacağını bildirmektedirler. Glukokortikoidlerin inflamasyonu, kardiyovasküler risk faktörlerini ve kardiyovasküler sistemi modüle etmedeki rolü göz önüne alındığında, kortizolün teşhis ve tedavi yaklaşımları için umut verici hedefleri temsil ettiği unutulmamalıdır.

1.2. AMAÇ

Bu tez çalışmasında birincil amaç acil servise herhangi bir zaman diliminde başvuran ve NSTEMI tanısı alan hastalarda acil servis başvuru anında alınan anlık serum kortizol düzeyinin hastaların sonlanımı ile olan ilişkisini ortaya koymak idi. İkincil amaç ise acil servise herhangi bir zaman diliminde başvuran ve NSTEMI tanısı alan hastalar OMI ve NOMI olarak alt gruba ayrıldıklarında acil servis başvuru anında alınan anlık serum kortizol düzeyinin hastaların sonlanımı ile olan ilişkisini etkileyen faktörleri araştırmak idi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT KORONER SENDROM TANIMI

AKS klinik prezantasyonu geniş bir yelpazeye sahiptir. Devam eden iskemiden veya şiddetli mitral yetmezlik gibi mekanik komplikasyonlara bağlı kardiyojenik şok ile meydana gelen kardiyak arrest, elektriksel veya hemodinamik instabiliteden, başvuru anında ağrısız durumda olan hastalara kadar değişiklik gösterebilir. AKS şüphesi olan hastalarda tanı ve tedavi sürecini başlatan öncelikli semptom; ağrı, baskı, sıkışma ve yanma olarak tanımlanan akut göğüs rahatsızlığıdır. Göğüs ağrısı eşdeğeri semptomlar arasında dispne, epigastrik ağrı ve sol kolda ağrıyı içerebilir. EKG temelinde, iki hasta grubunun ayrılması gerekmektedir (4).

Akut göğüs ağrısı ve kalıcı (>20 dakika) ST-segment yükselmesi olan hastalar ST segment yükselmeli AKS olarak adlandırılır ve genellikle akut tam veya kısmi koroner oklüzyonu yansıtır. Çoğu hasta nihayetinde STEMI geliştirecektir. Bu hastalarda tedavinin temel yaklaşımı, PKG veya fibrinolitik tedavi ile acil reperfüzyondur. Akut göğüs rahatsızlığı olan ancak kalıcı ST-segment elevasyonu olmayan hastalar NSTEMI olarak adlandırılır. Bu hastaların EKG'lerinde geçici ST-segment elevasyonu, kalıcı ya da geçici ST-segment depresyonu, T dalgası inversiyonu, düz T dalgaları veya T dalgalarının psödonormalizasyonu gibi değişiklikler görülebilir ya da EKG normal olabilir.

Miyokard seviyesindeki patolojik karşılık, kardiyomiyosit nekrozudur. NSTEMI veya daha az sıklıkla, hücre hasarı olmaksızın miyokard iskemisidir (unstabil angina). Küçük bir hasta grubu, tekrarlayan veya devam eden göğüs ağrısı, 12 derivasyonlu EKG'de belirgin ST-segment depresyonu, kalp yetmezliği ve hemodinamik veya elektriksel instabilite gibi bir veya daha fazla belirti ile devam eden miyokard iskemisi ile başvurabilir. Tehlike altındaki miyokard miktarı ve kardiyojenik şok veya malign ventriküler aritmiler geliştirme riski nedeniyle, acil KAG ve uygun olduğu durumlarda revaskülarizasyon gereklidir (4).

2.1.1. Evrensel Akut Miyokardiyal Enfarktüs Tanımı

AMI iskemi semptomları varlığındaki kardiyomiyosit nekrozunu tanımlar. AMI tanısı koymak için bir dizi kriter gereklidir. Bunlar arasında Hs-cTn T veya I düzeylerinde artış ve/veya azalmanın saptanması ve/veya bu belirtecin en az bir değerinin üst referans sınırının 99. yüzdelik değerinin üzerinde olmasına ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az birisi eşlik etmelidir (4): Miyokardiyal iskemi semptomları, yeni iskemik EKG değişiklikleri, EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişimi, iskemik etyoloji ile uyumlu, canlı miyokard kaybının veya yeni gelişen bölgesel duvar hareket kusurunun görüntüleme bulguları olması ya da anjiyografi veya otopside tespit edilen intrakoronar trombüs saptanması.

2.1.1.1. Tip 1 Miyokardiyal Enfarktüs

Tip 1 miyokard enfarktüsü, aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyon, fissür veya erozyon ile karakterizedir ve bunun sonucunda bir veya daha fazla koroner arterde intraluminal trombüs oluşur. Bu durum miyokardiyal kan akışının azalmasına ve/veya distal embolizasyona ve sonrasında miyokardiyal nekroza yol açar. Hastaların altta yatan ciddi bir KAH olabilir. Ancak bazı durumlarda hastaların yaklaşık %5-10'u kadarı ve özellikle kadınlarda obstüktif olmayan koroner ateroskleroz veya anjiyografik olarak KAH kanıtı saptanmaz (5).

2.1.1.2. Tip 2 Miyokardiyal Enfarktüs

Tip 2 miyokard enfarktüsü, koroner arterlerdeki plak instabilitesinden başka bir durumun miyokardiyal hücrelerdeki oksijen arz ve talebinde dengesizlik oluşturması nedeniyle ortaya çıkar. Sebep olan mekanizmalar arasında hipotansiyon, HT, taşiaritmiler, bradiaritmiler, anemi, hipoksemi, koroner arter spazmı, koroner arter diseksiyonu koroner mikrovasküler disfonksiyon ve koroner emboliler bulunur (6).

2.1.1.3. Tip 3-4-5 Miyokardiyal Enfarktüs

Tip 3 AMI biyobelirteçlerin bulunmadığı durumlarda ölüme yol açan AMI, Tip 4 ve 5 AMI ise sırasıyla PKG ve koroner arter bypass grefti (CABG) ilişkilidir.

2.1.2. Unstabil Anjina Pektoris

Unstabil anjina pektoris (UAP) akut miyokardiyal hasar/nekroz olmaksızın istirahat halinde veya minimal efor sırasında meydana gelen miyokard iskemisi olarak tanımlanır. Acil serviste NSTEMI şüphesi ile başvuran rastgele hastalarda standart troponin yerine Hs-cTn kullanılmaya başlanması, AMI tespitinde %4 mutlak ve %20 göreceli bir artışa, buna karşılık UAP tanısında azalmaya yol açmıştır.

2.2. AKUT KORONER SENDROM EPİDEMİYOLOJİSİ

NSTEMI hastalarının oranı AMI ile ilgili çalışmalarda 1995 yılında üçte bir iken, 2015 yılında bu sayı yarından fazlasına yükselmiştir. Bu artış büyük ölçüde NSTEMI'nin tanımındaki iyileştirmeden kaynaklanmaktadır. STEMI'nin aksine NSTEMI hastalarının yaş ve sigara içme alışkanlıkları ile ilgili önemli bir değişiklik gözlemlenmezken, DM, HT ve obezite oranlarında büyük artış görülmüştür. Erken KAG kullanım oranı (hastaneye yatış sonrası ilk 72 saat içinde) 1995'te %9 dan 2015 yılında %60'a çıkmıştır. İlk yatışta PKG yapılma oranı ise %12,5'ten %67'ye yükselmiştir. Bu değişimler sonrası 6 aylık mortalite %17,2'den %6,3'e gerilemiştir.

2.3. AKUT KORONER SENDROM TANISI

2.3.1. Elektrokardiyogram (EKG)

AKS hastalarının değerlendirilmesinde 12 derivasyonlu EKG birinci basamak tanı aracıdır. Acil servis hastalarında EKG'nin ilk 10 dakika içinde veya ideali hastane öncesinde hastaya ilk temas anında yapılması ve hızlıca yetkin bir doktor tarafından yorumlanması önerilir (6). NSTEMI hastalarının %30 kadarında EKG normal olabilirken karakteristik anormallikler arasında ST depresyonu, geçici ST elevasyonu ve T dalga değişiklikleri bulunur (7). Standart derivasyonlar kesin sonuç vermediğinde, hastada devam eden iskemiye düşündürülen belirti ve semptomlar mevcut ise ek derivasyonların kaydedilmesi önerilir. Sol sirkumfleks arter oklüzyonu V7-V9'da veya sağ ventriküler AMI V3R ve V4R'de tespit edilebilir. Şüpheli belirti ve semptomları olan hastalarda kalıcı ST segment elevasyonu saptanması STEMI'yi işaret eder ve bu durumda hızlıca reperfüzyon yapılması gerekmektedir (6).

Sol dal bloğunun (LBBB) eşlik ettiği ve myokardiyal iskemi açısından yüksek klinik şüphe duyulan hastalar, LBBB'nin daha önce biliniyor olup olmadığına bakılmaksızın STEMI hastalarına benzer şekilde yönetilmelidir. Bunun yanında hemodinamik olarak stabil ve göğüs ağrısı ile başvuran LBBB hastaları ise, LBBB'si olmayan hastalara kıyasla sadece biraz daha fazla AMI riski taşırlar. Bu nedenle başvuru anındaki Hs-cTn T/I ölçümünün sonucu acil KAG kararına entegre edilmelidir.

Sağ dal bloğu (RBBB) olan hastalarda ST elevasyonu STEMI'yi işaret ederken, I, aVL ve V5-6 derivasyonlarında ST segment depresyonu NSTEMI'yi işaret eder. Ventriküler pace atımları olan hastalarda ise EKG, genellikle NSTEMI tanısı için yardımcı değildir. Bu nedenle dijital EKG verilerini kullanan yeni EKG algoritmaları geliştirilmektedir (8). Acil servise veya göğüs ağrısı ünitelerine akut göğüs ağrısı ve LBBB ile başvuran hastaların %50'sinden fazlası AMI dışında bir tanı alır. Aynı şekilde göğüs ağrısı ve RBBB ile başvuran hastalarında %50'sinden fazlası AMI dışında bir tanı alacaktır. Bu hastalarda başvuru anındaki Hs-cTn T/I ölçümünün sonucu beklenmelidir.

Dördüncü evrensel AMI tanımlaması, AMI'yi V2 ve V3 dışındaki iki ardışık derivasyonda 1 mm, V2 ve V3'te yaş ve cinsiyete göre kadınlarda $\geq 1,5$ mm, 40 yaşının altındaki erkeklerde $\geq 2,5$ mm ve 40 yaş ve üzerindeki erkeklerde ≥ 2 mm ST-yükselmesi var ise STEMI ve yok ise NSTEMI şeklinde tanımlamaktadır.

2.3.2. Laboratuvar Testleri

2.3.2.1. Biyo-belirteçler: Yüksek Sensitif Kardiyak Troponin

Kardiyak biyo-belirteçler; klinik değerlendirme ve 12 derivasyonlu EKG'nin yanında NSTEMI hastalarının tanısı, risk sınıflaması ve tedavisinde kullanılır. Şüpheli NSTEMI hastalarda tercihen Hs-cTn olmak üzere kardiyak biyobelirteçlerin ölçümü zorunludur. Kardiyak troponinler; kreatin kinaz (CK), miyokard bandı izoenzimi (CK-MB) ve miyoglobine kıyasla kardiyomiyosit hasarını daha hassas ve özgül olarak gösterirler. Eğer klinik iskemi ile uyumluysa sağlıklı bireylerin %99'luk yüzdeler diliminin üzerinde dinamik bir Hs-cTn artışı AMI'yi gösterir.

AMI olan hastalarda Hs-cTn seviyeleri hızla yükselir. Çok merkezli çalışmalardan elde edilen veriler, Hs-cTn'nin başvuru sırasında AMI'nin tanınmasını doğruluğunu özellikle göğüs ağrısının erken başlangıcında, geleneksel analizlere kıyasla artırdığını ve AMI'yi daha hızlı 'dışlama' ya da 'kabul etme' imkanı sağladığını tutarlı bir şekilde göstermiştir. Hs-cTnT ve Hs-cTnI AMI'nin erken tanısında benzer tanınma doğruluk sağlamaktadır (9-10).

Hs-cTn değerlerini AMI varlığından ve yokluğundan bağımsız olarak etkileyen dört klinik değişken vardır. (1) Yaş, (2) Böbrek fonksiyon bozukluğu, (3) Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren geçen süre, (4) Cinsiyet. Yaşın (çok genç ve çok yaşlı sağlıklı bireyler arasındaki konsantrasyon farkları %300'e kadar) böbrek fonksiyon bozukluğunun (çok yüksek ve çok düşük eGFR ye sahip popülasyon arasındaki konsantrasyon farkı %300'e kadar) ve göğüs ağrısı başlangıcının (<%300) etkisi büyüktür ancak cinsiyetin etkisi (%40) daha azdır. Bu dört değişkenin etkisini dahil etmeye imkan sağlayacak gelişmeler sağlanana kadar standart olarak tek tip kesim değerleri kullanımına devam edilmelidir.

2.3.2.2. Merkezi Laboratuvar ve Hasta Baş Testleri

Merkezi laboratuvarlarda otomatik platformlarda gerçekleştirilen Hs-cTn testlerinin büyük çoğunluğu hassas (sağlıklı bireylerin %20-50'sinde tanınmasını tespit edilmesine olanak sağlayabilen) veya yüksek hassasiyetli (sağlıklı bireylerin %50-95'inde tanınmasını tespit edilmesine olanak sağlayabilen) testlerdir. Yüksek hassasiyetli testler, aynı düşük maliyetle daha yüksek tanı doğruluğu sağladıkları için daha düşük hassasiyetli olanlara tercih edilir (11). Günümüzde kullanılan hasta baş testlerinin çoğunluğu hassas veya yüksek hassasiyetli testler olarak kabul edilmez. Hasta baş testlerinin daha kısa sürede sonuçlanması avantajının yanında, daha düşük hassasiyet, daha düşük tanınma doğruluk ve daha düşük negatif prediktif değer (NPD) gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Bu teknikler geliştikçe hasta baş testler daha kullanılabilir hale geleceğinden bu testlerin yeniden değerlendirilmesi önemlidir. AMI'dan başka birçok kardiyak patoloji kardiyomyosit hasarı ve dolayısıyla Hs-cTn artışına sebep olabilir. Sebepler arasında en sık taşikardi, kalp yetmezliği, HT aciller, miyokardit, Takotsubo sendromu ve kapak hastalıkları gibi durumlar vardır.

Özellikle böbrek fonksiyonu bozulmuş yaşlı hastalarda Hs-cTn artışları bozulmuş klirensle bağlanarak zararsız olarak değerlendirilmemelidir. Çünkü bu hasta gruplarında troponin yükselmesinin en önemli sebeplerinden birisi kronik koroner sendromlar ve HT kalp hastalıklarıdır. Göğüs ağrısının eşlik ettiği ve yaşamı tehdit edici özellikte olan aort diseksiyonu ve pulmoner emboli de Hs-cTn artışına sebep olabilir ve ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmalıdır (12).

2.3.2.3. Diğer Biyobelirteçler

NSTEMI tanısı için değerlendirilen birçok biyobelirteç arasında yalnızca CK-MB, miyozin bağlayıcı protein C ve copeptin, Hs-cTn T/I ile kullanıldığında belirli klinik durumlarda anlamlı olabilir. Hs-cTn'e kıyasla CK-MB, AMI sonrası daha hızlı bir düşüş gösterir ve miyokard hasarının zamanlaması ve erken yeniden enfarktüsün tespiti için ek fayda sağlayabilir. Fakat enfarktüsün erken dönemde yeniden en iyi nasıl teşhis edileceği hakkında çok az bilgi mevcuttur. Ayrıntılı bir değerlendirme için göğüs ağrısının özellikleri 12 derivasyonlu EKG ye ek olarak Hs-cTn T/I ve CK/CK-MB ölçümünün yapılması önerilmektedir. Miyozin bağlayıcı protein C kardiyak troponinden daha bol bulunur ve bu nedenle troponine alternatif olarak veya birlikte kullanılabilir. Copeptin vazopressin prohormonunun C-terminal kısmı olup AMI dahil birçok durumda endojen stres düzeyini belirlemede kullanılabilir. Endojen stres düzeyinin AMI başlangıcında çoğu hastada yüksek olduğu göz önüne alındığında copeptinin Hs-cTn testlerine ek faydası oldukça fazladır. Bu nedenle Hs-cTn testlerinin bulunmadığı durumlarda AMI'yi erken dışlamak için ek biyobelirteç olarak copeptin rutin kullanımda düşünülebilir. Ancak Hs-cTn tabanlı tanı protokollerinin kullanan kurumlar için copeptin kullanımının ek değeri yoktur. Diğer yaygın olarak kullanılan laboratuvar tetkiklerinden olan glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), glukoz ve B tipi natriüretik peptid (BNP) ek prognostik bilgi sağlar ve bu nedenle risk sınıflamasında yardımcı olabilir. D- Dimer testi düşük veya orta klinik olasılığı olan ayakta veya acil servis hastalarında veya pulmoner emboli olasılığı düşük olanlarda gereksiz görüntüleme ihtiyacı ve radyasyon maruziyetini azaltmak için önerilmektedir. Pulmoner emboliden şüphelenilen durumlarda ise D-Dimer önemli bir tanı aracıdır (13).

2.3.3. Kabul Etme ve Hızlı Dışlama Algoritmaları

AMI tespitinde daha yüksek hassasiyet ve tanısal doğruluk sağladığı için Hs-cTn testleri ikinci Hs-cTn ölçümüne kadar olan zaman aralığını kısaltabilir. Bu durum tanıların gecikmesini önleyerek acil serviste kalış süresini kısaltır ve maliyetlerin azalmasına fayda sağlar. 0-1 saat algoritmasının en iyi birinci seçenek ve 0-2 saat algoritmasının ise en iyi ikinci seçenek olarak kullanılması önerilmektedir.

Algoritmalar mevcut tüm Hs-cTn testleri için yapılmış büyük çok merkezli tanısal çalışmalar ile doğrulanmıştır. Dışlama için optimal değerler minimum %99 duyarlılık ve NPD sağlamak amacıyla seçilmişlerdir ve büyük kohort çalışmaları ile doğrulanmıştır (14). Alternatif olarak önceki Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 0-3 saat algoritması göz önünde bulundurulmasını önermektedir. Ancak yapılan üç büyük çalışmada ESC 0-3 saat algoritmasının 0-1 saat algoritmasına kıyasla etkinlik ve güvenlik dengesini daha az sağladığı gösterilmiştir (15).

0-1 saat ve 0-2 saat algoritmaları temel olarak iki kavrama dayanırlar. Birincisi Hs-cTn değerleri arttıkça AMI olasılığı artar. İkincisi; 1 saat veya 2 saat içinde gerçekleşen erken mutlak değişiklikler 3 saat veya 6 saat içinde meydana gelen değişikliklerin yerine kullanılabilir. Bu algoritmalarda dışlama kriterleri için NPD %99'un üzerine çıkmıştır. Klinik ve EKG bulguları ile kullanıldığında 0-1 saat ve 0-2 saat uygulamaları erken taburculuk için uygun adayların ayaktan tedavi yönetiminin belirlenmesini sağlar. AMI dışlandıktan sonra bile klinik değerlendirmeye göre elektif invaziv veya invaziv olmayan görüntülemeler gerekebilir. KAG, NSTEMI dışlandıktan sonra bile klinik olasılığı yüksek olan UAP hastalarında en iyi seçenek olmaya devam eder. Bunun yanında düşük-orta klinik olasılığı olan UAP hastalarında görüntüleme ile efor testi veya koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi (CCTA) en iyi seçenektir. Tanısı netleşmiş hastalara ek test yapılmasına gerek yoktur. AMI tanısı için kabul etme kriterlerine uyan hastaların pozitif prediktif değeri (PPD) %70 civarındadır. AMI tanısı alan hastaların çoğu doğru tanı için genellikle KAG veya kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntülemeye ihtiyaç duyan Takotsubo ve miyokardit gibi durumlara sahiptir. Bu nedenle 'kabul etme' kriterlerini karşılayan hastaların büyük çoğunluğu KAG ve koroner yoğun bakım ünitesine yatış için adaydır.

Bu algoritmalar her zaman ayrıntılı bir klinik değerlendirme ve EKG ile kullanılmalıdır. Tekrarlayan göğüs ağrısı durumlarında da tekrar kan tetkiklerinin yapılması zorunludur.

Algoritmaların kullanımı sırasında 3 noktaya dikkat edilmesi gerekmektedir.

(1) Algoritmalar göğüs ağrısının özellikleri ve EKG'nin ayrıntılı değerlendirilmesi dahil olmak üzere mevcut klinik bilgilerle birlikte kullanılmalıdır.

(2) ESC 0-1 ve 0-2 saat algoritmaları göğüs ağrısının başlangıç süresinden bağımsız olarak tüm hastalar için geçerlidir. Çok erken başvuran hasta grubu (2 saatin daha altında) dahil olmak üzere güvenlik ve duyarlılığı çok yüksektir. Ancak troponin salınımı zamana bağlı olduğu için göğüs ağrısı başlangıcından 1 saat içinde başvuran hastalara dışlama için 3. saat ek bir Hs-cTn görülmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

(3) %1 hasta grubunda Hs-cTn seviyelerindeki geç artışlar görüldüğü için klinik şüphe yüksek ise seri Hs-cTn ölçülmesi önerilir.

Sürecin güvenilirliği ve uygulanabilirliğini en üst düzeye çıkarmak amacıyla bekleyen sonuçlardan bağımsız olarak hemşire ekibi 0. ve 1. saat için hastadan Hs-cTn örneklerini almalıdır. Bu durum 0. saat ölçümleri çok düşük olan ve göğüs ağrısı 3 saatten uzun süredir olan hastaların %10-15 kadarında gereksiz Hs-cTn ölçümüne sebep olabilir, ancak süreci önemli ölçüde kolaylaştırarak hasta güvenliğini artırır. 0. saat kan alımının belgelenmesi 1. saat (± 10 dakika) kan alma zamanının tam olarak belirlenmesini sağlar. Eğer 1. saat kan örneği alımı mümkün olmadıysa 2. saatlik kan örneği alınmalı ve 0-2 saat algoritması uygulanmalıdır. ESC 0-1. saat algoritmasının kullanımı tetkik sonuçlanma zamanından bağımsızdır. 0 ve 1 saat kanın alındığı zamanı ifade eder. Bu nedenle ESC 0-1 saat algoritmasının klinik ve ekonomik faydası, ESC 0-3 saat algoritması veya ikinci kanın bir saatten sonra alındığı diğer algoritmalara göre sonuç süresinden bağımsızdır.

2.3.4. Gözlem

Dışlama veya kabul etme kriterlerine uymayan hastalar izleme grubuna alınır ve bu grup genellikle üçüncü bir Hs-cTn ölçümü ve sonraki adım olarak ekokardiyografi (EKO) gerektiren hastalardan oluşur. NSTEMI şüphesi yüksek olan hastalarda (örneğin başvuru anından itibaren 3. saate kadar troponinde anlamlı artış olan hastalar) KAG düşünülmelidir. Düşük-orta olasılık grubunda olan hastalarda ise taburculuk sonrası CCTA, efor testi ve kardiyak MR düşünülebilir. Hızlı ventriküler yanıtli atriyal fibrilasyon (AF) veya HT acil gibi bir durum saptandığında ise başka bir ek test yapılmasına gerek yoktur.

2.3.5. İnvaziv Olmayan Görüntüleme

2.3.5.1. Fonksiyonel Değerlendirme

Transtorasik EKO, acil servislerde ve göğüs ağrısı ünitelerinde rutin olarak bulunmalı ve NSTEMI tanılı hastalara yatış esnasında eğitimli hekimler tarafından uygulanmalı ve yorumlanmalıdır. Bu görüntüleme yöntemi miyokardiyal iskemiyi ve nekrozu düşündüren anormalliklerin belirlenmesinde fayda sağlar. Belirgin duvar hareket anormallikleri yoksa, kontrast EKO ile tespit edilen miyokardiyal perfüzyon bozukluğu veya gerilim görüntüleme testi ile saptanan bölgesel fonksiyon azalması konvansiyonel EKO'nun tanı ve prognostik değerini artırabilir. Ayrıca EKO ile akut aort diseksiyonu, perikardiyal efüzyon, aort kapak darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, mitral kapak prolapsusu veya akut pulmoner emboliyi düşündüren sağ ventrikül dilatasyonu gibi göğüs ağrısı ile ilişkili alternatif tanıları saptamada fayda sağlar. 12 derivasyonlu EKG'de iskemik değişiklikleri olmayan ve Hs-cTn düzeyleri normal olan birkaç saat boyunca göğüs ağrısı olmayan hastalarda stres görüntüleme hastane yatış sırasında veya taburcu olduktan sonra yapılabilir. Stres görüntüleme tanısal doğruluğunun daha yüksek olması nedeni ile egzersiz EKG sine tercih edilir (16). Kardiyak MR hem perfüzyon hem de duvar hareket anormalliklerini değerlendirebilir ve akut göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda normal MR varlığı kısa ve orta vadeli iyi prognoz ile ilişkilidir. Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda belirsiz NSTEMI tanısı olan hastalarda erken kardiyak MR görüntüleme KAG ihtiyacını azaltmış ve önemli bir hasta grubunda alternatif tanıları sağlamıştır.

Benzer şekillerde miyokard perfüzyon sintigrafisi AKS düşündüren akut göğüs ağrısı hastalarının risk sınıflamasında faydalıdır. Sabit perfüzyon kusurlarını tespit eden sintigrafi istirahat göğüs ağrısı ile başvuran ancak EKG değişiklikleri ve yüksek Hs-cTn seviyeleri olmayan hastaların ilk triyajında yardımcı olabilir. Ancak bu görüntüleme yöntemleri çoğu merkezde 24 saat hizmette bulunmaz ve önemli düzeyde radyasyon maruziyeti yaparlar (16).

2.3.5.2. Anatomik Değerlendirme

CCTA koroner arterlerin görüntülenmesini sağlar ve normal bir tarama KAH'ı dışlar. CCTA, AKS dışlamada yüksek NPD'ye sahiptir. Yapılan çalışmalarda CCTA kullanımının hasta taburculuğu sonrası yeniden başvuru ve hastaneye yatış açısından önemli azalma sağlamadığı ve Hs-cTn kullanımına kıyasla acil servis kalış süresi ve maliyetlerini azaltmadığını saptanmıştır. CCTA kullanımının KAG ihtiyacını azalttığı gözlemlenmiştir. CCTA kullanımını kısıtlayan faktörler arasında ciddi kalsifikasyonlar ve yüksek düzensiz kalp atış hızı yer alır. Ayrıca birçok merkezde 24 saat ulaşılabilir değildir. CABG'lı hastalarda akut durumda kullanımı doğrulanmamıştır. Önemli bir fayda; CCTA ile yapılan görüntülemelerin, yüksek mortalite ile ilişkili olan akut göğüs ağrısı nedenlerini ekarte edebilmesidir (17).

2.4. AKUT SENDROM AYIRICI TANISI

Acil servise akut göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda %5-10 STEMI, %15-20 NSTEMI, %10 UAP, %15 diğer kardiyak durumlar ve %50 kardiyak olmayan hastalıklar bulunur. NSTEMI'nin ayırıcı tanısında hayatı tehdit edici ve tedavisi mümkün hastalıklar arasında aort diseksiyonu, pulmoner emboli ve tansiyon pnömotoraks bulunur. Kardiyak kökenli olduğu tahmin edilen ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalara EKO yapılmalıdır. Takotsubo sendromu son zamanlarda daha sık bir ayırıcı tanı olarak gözlemlenmektedir ve AKS'yi dışlamak için KAG gerekir.

NSTEMI olasılığı düşük olan tüm hastalarda pnömoni, pnömotoraks, kot kırıkları veya diğer torasik hastalıkları tespit etmek için akciğer röntgeni önerilir. Acil servise başvuran çoğu hastada göğüs ağrısının nedeni kardiyak olmayan durumlardır.

Çoğu durumda ağrı kas iskelet sisteminden kaynaklı olup iyi huyludur. Göğüs ağrısının özellikleri bu hastaları ayırt etmede fayda sağlayabilir.

2.5. AKUT KORONER SENDROMDA RİSK DEĞERLENDİRME

Tanısal faydaların ötesinde başlangıçtaki Hs-cTn seviyeleri kısa ve uzun vadeli mortalite açısından klinik ve EKG özelliklerine el prognostik fayda sağlar. Hs-cTnT daha fazla prognostik doğruluğa sahiptir. Hs-cTn seviyeleri ne kadar yüksekse mortalite o kadar yüksektir. Serum kreatinin ve eGFR düzeyleri NSTEMI olan tüm hastalarda belirlenmelidir çünkü prognozu etkiler ve risk skorlamasında kullanılmaktadır. Benzer şekilde BNP mortalite kalp yetmezliği ve AF gelişimi hakkında prognostik bilgi sağlar. Ek olarak sol ana koroner arter veya üç damar hastalığı olan hastalarda BNP ve n-terminal pro-BNP düzeyleri hemodinamik stresin ve kalp yetmezliğinin varlığı ve ciddiyetinin nicel olarak belirlenmesi, kardiyoloğun revaskülarizasyon olarak PKG veya CABG seçmesine yardımcı olabilir (18).

Yüksek duyarlıklı C reaktif protein, pro-adrenomedullin, büyüme farklılaşma faktörü 15, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein ve copeptin gibi prognostik değer taşıyabilir. Ancak bu belirteçlerin hasta yönetimini iyileştirildiği gösterilmemiştir. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmemektedir (18).

Tüm nedenlere bağlı mortalite riskini veya tüm nedenlere bağlı mortalite ya da AMI riskini tahmin etmeyi amaçlayan birçok prognostik model geliştirilmiştir. Bu modeller klinik risk skorlarına dönüştürülmüştür. GRACE risk skorlaması gözlemsel veriler kullanarak harici olarak doğrulanmıştır. Klinik skorları gelecekteki iskemik olaylara yönelik tahmini risklerine yönelik sınıflandırmak mümkündür. Kılavuz yönlendirmeli tedavilerin aksine yüksek başlangıç riskine sahip olanlar arasında orantılı olarak daha büyük sağkalımı hedeflemez ve hastalar için risk temelli, tedavi müdahalelerinden fayda sağlayabilecek NSTEMI hastalarını belirlemeye yardımcı olabilir. Yapılan çalışmalar uzun vadeli risk tahmininin, mortalitede zaman içindeki iyileşmeyi göstermişlerdir. NSTEMI sonrası erken dönemdeki ölümler daha çok iskemik/trombotik olaylara bağlıyken daha sonraki dönemlerde ölümler aterosklerozun ilerlemesi ve kardiyovasküler olmayan nedenlerle ilişkilidir (19).

NSTEMI durumunda meydana gelen kanama olayları artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu durumda kanama riskini tahmin etmek amacıyla Amerikan Kardiyoloji Koleji ve AHA skorlamalar geliştirmişlerdir. Bu skorlamalar KAG yapılan AKS hastalarında kanama riskini öngörmek için makul bir prediktif değere sahiptir. CRUSADE bu skorlamalardan en ayırt edici olanıdır. Major kanama olayları spontan iskemik komplikasyonlarla benzer şekilde prognozu etkilemektedir. Herhangi bir antitrombotik rejim için risk skorlarının kullanımı hastalarda iskemik korumayı maksimize ederken kanama riskini en aza indirmek açısından faydalıdır. Hem stabil KAH hem AKS hastalarında PKG sonrası çift antiplatelet tedavi (DAPT) alan hastalar için risk skorlamaları geliştirmiştir. Ancak uzun süreli antikoagülan kullanımı gerektiren hastalarda test edilmiş bir risk skoru bulunmamaktadır (19).

2.6. AKUT KORONER SENDROM FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

NSTEMI hastalarında invaziv tedavi olsun ya da olmasın antitrombotik tedavi zorunludur. Bu tedavinin seçimi, kombinasyonu, başlama zamanı ve süresi çeşitli faktörlere bağlıdır. Özellikle iskemik ve kanama komplikasyonlarının her ikisi de hastaların sonuçlarını ve genel mortalite riskini önemli ölçüde etkilemektedir (20).

Trombositlerin aktivasyonu ve koagülasyon kaskadı NSTEMI'nin başlangıç evresi ve gelişiminde önemli rol oynar. Bu nedenle özellikle PKG ile revaskülarizasyon sağlanan hastalarda yeterli trombosit inhibisyonu ve antikoagülan gereklidir. Aspirin Tromboksan A2 üretiminin inhibisyonunda tedavinin temel taşı olarak kabul edilir. Günlük 75 mg'ın üstünde etkili olur. Aspirin tedavisine yükleme dozu ile başlanılır ve idame doz ile devam edilir. İdame dozu günlük 75-100 mg'dır. Yapılan çalışmaların sonuçlarına bağlı olarak aspirin ve güçlü bir P2Y12 inhibitörü (tikagrelor veya Prasugrel) içeren DAPT. NSTEMI hastaları için önerilen standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Daha az güçlü ve değişken trombosit inhibisyonu yapan Klopidoğrel ise, yalnızca prasugrel ve tikagrelorun bulunmadığı veya yüksek kanama riski nedeni ile hastanın tolere edemediği durumlarda kullanılmalıdır (21). Ön tedavi genellikle bir P2Y12 inhibitörü olan antiplatelet ilaçların KAG öncesinde ve koroner anatomisinin bilinmediği durumlarda uygulanmasını tanımlayan bir stratejidir.

NSTEMI hastalarında PKG sırasında ön tedavi uygulanması mantıklı görünse bile ön tedavi stratejisini destekleyen yeterli sayıda çalışma yoktur (22). Prasugrel'in PKG zamanında uygulanması ile tanı anında ön tedavi olarak karşılaştırıldığı NSTEMI hastalarında yapılan bir çalışmada ön tedavinin anti iskemik bir yarar sağlamadığını aksine kanama riskini arttırdığını göstermiştir. Bir diğer prasugrel ve klopidogrel'in ön tedavide kullanıldığı gözlemsel verilerde hastalarda iskemik sonuçlarda iyileşme sağlanmadığı aksine kanama riskinin arttığı rapor edilmiştir. Tikagrelor ile ön tedavi verilerine bakıldığında ise ön tedavi stratejisinin belirgin faydası gösterilememiştir. Mevcut kanıtlara dayanarak koroner anatomisi bilinmeyen ve erken invaziv girişim planlanan NSTEMI hastalarında rutin bir P2Y12 inhibitörü ile ön tedavi uygulanması önerilmemektedir. Ertelenmiş invaziv girişim planlanan hastalarda kanama riski göz önünde bulundurulabilir. NSTEMI dışındaki teşhisleri olan (aort diseksiyonu veya intrakranial kanama gibi komplikasyonları olan hastalar) hastalarda ön tedavi zararlı olabilir veya CABG planlanan hastalarda işlemi geciktirebilir (22). NSTEMI hastalarında peri-intervansiyonel tedavi trombin üretimi ve trombin aktivitesini engellemek için antikoagülasyon tedavisini içerir. NSTEMI hastalarında invaziv tedavi sırasında antiplatelet tedaviye ek olarak antikoagülasyon önerilmektedir. Fraksiyone olmayan heparin (UFH) risk fayda profili açısından en uygun standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Genel olarak antikoagülanlar arasında geçiş önerilmez. Örneğin UFH kullanımından düşük molekül ağırlıklı heparine (LMWH) geçilmemelidir. PKG'den hemen sonra bu ilaçların kesilmesi önerilir. Ancak sol ventrikül anevrizması ve trombus oluşumu gibi spesifik klinik durumlarda ya da antikoagülasyon gerektiren AF durumunda genellikle UFH ile tedaviye devam edilir. Yapılan çalışmalar ışığında PKG için öncelikli olarak UFH antikoagülan olarak önerilmektedir. Bazı vakalarda kısa ömrü nedeniyle bivaluridin UFH'ye alternatif olarak tercih edilebilir. Enoksaparin doz etki ilişkisi öngörülebilir olan ve UFH'ye kıyasla Heparin kaynaklı trombositopeni riski daha düşük olan bir LMWH olup subkutan enoksaparin ile ön tedavi edilen hastalarda PKG için antikoagülan olarak düşünülmelidir (23). Peri intervansiyonel antiplatelet tedavi için kullanılan ilaçlar arasında kangrelor ve GPIIb/IIIa inhibitörleri (abciximab, eptifibatid ve tirofiban) yer almaktadır.

AKS hastalarında GPIIb/IIIa inhibitörlerinin rutin olarak erken kullanımının ek bir faydası gösterilememiştir. Tikagrelor ve prasugrel ile güçlü tromboisit inhibisyonunun sağlandığı bir ortamda GPIIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımı üzerine veriler sınırlıdır ve bu ajanların rutin kullanımı önerilmez. Bunların yanında bu ajanların kurtarma tedavisi durumlarında veya trombotik komplikasyonlar meydana geldiğinde kullanımı göz önünde bulundurulmalı ve yüksek riskli PKG yapılacak P2Y12 inhibitörü ile ön tedavi almamış hastalarda kullanılabileceği düşünülmelidir (24). NSTEMI için PKG uygulanan hastalarda aspirine ek olarak güçlü bir P2Y12 inhibitörünü içeren DAPT genellikle 12 ay önerilmektedir. Stent türü ne olursa olsun kontrendikasyon olmadığı sürece bu tedavi devam etmelidir. Spesifik durumlarda DAPT tedavisi kısaltılabilir veya uzatılabilir. Yüksek kanama riski taşıyan hastalarda P2Y12 inhibitörlerinin 3-6 ay sonra kesilmesi düşünülmelidir. Çok yüksek kanama riski taşıyan veya son bir ayda kanama öyküsü olan veya yakın gelecekte ertelenemeyecek bir cerrahi müdahale planlanan hastalarda 1 ay boyunca aspirin ve klopidogrel birlikte düşünülmelidir. DAPT kanama komplikasyonu olmaksızın tolere eden AKS hastalarında 12 aydan uzun bir DAPT süresi düşünülmeli ve yüksek trombotik risk taşıyan ve majör veya hayati tehlike oluşturan kanama riski olmayan hastalarda uygulanmalıdır. Ayrıca orta derecede artmış trombotik risk taşıyan hastalarda da bu tedavi düşünülebilir.

Oral P2Y12 inhibitörleri arasında geçiş sık görülen bir durum olup geçişin tetikleyici faktörleri arasında kanama komplikasyonları, kanama dışı yan etkiler ve sosyoekonomik faktörler yer alabilir. Seçilmiş hastalarda bu geçiş değerlendirilebilir. DAPT'ın azaltılması (prasugrel ve tikagrelor gibi güçlü ilaçlardan, klopidogrelle geçiş) NSTEMI hastalarında alternatif bir tedavi rejimi olarak düşünülebilir. Ancak erken dönem <30 günlük sürede DAPT'ın azaltılması artan iskemik risk oluşturur (25).

2.7. AKUT KORONER SENDROMDA İNVAZİV TEDAVİ

KAG varsayılan anjinal göğüs ağrısının, miyokardiyal iskemiden kaynaklanıp kaynaklanmadığının netleştirilmesini sağlar. Lezyonun morfolojisine ve hastanın risk profiline bağlı olarak aynı prosedür sırasında PKG veya CABG ile tedavi edilebilir.

Lezyon saptanmadığı durumlarda ise göğüs ağrısının veya miyokardiyal hasarın nedenini ortaya çıkaracak ileri tanısıl araçların yolunu açar. PKG, göz önünde bulundurulması gereken bazı komplikasyon riskleri taşımaktadır. Rutin invaziv strateji hastanın PKG işlemine tabi tutulacağı anlamına gelirken, seçici invaziv stratejide tekrarlayan semptomlar, non-invaziv testlerde iskeminin objektif kanıtı veya CCTA’da obstrüktif koroner arter hastalığı bulunması durumunda PKG yapılır (26).

Çok yüksek riskli NSTEMI hastaları (kriterlerden en az bir tanesine sahip olanlar) tedavi edilmediklerinde kısa ve uzun vadede kötü prognoza sahip olmaları nedeni ile hastaneye kabulünden 2 saat içinde (STEMI yönetimine benzer) şekilde revaskülarizasyon önerilir. EKG veya biyobelirteç bulgularından bağımsız olarak bu yaklaşım önerilmektedir. PKG olanağı olmayan merkezlerin ise hastaya hızlıca transfer etmesi gerekmektedir (26).

Tablo 1. Çok erken (<2 saat) invaziv strateji için NSTEMI risk sınıflaması.

| Çok Yüksek Risk | Yüksek Risk |
|---|--|
| Hemodinamik instabilite Kardiyojenik şok Tıbbi tedaviye rağmen devam eden göğüs ağrısı Ölümcül aritmiler AMI’nin mekanik komplikasyonları NSTEMI ilişkili akut kalp yetmezliği 6 derivasyonda >1mm ST segment depresyonu ve aVr ve/veya V1’de ST segment elevasyonu | Tanımlanmış NSTEMI Yeni veya devam eden ST/Tsegment değişiklikleri Kardiyak arrest sonrası resüsitasyon GRACE risk skoru >140 |

Erken invaziv strateji, hastaneye kabulden itibaren 24 saat içinde KAG yapılmasını ifade eder. Bu strateji yüksek riskli hastalara önerilmektedir. Birçok araştırma PKG zamanını araştırmıştır. Bu araştırmaların yorumlanmasındaki temel kısıtlama KAG zamanının hesaplanma şeklinde olmuştur.

Zamanlama hesaplaması ağrı başlangıcı veya hastaneye kabul süresi yerine randomizasyon zamanına göre yapılmıştır. Yine de bu çalışmalardan elde edilen en önemli mesajlar şunlardır. NSTEMI hastalarında erken invaziv strateji, gecikmiş invaziv stratejiye kıyasla bileşik klinik sonuçlar açısından üstün değildir. Erken invaziv stratejiden sağlanan fayda hastaların risk profili ile ilişkilidir. GRACE <140 puan olan hastalar erken invaziv stratejiden fayda görmezken GRACE >140 puan olan hastaların fayda gördüğü çalışmalarda gösterilmiştir. Erken invaziv stratejiden sağlanan fayda ST/T değişiklikleri ile modifiye edilmez. Geçici ST segment elevasyonu olan ve semptomları hafifleyen hastalarda hemen invaziv strateji kardiyak MR ile değerlendirilen enfarktüs boyutunu, erken invaziv stratejiye kıyasla azaltmamıştır. Tüm veriler değerlendirildiğinde en az bir yüksek risk kriteri olan hastalarda erken invaziv strateji önerilmektedir (27).

Semptomlarının tekrarı olmayan ve yüksek risk veya çok yüksek riskli hasta grubunda olmayan hastalar kısa dönem akut iskemik olaylar açısından düşük riskli olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda stres EKO veya stres kardiyak MR, non invaziv anatomik testlere tercih edilebilir. Hs-cTn ve NSTEMI değerlendirilmesi için oluşturulmuş tanısal algoritmaların rutin kullanımı ile düşük düzeyde bile olsa devam eden miyokardiyal hasarı tespit edebilir. Bu nedenle daha önce orta riskli kabul edilen ancak Hs-cTn kullanılarak tanısal algoritmaya göre dışlanan hastalar düşük riskli olarak değerlendirilip seçici invaziv strateji izlenmelidir (28-32).

2.8. TIKAYICI OLMAYAN KORONER OKLÜZYONLU AMI

KAH olmadan AMI görülmesi ilk kez yaklaşık 80 yıl önce bildirilmiştir. Son yıllarda oklüziv darlığı olmayan hasta grubunu tanımlamak için tıkayıcı olmayan koroner arterli AMI (MINOCA) terimi kullanılmaya başlanmıştır. MINOCA KAG sırasında ilk olarak geçici bir tanı olarak değerlendirilir ve daha sonra Hs-cTn yükselmesine neden olabilecek diğer olası nedenler dışlanana kadar bu şekilde kalır. MINOCA hem koroner hem de koroner dışı patolojik durumları içerebilen heterojen bir grup altta yatan nedeni içerir.

OMI olan hastalarla karşılaştırıldığında, MINOCA tanısı konulan NSTEMI hastaları daha genç ve kadın olma olasılığı yüksek, DM, HT ve dislipidemik olma olasılığı daha düşüktür. Bu aterosklerotik olmayan etyolojilerin; psikososyal faktörler, insülin direnci ve inflamasyon gibi olağan risk faktörlerinin baskın rol oynadığını düşündürmektedir. MINOCA hastalarında prognozu değerlendiren tüm çalışmalar katılım kriterleri sonuç ölçümleri ve takip süresi açısından önemli ölçüde heterojendir. MINOCA hastaları, tıkaçıcı KAH'ı olan AKS hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi bir prognoza sahip olsalar da yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha düşük bir sağkalım oranına sahiptir. MINOCA terimi geçmişte geniş çapta kullanılmış ve çoğu zaman yanlış sınıflandırılmış bu da hastalığı yönetimi tanımlama ve tedavisine dair tüm yönleri sınırlandırmıştır. ESC ve AHA tarafından yayınlanan bildirimlere rağmen, MINOCA şüphesi taşıyan hastaların nasıl değerlendirildiği ve tedavi edildiği konusunda büyük farklılıklar mevcuttur. ESC MINOCA ile ilgili aşağıdaki kriterleri önermektedir. (1) AMI kriterleri: evrensel AMI tanımına göre tanımlanan kişiler, (2) Tıkaçıcı olmayan koroner arterler: KAG kılavuzlarına göre büyük damarda %50 ve üzerinde lezyon bulunmamalıdır. (3) Alternatif bir klinik neden olmamalıdır. Bu kriterlere göre miyokardit ve Takotsubo gibi iskemik olmayan durumlarda MINOCA olarak sınıflandırılmıştır. Ancak MINOCA tanımının temelinde AMI teşhisi ve kardiyak biyobelirteçlerin yükselmesi genellikle seri ölçümlerde yükselme veya düşüş gösteren Hs-cTn yer alır. Yüksek Hs-cTn seviyeleri, miyokard hasarını gösterse de bu süreç hastalığa özgü değildir ve iskemik olmayan nedenlerden kaynaklanabilir (34). AHA'nın son bildirisi miyokardit ve Takotsubo sendromunu MINOCA'nın nihai tanısından çıkarmaktadır. İlginç şekilde Takotsubo sendromu NSTEMI veya STEMI tarafından tetiklenebilir. Bu yeni tanım MINOCA yönetimine ilişkin fayda sağlamaktadır.

Akut durumda uygun bir sol ventrikül duvar hareketi değerlendirmesi, renal fonksiyona bağlı olarak sol ventrikül anjiyografisi veya EKO hızlıca yapılmalıdır. Bölgesel duvar hareketi anormallikleri, MINOCA'nın epikardiyal bir nedenini veya diğer spesifik nedenlerini gösterebilir ve bu, MINOCA'nın dışlanmasına yol açabilir. Kardiyak MR, miyokardit veya gerçek AMI'nin ayırıcı tanısında kilit tanı araçlarından birisidir ve MINOCA'lı hastaların %87'sine kadar altta yatan nedeni belirleyebilir.

Subendokardiyumda geç gadolinyum birikimi iskemik bir nedeni gösterebilirken subepikardiyal lokalzasyon kardiyomiyopatileri veya miyokarditi işaret edebilir. Geç gadolinyum birikimi olmadan ödem ve spesifik duvar hareketi anormallikleri Takotsubo sendromunun ayırt edici bir işareti olabilir. Koroner veya mikrovasküler spazm şüphesi varsa, intrakoroner asetilkolin veya ergonovin testi yapılabilir. Ayrıca intrakoroner görüntüleme ile intravasküler ultrason veya optik koherens tomografi özellikle trombüs plak rüptürü veya erozyon ya da spontan koroner arter diseksiyonu şüphesi olduğunda KAG sırasında tanınmayan nedenleri tespit etmek için değerli olabilir. Miyokard hasarına olası bir neden olarak pulmoner emboli de göz önünde bulundurulmalı ve bu tanı ek D-Dimer testi, BNP veya pulmoner anjiyografi ile dışlanabilir. Ayrıca miyokardiyal oksijen arz ve talep arasındaki dengesizlik veya Hs-cTn yükselmesi ile ilişkili HT kriz, taşiaritmiler, sepsis, ciddi anemi ve kardiyak kontüzyon gibi diğer durumlar da miyokardiyal hasarın olası nedenleri olarak düşünülmelidir (35). MINOCA ile ilk tanı konan ve tanısal inceleme sırasında altta yatan bir neden belirlenen hastalar spesifik tanı kılavuzlarına göre tedavi ve takip edilmelidir. Örneğin NSTEMI veya nedeni bilinmeyen MINOCA ile taburcu edilen hastalar obstrüktif KAH olan AKS hastaları gibi izlenmelidir. Ancak optimal değerlendirmeye rağmen MINOCA nedeninin belirlenemediği hastaların oranı %8-25 arasında değişmektedir. Bu durum nedeni belirsiz AMI olarak belirlenir ve tedavisi için MINOCA'nın en olası nedenlerine yönelmelidir. Negatif provokatif testler ve kardiyak MR sonuçlarına göre olası nedenler vazospastik anjina, koroner plak bozulması ve tromboemboli olabilir. DAPT yararı patofizyolojik değerlendirmelere dayanarak düşünülmelidir. Tedavi olarak aspirin, statin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri ve vazospazmdan şüphesinde kalsiyum kanal blokörleri rutin tedavi olarak önerilebilir. Bu ilaçlar uzun vadede mortalite, kardiyovasküler ölümler, inme açısından önemli faydalar göstermiştir (34-35). Dördüncü evrensel AMI tanımlamasının temelinde yatan ST-yükselmesi sınırlarının STEMI/NSTEMI tanıları için yanlış bir hipotez olduğuna dair literatür bildirimleri gün geçtikçe artmaktadır ve evrensel kabul edilen bu tanı kriterleri ile STEMI'lerin en az dörtte birinin kaçırılmasına ve bir o kadar hastanın da gereksiz kateterizasyon laboratuvarına gönderilmesine yol açtığı savunulmaktadır.

Literatürde bir süredir tartışılan yeni bir paradigma olarak OMI ve NOMI tanımları yer almaktadır. STEMI/NSTEMI sınıflaması ile akut koroner oklüzyon tanısı koymanın hassasiyeti ve özgüllüğünün düşük olduğu yönünde yayınlar olması sebebi ile günümüzde tanımlamanın OMI ve NOMI olarak değiştirilmesi savunulmaktadır. OMI olan hastalara nazaran, NOMI tanısı alan NSTEMI hastaları genelde daha genç ve çoğunlukla kadın olmakla birlikte, daha az oranda DM, HT varlığı ve dislipidemik olduğu literatürde belirtilmektedir. Bu durum, aterosklerotik olmayan etyolojilerin (psikososyal, insülin direnci, inflamasyon gibi) varlığını düşündürmektedir. Tıkayıcı KAH'ı olan hastalara göre prognozları daha iyi olsa da benzer yaş ve cinsiyetteki diğer sağlıklı kişilere göre sağkalım oranları daha düşüktür (2).

2.9. KORONER ARTER HASTALIĞI VE SERUM KORTİZOLÜ

Adrenal bez kaynaklı kortizol hormonu ve glukokortikoidler, stres koşullarında homeostazın sürdürülmesinde önemlidirler ve inflamasyon, metabolizma ve kardiyovasküler sağlıkla ilgili çeşitli etkiler gösterirler. Literatürde eksojen veya endojen kortizol fazlalığının neden olduğu Cushing sendromu hastalarında KAH ve mortalite riskinin artmış olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Genel popülasyon üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve Mendelian randomizasyon çalışmalarından elde edilen kanıtlar da sabah kortizol düzeylerinin KAH için bir risk faktörü olduğunu ileri sürmektedir. Patofizyolojik açıdan bakıldığında, glukokortikoidler, kardiyovasküler sağlıkla ilgili çeşitli süreçlerin önemli modülatörleridir, ortama ve stres uyarınının doğasına bağlı olarak, yararlı olduğu kadar zararlı etkiler de gösterebilirler. Epidemiyolojik çalışmalar herhangi bir sebeple hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivasyonunun yüksek kortizol düzeyleriyle sonuçlanmasının yalnızca hastalığın ciddiyetini yansıtabileceğini, neden-sonuç ilişkisini çözmenin zor olacağını bildirmektedirler. Bununla birlikte, glukokortikoidlerin inflamasyonu, kardiyovasküler risk faktörlerini ve kardiyovasküler sistemi modüle etmedeki merkezi rolü göz önüne alındığında, kortizol düzeylerinin teşhis ve tedavi yaklaşımları için umut verici hedefleri temsil ettiği de unutulmamalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması prospektif, kesitsel, klinik gözlemsel araştırma niteliğindedir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Acil Tıp Kliniği'ne 1 Haziran 2024 ile 30 Kasım 2024 tarihleri arasındaki altı aylık sürede acil servise başvuran NSTEMI tanısı alan ve dışlama kriterlerini karşılamayan hastalar dahil edildi.

Çalışmamız İstanbul SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nda 08.05.2024 tarihli 90 karar numarası ile onaylandıktan sonra çalışmaya başlandı (Ek 1). Acil servis 7 gün 24 saat usulü ile çalıştığından, çalışma süresince acil servise başvuran ve klinisyen tarafından ilk değerlendirme sonrasında NSTEMI tanı kriterlerine tüm hastalar randomizasyon uygulanmaksızın ardışık olarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların çalışmaya alınması ile tanı, tedavi ve takip süreçlerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı. Belirlenen hastaların hastane bilgi yönetim sistemi dosyaları sorumlu araştırmacı hekim tarafından dahil etme ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak incelendi. Başvuru anında NSTEMI tanı kriterlerine uyan ardışık hastalar çalışmanın popülasyonunu oluşturdu. Çalışma popülasyonu içerisinde dahil etme ve dışlama kriterlerine göre seçim yapılarak çalışmanın örnekleme oluşturuldu.

Tez çalışmasında, birincil amaç acil servise herhangi bir zaman diliminde başvuran ve NSTEMI tanısı alan hastalarda acil servis başvuru anında alınan anlık serum kortizol düzeyinin hastaların sonlanımı ile olan ilişkisini ortaya koymak idi. İkincil amacımız ise acil servise herhangi bir zaman diliminde başvuran ve NSTEMI tanısı alan hastalar OMI ve NOMI olarak alt gruba ayrıldıklarında acil servis başvuru anında alınan anlık serum kortizol düzeyinin hastaların sonlanımı ile olan ilişkisini etkileyen faktörleri araştırmak idi.

Çalışmanın hipotezi anlık serum kortizol düzeyi NSTEMI hastalarında OMI/NOMI ayrımını öngörür olarak kuruldu.

Hastaların çalışmaya dahil etme kriterleri;

1. SBÜ İstanbul SUAM Acil Tıp Kliniğine 1 Haziran 2024 ile 30 Kasım 2024 tarihleri arasında herhangi bir nedenle başvuran ve NSTEMI tanısı alan hastalar,
2. İzleminde KAG yapılması planlanan hastalar,
3. 18 yaş ve üzeri hastalar,
4. Çalışmaya katılmaya onam vermiş hastalar olarak belirlendi.

Hastaların çalışmadan dışlama kriterleri ise;

1. 18 Yaşından küçük hastalar,
2. Gebe hastalar,
3. Travma hastaları,
4. Hs-cTnI yüksekliği AKS dışı sebeplerle gelişen hastalar,
5. KAG yapılması planlanmayan hastalar,
6. Acil servise başvuru anında acil müdahale ihtiyacı bulunan hastalar (Kardiyak Arrest, Solunum Arresti, Şok, Acil operasyon/kateterizasyon ihtiyacı),
7. Hastanın çalışmaya katılmaya onam vermemesi olarak belirlendi.

Hasta verileri tez veri toplama formuna kaydedildi (Ek 2). Hastalar isimleri saklı kalarak ve kimliklerinin yetkisiz taraflardan korunması temin edilerek, yalnızca veri takip formu üzerindeki ad ve soyadı baş harfleri ve çalışma sıra numarası ile tanımlandı. Bu form ile hastanın adı ve soyadının ilk harfleri ile çalışmadaki sıra numarası, dosya numarası, acil servise başvuru tarihi, yaşı ve cinsiyeti, acil servis başvurusundaki şikayeti (göğüs ağrısı ve eşlik eden ek semptomları), yaşamsal bulguları (kan basıncı ve kalp hızı), tetkik sonuçları (Glikoz, Üre, Kreatinin, AST, LDH, Hs-cTnI (0. ve 2. saat düzeyleri), anlık serum kortizol düzeyi), EKG sonucu, komorbid hastalıkları, sigara kullanım durumu, GRACE skoru, mortalite durumu (ölüm var/yok) ve KAG sonucu (darlık yüzdesi ve Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz (TIMI) akım sonucu yazıldı), darlık ve TIMI akım durumuna göre OMI/NOMI, MINOCA ve tam oklüzyon grupları olarak sınıflanarak kayıt altına alındı. Tüm veriler bir Excel dosyası üzerinde toplanarak istatistiksel analiz için saklandı. Verilere çalışma ekibi haricinde ulaşımına izin verilmedi.

Hastalarda NSTEMI kararını vermede üç kriter kullanıldı. (1) Hastanın AKS uyumlu semptomunun olması, (2) Hastanın NSTEMI ile uyumlu EKG sonucunun olması ve (3) Hs-cTnI yüksekliği olması. Hastalar ilk 24 saat içerisinde yapılan KAG sonucunda saptanan TIMI kan akış paternine göre kritik oklüziv koroner arter darlığı saptanan hastalar OMI (KAG'de TIMI 0-2 akışına sebebiyet veren lezyon varlığı ya da TIMI 3 akışı olan ancak Hs-cTnI >5000 ng/L ve KAG'de müdahale yapılan hastalar) ve kritik oklüzyon saptanmayan hastalar NOMI (KAG'de TIMI 3 kan akışı olan ve KAG'de herhangi bir müdahale yapılmayan hastalar) olarak ikiye ayrıldı (36). Çalışmanın birincil ve ikincil amaçlarına yönelik karşılaştırmalar tüm hasta grubunda ve alt gruplarda analiz edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verilerinin kaydedilmesi ve istatistiksel analiz için SPSS versiyon 28.0 programı kullanıldı. Hasta seçimlerinde randomizasyon uygulanmadan kriterleri karşılayan tüm hastalar ardışık çalışmaya alındı. Tez çalışmamız için yapılan güç analizinde %5 alfa hata payı %95 güven aralığında yüksek düzeyde etki ön görülerek, her beş hastadan birinin KAG raporunda oklüzyon saptanmayabileceği ön görüşü ile, bağımsız değişkenlerde iki yönlü iki grup karşılaştırması yapıldığında KAG raporunda oklüzyon saptanmayan hasta grubu (NOMI) için 25 hasta, oklüzyon saptanan (OMI) hasta grubu için ise 125 hasta alınması planlanarak, toplam örneklem sayısı 150 olarak planlandı.

Çalışmada verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi.

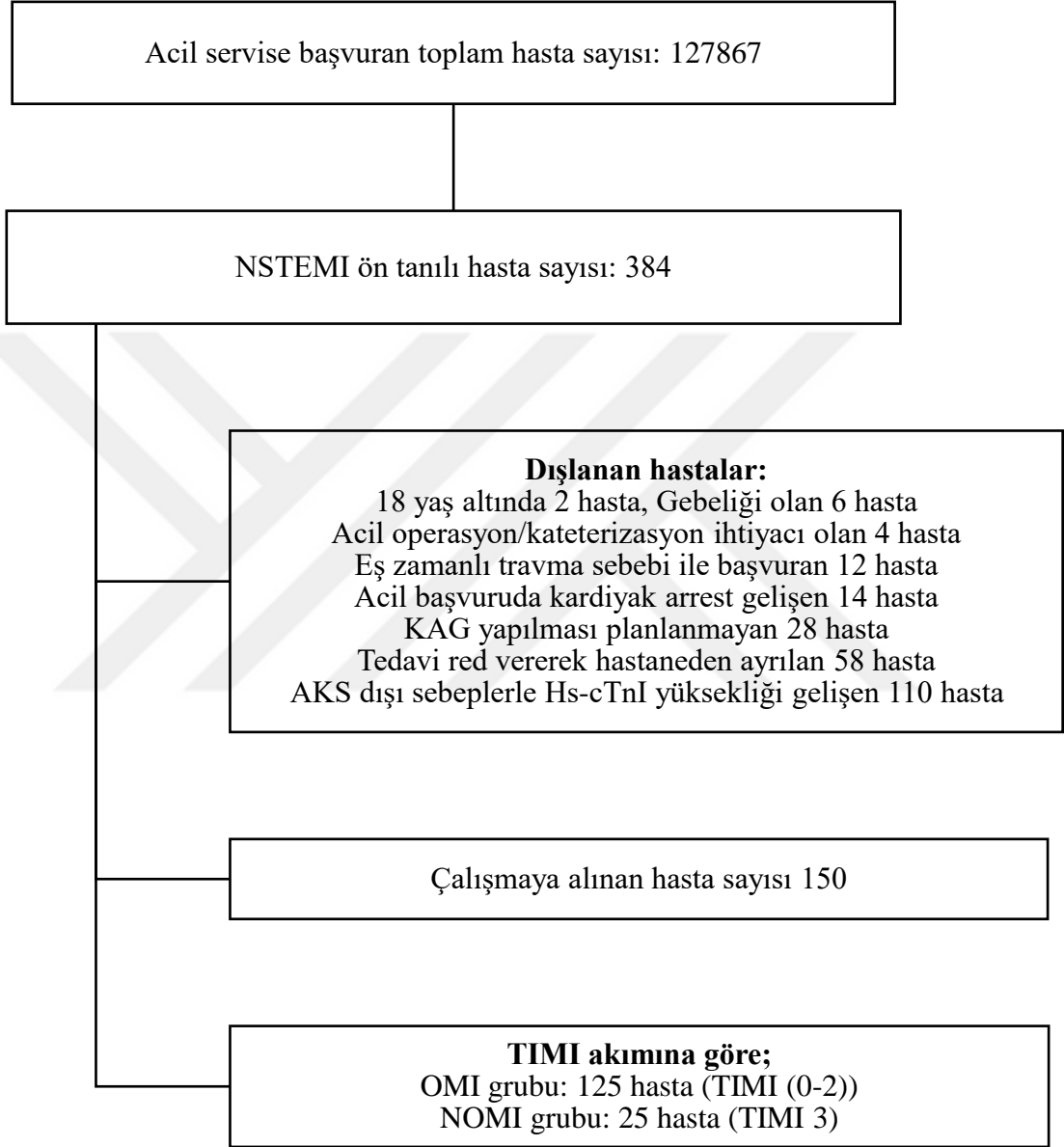
Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Ölçümsel verilerin analizinde Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. Non-parametrik değişkenler iki grup arasında Mann-Whitney-U Testi, ikiden fazla grup için Kruskal Wallis Testi ile değerlendirildi. Etki düzey ve kesim değeri ROC eğrisi ile araştırıldı ve tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon testleri uygulandı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız süresinde 1 Haziran 2024 ile 30 Kasım 2024 tarihleri arasındaki 6 aylık süre içerisinde İstanbul SUAM Acil Tıp Kliniğine başvuran, NSTEMI tanı kriterlerini karşılayan (anjinal tipte göğüs ağrısı, iskemik tipte EKG bulgusu ve Hs-cTnI pozitifliği bulgularından ikisinin varlığı) tüm hastalar ardışık olarak çalışmaya alındı.

Tez çalışması tarihleri arasında İstanbul SUAM Acil Tıp Kliniğine başvuran toplam hasta sayısı 127867 idi. Bu hastaların 384'ünün NSTEMI kriterlerinden en az ikisini saptadığı bulundu. Bu hastaların 2'si 18 yaşın altında olması sebebi ile, 6'sı gebelik sebebi ile, 12 hasta eş zamanlı travma sebepli başvurusu olması sebebiyle, 110 hasta Hs-cTnI yüksekliği AKS dışı sebeplerle geliştiğine kanaat getirilmesi sebebi ile, 28 hasta primer Kardiyoloji hekimi tarafından KAG yapılması planlanmaması sebebi ile, 14 hastanın acil servis başvurusunda kardiyak arrest saptanması sebebi ile, 4 hasta acil kateterizasyon ihtiyacı olması sebebi ile ve 58 hasta acil servis takip sürecinde tedavi red vererek hastaneden ayrılmış olması sebebi ile çalışma dışı bırakıldı. Dışlamalar sonucunda toplamda 150 hasta çalışmaya alındı.

Hastalar TIMI akımına göre OMI ve NOMI olarak ikiye ayrıldığında TIMI akımı 0-2 arasında olan 125 (%83,3) hasta OMI grubunu, TIMI akımı 3 olan 25 (%16,7) hasta NOMI grubunu oluşturdu. Sonlanım tipine yönelik yapılan sınıflamada ise 8 (%5,3) hasta mortalite grubunda, 142 (%94,7) hasta ise sağ kalan grubunu oluşturdu (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma akış şeması.

Çalışmaya alınan hastaların 107'si (%71,3) erkekti. Hastaların 129'unda (%86) acil servis başvuru anında göğüs ağrısı mevcuttu. Son 24 saat içerisinde iki ve üzerinde anjinal semptom tarifleyen hasta sayısı 62 (%41,3) idi. Hastaların 57'si (%38) ek semptom tarifledi. En sık ek semptom 23 (%40,4) hastada nefes darlığı idi. En sık komorbid hastalık olarak 87 (%58) hastada HT saptandı. Sigara kullanımı 32 (%21,3) hastada mevcuttu. Dört (%2,7) hasta ailesinde KAH öyküsü tarifledi. Killip sınıflamasına göre başvuru anında hastalar ayrıldığında 134 (%89,3) hasta kalp yetmezliği yok olarak sınıflandı. EKG'si anormal olan 68 (%45,3) hasta bulundu. En sık EKG bulgusu T negatifliği idi ve 27 (%39,7) hastada saptandı. KAG esnasında yapılan TIMI akım sınıflamasına göre 50 (%34) hasta TIMI 0, 61 (%41,3) hasta TIMI 1, 12 (%8) hasta TIMI 2 ve 25 (%16,7) hasta TIMI 3 sınıfında yer aldı. OMI grubu 125 (%83,3) hastadan oluşurken NOMI grubu 25 (%16,7) hastadan oluştu. MINOCA sınıflamasına göre %50 ve üzerinde darlığı olan hasta sayısı 125 (%83,3) idi. Tam oklüzyon saptanan hasta sayısı 50 (%33,3) idi. Mortalite tüm hasta grubunda 8 (%5,3) hastada saptandı (Tablo 2).

Hastaların yaş ortalaması $59,9 \pm 11,8$ yıl saptandı (aralık 32-93). Yaşamsal bulgulara SKB medyan değeri 157,5 mmHg (aralık 90-265 mmHg), DKB medyan değeri 85 mmHg (aralık 53-145 mmHg) ve nabız sayısı medyan değeri 85 atım/dakika (aralık 61-149 atım/dakika) bulundu. Hastaların laboratuvar bulgularında nötrofil medyan değeri $5,8 \times 10^9/L$ (aralık $2,5-18,8 \times 10^9/L$), lenfosit medyan değeri $2,2 \times 10^9/L$ (aralık $0,6-18,2 \times 10^9/L$), NLR medyan değeri 2,7 (aralık 0,6-18,2), glukoz medyan değeri 126,5 mg/dL (aralık 59-507 mg/dL), üre medyan değeri 36,7 mg/dL (aralık 16,6-130,5 mg/dL), kreatinin medyan değeri 1 mg/dL (aralık 0,5-10,2 mg/dL), AST medyan değeri 27 U/L (aralık 9-181 U/L), Hs-cTnI 0. saat medyan değeri 52,9 pg/ml (aralık 1,8-13171,7 pg/ml), Hs-cTnI 2. saat medyan değeri 269,2 pg/ml (aralık 1,9-27533 pg/ml), delta Hs-cTnI medyan değeri 66,4 pg/ml (aralık 0,1-27330 pg/ml) ve anlık serum kortizol düzeyi medyan değeri 10,3 (aralık 0,4-56) saptandı. GRACE skoru medyan değeri 84 puan (aralık 32-143 puan) ve koroner arterde darlık yüzdesi medyan değeri %95 (aralık %0-100) bulundu (Tablo 3).

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların kategorik özellikleri ve dağılımları.

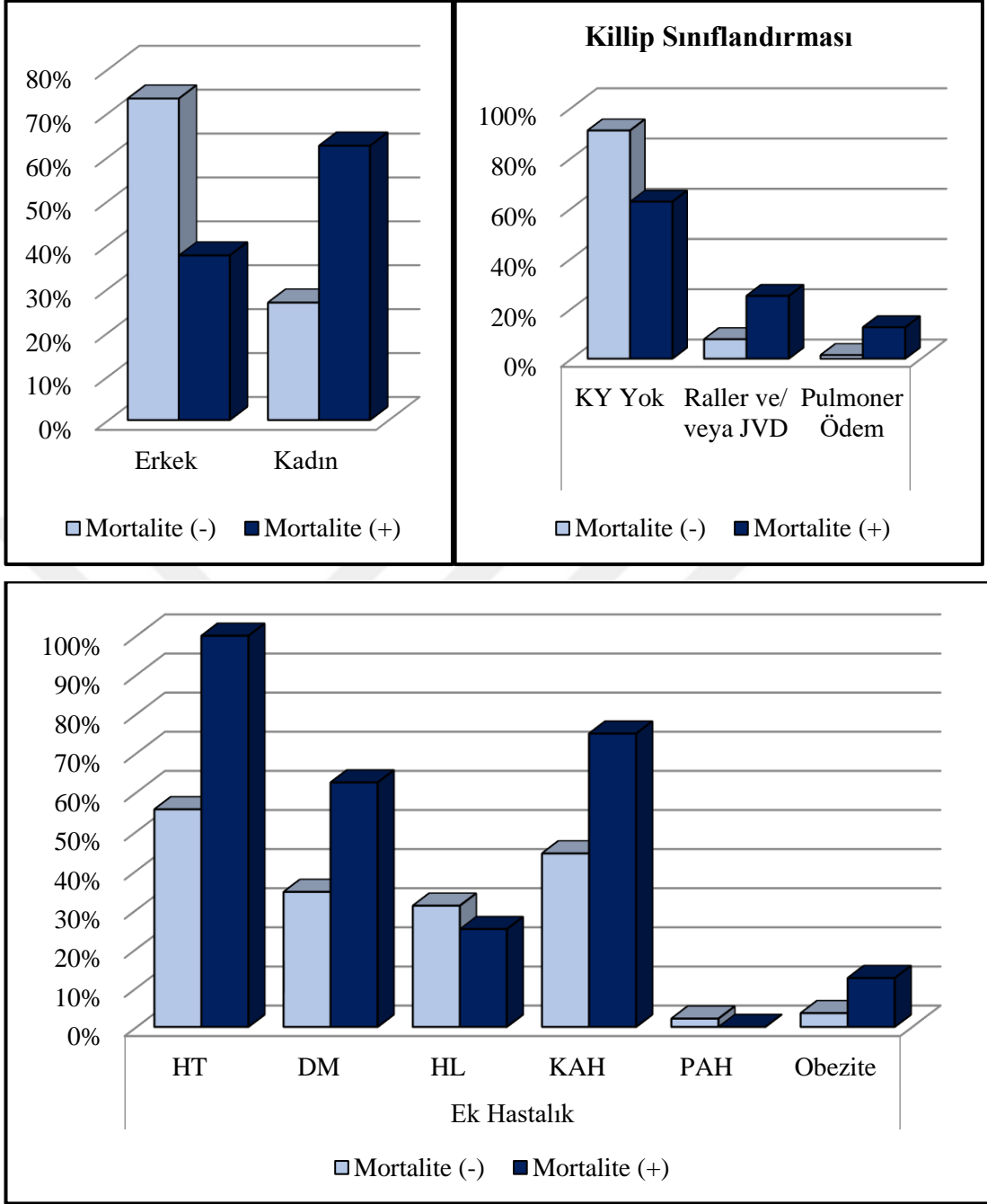
| Özellik | | n | % |
|--------------------------------------|---------------------|----------|----------|
| Cinsiyet | Erkek | 107 | 71.3 |
| Göğüs Ağrısı | Var | 129 | 86 |
| Anjina Son 24 Saat İçerisinde | Var | 62 | 41.3 |
| Ek Semptom | Var | 57 | 38 |
| Ek Semptom Dağılımı | Nefes Darlığı | 23 | 40.4 |
| | Epigastrik Ağrı | 12 | 21.1 |
| | Çarpıntı | 10 | 17.5 |
| | Terleme | 5 | 8.8 |
| | Bulantı | 4 | 7 |
| | Senkop | 3 | 5.3 |
| Komorbid Hastalık | HT | 87 | 58 |
| | DM | 54 | 36 |
| | HL | 46 | 30.7 |
| | KAH | 69 | 46 |
| | PAH | 3 | 2 |
| | Obezite | 6 | 4 |
| Sigara Kullanımı | Var | 32 | 21.3 |
| Aile Öyküsü | Var | 4 | 2.7 |
| Killip Sınıflandırması | Kalp Yetmezliği Yok | 134 | 89.3 |
| | Raller ve/veya JVD | 13 | 8.7 |
| | Pulmoner Ödem | 3 | 2 |
| EKG | Anormal | 68 | 45.3 |
| EKG Bulgusu | T Negatifliği | 27 | 39.7 |
| | Sinüs Taşikardisi | 19 | 27.9 |
| | ST Depresyonu | 9 | 13.2 |
| | LBBB | 7 | 10.3 |
| | RBBB | 4 | 5.9 |
| | Bifasiküler Blok | 1 | 1.5 |
| | VT | 1 | 1.5 |
| TIMI | 0 | 50 | 34 |
| | 1 | 61 | 41.3 |
| | 2 | 12 | 8 |
| | 3 | 25 | 16.7 |
| TIMI Sınıflama | OMI | 125 | 16.7 |
| | NOMI | 25 | 83.3 |
| MINOCA | %50 ve üzeri darlık | 125 | 83.3 |
| Tam Oklüzyon | Var | 50 | 33.3 |
| Mortalite | Yok | 142 | 94.7 |
| | Var | 8 | 5.3 |

Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların numerik verileri ve dağılımları.

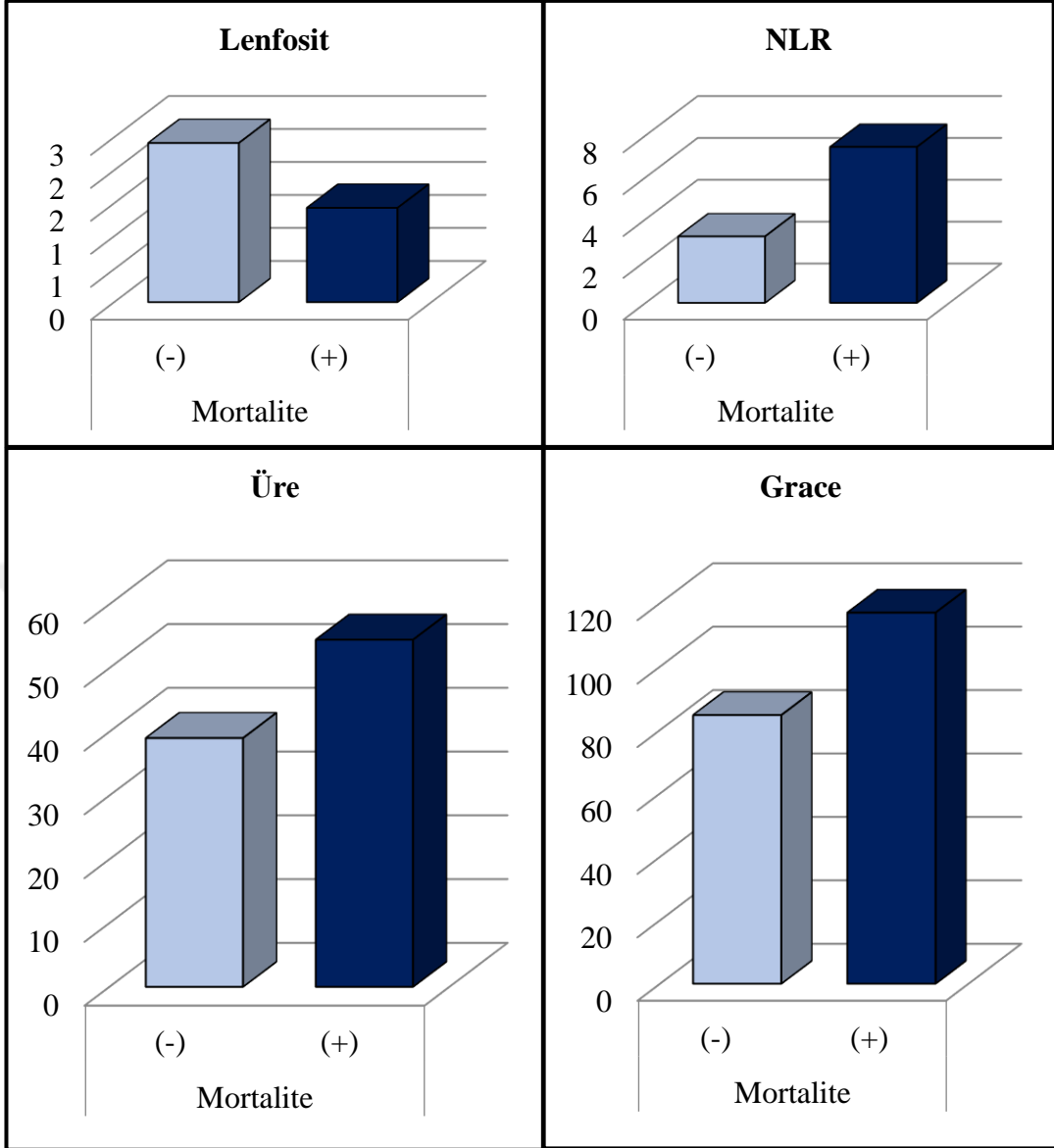
| Değişken | Min. | - | Mak. | Medyan | Ort. | ± | SS |
|-----------------------|-------------|----------|-------------|---------------|-------------|----------|-----------|
| Yaş | 32 | - | 93 | 59 | 59.9 | ± | 11.8 |
| SKB | 90 | - | 265 | 157.5 | 159.9 | ± | 32.4 |
| DKB | 53 | - | 145 | 85 | 86.1 | ± | 17.9 |
| Nabız | 61 | - | 149 | 85 | 88.3 | ± | 16.7 |
| Nötrofil | 2.5 | - | 18.8 | 5.8 | 6.3 | ± | 2.6 |
| Lenfosit | 0.6 | - | 8.3 | 2.2 | 2.4 | ± | 1.2 |
| NLR | 0.6 | - | 18.2 | 2.7 | 3.4 | ± | 2.6 |
| Glukoz | 59 | - | 507 | 126.5 | 160.5 | ± | 83.8 |
| Üre | 16.6 | - | 130.5 | 36.7 | 39.8 | ± | 16.8 |
| Kreatin | 0.5 | - | 10.2 | 1 | 1.1 | ± | 0.9 |
| AST | 9 | - | 181 | 27 | 32.1 | ± | 20.5 |
| TropI0 | 1.8 | - | 13171.7 | 52.9 | 629.3 | ± | 1703.2 |
| TropI2 | 1.9 | - | 27533 | 269.2 | 1749.4 | ± | 4543.5 |
| Delta Trop | 0.1 | - | 27330 | 66.4 | 1120.1 | ± | 3987.8 |
| Kortizol | 0.4 | - | 56 | 10.3 | 12.2 | ± | 9.7 |
| GRACE Skoru | 32 | - | 143 | 84 | 86.4 | ± | 24.7 |
| Darlık Yüzdesi | 0 | - | 100 | 95 | 81.5 | ± | 28.7 |

Kategorik değişkenler mortaliteye göre incelendiğinde; mortalite olan grupta kadın hasta oranı, komorbid olarak HT varlığı sağ kalan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Sağ kalan grupta ise Killip Sınıflamasına göre kalp yetmezliği olmaması mortalite olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil 2). İki grup arasında başvuruda göğüs ağrısı, son 24 saat içerisinde iki ve daha fazla anjina, ek semptom varlığı ve tipi, komorbid hastalıklardan DM, HL, KAH, PAH ve obezite varlığı, sigara kullanımı, aile öyküsü varlığı, EKG sonucu, TIMI sınıflaması, MINOCA sınıflaması ve tam oklüzyon varlığı açısından ise istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4).

Numerik değişkenler mortaliteye göre incelendiğinde ise mortalite olan grupta hastaların NLR, üre değerleri ve GRACE skoru sağ kalan gruptan anlamlı olarak daha yüksek iken, lenfosit değeri anlamlı olarak daha düşüktü (Şekil 3). İki grup arasında SKB, DKB, nabız sayısı, nötrofil sayısı, glukoz, kreatinin, AST, Hs-cTnI (0. 2. saat ve delta değerleri dahil), kortizol değerleri ve darlık yüzdesi açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).



Şekil 1. Hastaların mortalite durumu ile kategorik özelliklerinin karşılaştırılması.



Şekil 2. Hastaların mortalite durumuna göre numerik özelliklerinin karşılaştırılması.

Tablo 4. Hastaların mortalite durumu ile kategorik özelliklerinin karşılaştırılması.

| Değişken | Sağ Kalım | | Mortalite | | p* | |
|------------------------|---------------------|-----|-------------|---|-------------|--------------|
| | n | % | n | % | | |
| Cinsiyet | Erkek | 104 | 73.2 | 3 | 37.5 | 0.030 |
| | Kadın | 38 | 26.8 | 5 | 62.5 | |
| Göğüs Ağrısı | Yok | 19 | 13.4 | 2 | 25 | 0.311 |
| | Var | 123 | 86.6 | 6 | 75 | |
| Anjina 24 Saat | Yok | 83 | 58.5 | 5 | 62.5 | 0.821 |
| | Var | 59 | 41.5 | 3 | 37.5 | |
| Ek Semptom | Yok | 90 | 63.4 | 3 | 37.5 | 0.142 |
| | Var | 52 | 36.6 | 5 | 62.5 | |
| Komorbid Hastalık | HT | 79 | 55.6 | 8 | 100 | 0.013 |
| | DM | 49 | 34.5 | 5 | 62.5 | 0.109 |
| | HL | 44 | 31 | 2 | 25 | 0.721 |
| | KAH | 63 | 44.4 | 6 | 75 | 0.091 |
| | PAH | 3 | 2.1 | 0 | 0 | 1.000 |
| | Obezite | 5 | 3.5 | 1 | 12.5 | 0.284 |
| Sigara Kullanımı | Yok | 112 | 78.9 | 6 | 75 | 0.679 |
| | Var | 30 | 21.1 | 2 | 25 | |
| Aile Öyküsü | Yok | 138 | 97.2 | 8 | 100 | 1.000 |
| | Var | 4 | 2.8 | 0 | 0 | |
| Killip Sınıflandırması | Kalp Yetmezliği Yok | 129 | 90.8 | 5 | 62.5 | 0.040 |
| | Raller ve/veya JVD | 11 | 7.7 | 2 | 25 | 0.144 |
| | Pulmoner Ödem | 2 | 1.4 | 1 | 12.5 | 0.153 |
| EKG | Normal | 80 | 56.3 | 2 | 25 | 0.083 |
| | Anormal | 62 | 43.7 | 6 | 75 | |
| TIMI Sınıflaması | OMI | 119 | 83.8 | 6 | 75 | 0.621 |
| | NOMI | 23 | 16.2 | 2 | 25 | |
| MINOCA Sendromu | <%50 darlık | 23 | 16.2 | 2 | 25 | 0.621 |
| | %50 ve üzeri darlık | 119 | 83.8 | 6 | 75 | |
| Tam Oklüzyon | Yok | 96 | 67.6 | 4 | 50 | 0.304 |
| | Var | 46 | 32.4 | 4 | 50 | |

* Ki-kare Test

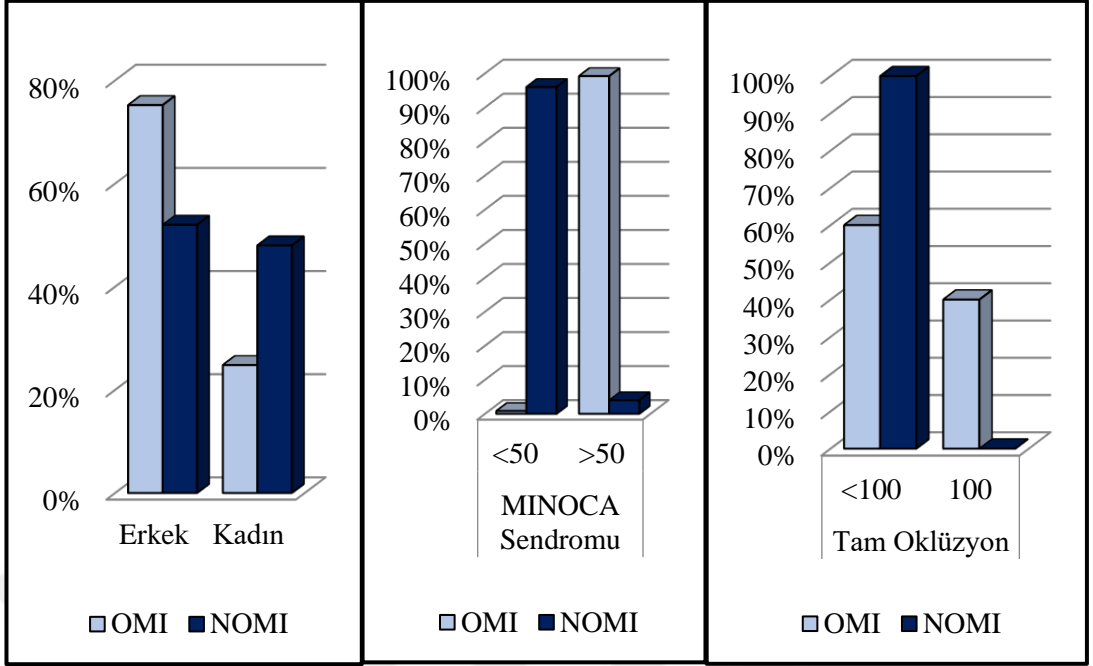
Tablo 5. Hastaların mortalite durumu ile numerik özelliklerinin karşılaştırılması.

| | Sağ Kalım | | | Mortalite | | | p* |
|----------------|-----------|---|--------|--------------|---|-------|------------------|
| | Ort | ± | SS | Ort | ± | SS | |
| Yaş | 59.4 | ± | 11.8 | 67.8 | ± | 9.3 | 0.051 |
| SKB | 160.8 | ± | 32.6 | 143.8 | ± | 25.6 | 0.202 |
| DKB | 86.5 | ± | 18.1 | 79.8 | ± | 12.4 | 0.344 |
| Nabız | 87.9 | ± | 15.7 | 96.1 | ± | 30.7 | 0.722 |
| Nötrofil | 6.18 | ± | 2.53 | 7.52 | ± | 4.07 | 0.292 |
| Lenfosit | 2.41 | ± | 1.19 | 1.43 | ± | 0.77 | 0.012 |
| NLR | 3.18 | ± | 2.15 | 7.45 | ± | 5.92 | 0.016 |
| Glukoz | 157.8 | ± | 82.4 | 207 | ± | 100 | 0.081 |
| Üre | 39 | ± | 16.5 | 54.4 | ± | 17.3 | 0.004 |
| Kreatin | 1.08 | ± | 0.92 | 1.18 | ± | 0.33 | 0.072 |
| AST | 32.3 | ± | 20.7 | 27.9 | ± | 16.9 | 0.264 |
| TropI0 | 647.9 | ± | 1746.8 | 299.7 | ± | 389.5 | 0.522 |
| TropI2 | 1823.8 | ± | 4658.6 | 428.5 | ± | 402.7 | 0.907 |
| Delta Trop | 1175.9 | ± | 4092 | 128.8 | ± | 138.4 | 0.757 |
| Kortizol | 11.9 | ± | 9.1 | 18.1 | ± | 16.7 | 0.298 |
| GRACE Skoru | 84.7 | ± | 24.2 | 117.0 | ± | 10.8 | <0.001 |
| Darlık Yüzdesi | 81.4 | ± | 28.8 | 82.5 | ± | 29.5 | 0.423 |

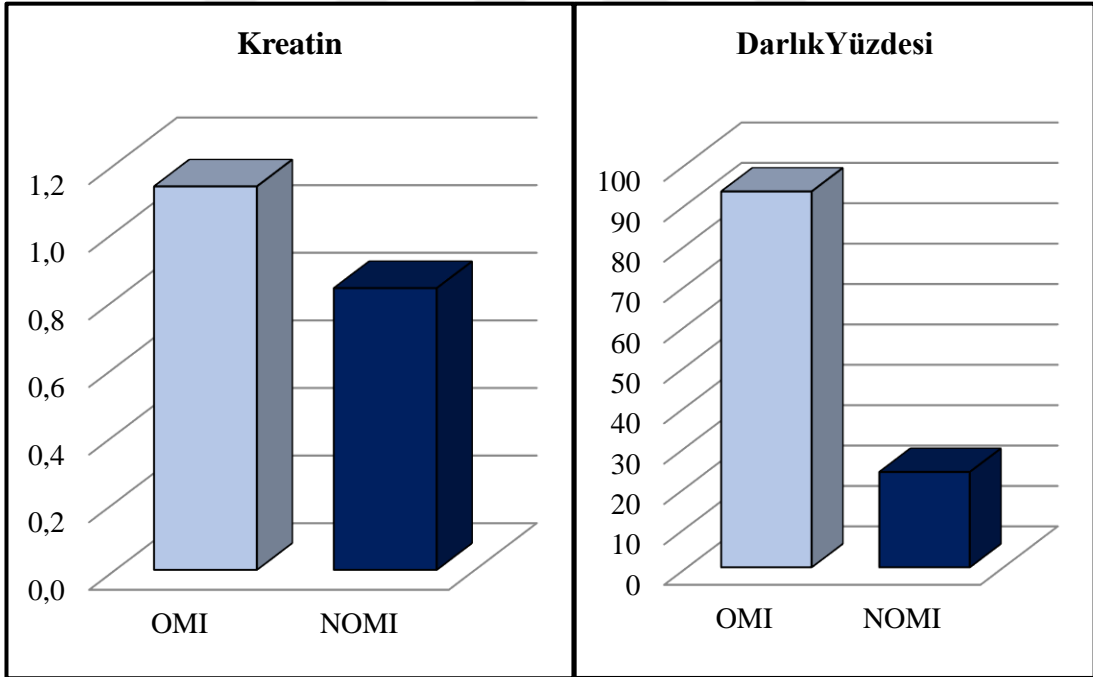
*Mann-Whitney U Test

Kategorik değişkenler OMI/NOMI ayırımına göre incelendiğinde; NOMI grubunda kadın hasta oranı OMI grubundan anlamlı olarak daha yüksek iken, MINOCA sınıflaması ve tam oklüzyon oranı anlamlı olarak daha düşüktü (Şekil 4). İki grup arasında başvuruda göğüs ağrısı, son 24 saat içerisinde iki ve daha fazla anjina, ek semptom varlığı ve tipi, komorbid hastalık varlığı, sigara kullanımı, aile öyküsü varlığı, Killip sınıflaması, EKG sonucu ve mortalite açısından ise istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6).

Numerik değişkenler OMI/NOMI ayırımına göre incelendiğinde ise NOMI grubunda kreatinin değerleri ve darlık yüzdesi OMI grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (Şekil 5). İki grup arasında yaş, SKB, DKB, nabız sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, NLR, glukoz, üre, AST, Hs-cTnI (0. 2. saat ve delta değerleri dahil), kortizol değerleri ve GRACE skoru açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7).



Şekil 3. Hastaların OMI/NOMI ayrımı ile kategorik özelliklerinin karşılaştırılması.



Şekil 4. Hastaların OMI/NOMI ayrımı ile numerik özelliklerinin karşılaştırılması.

Tablo 6. Hastaların OMI/NOMI durumu ile kategorik özelliklerinin karşılaştırılması.

| Değişken | | OMI | | NOMI | | p* |
|------------------------|---------------------|-----|------|------|------------|------------------|
| | | n | % | n | % | |
| Cinsiyet | Erkek | 94 | 75.2 | 13 | 52 | 0.019 |
| | Kadın | 31 | 24.8 | 12 | 48 | |
| Göğüs Ağrısı | Yok | 18 | 14.4 | 3 | 12 | 0.752 |
| | Var | 107 | 85.6 | 22 | 88 | |
| Anjina 24 Saat | Yok | 71 | 56.8 | 17 | 68 | 0.299 |
| | Var | 54 | 43.2 | 8 | 32 | |
| Ek Semptom | Yok | 78 | 62.4 | 15 | 60 | 0.821 |
| | Var | 47 | 37.6 | 10 | 40 | |
| Kororbid Hastalık | HT | 71 | 56.8 | 16 | 64 | 0.506 |
| | DM | 44 | 35.2 | 10 | 40 | 0.648 |
| | HL | 42 | 33.6 | 4 | 16 | 0.081 |
| | KAH | 58 | 46.4 | 11 | 44 | 0.826 |
| | PAH | 3 | 2.4 | 0 | 0 | 1.000 |
| | Obezite | 6 | 4.8 | 0 | 0 | 0.590 |
| Sigara Kullanımı | Yok | 99 | 79.2 | 19 | 76 | 0.721 |
| | Var | 26 | 20.8 | 6 | 24 | |
| Aile Öyküsü | Yok | 122 | 97.6 | 24 | 96.0% | 0.522 |
| | Var | 3 | 2.4 | 1 | 4.0% | |
| Killip Sınıflandırması | Kalp Yetmezliği Yok | 111 | 88.8 | 23 | 92 | 0.636 |
| | Raller ve/veya JVD | 11 | 8.8 | 2 | 8 | 0.897 |
| | Pulmoner Ödem | 3 | 2.4 | 0 | 0 | 1.000 |
| EKG | Normal | 69 | 55.2 | 13 | 52 | 0.769 |
| | Anormal | 56 | 44.8 | 12 | 48 | |
| MINOCA Sendromu | <%50 darlık | 1 | 0.8 | 24 | 96 | <0.001 |
| | %50 ve üzeri darlık | 124 | 99.2 | 1 | 4 | |
| Tam Oklüzyon | Yok | 75 | 60 | 25 | 100 | <0.001 |
| | Var | 50 | 40 | 0 | 0 | |
| Mortalite | Yok | 119 | 95.2 | 23 | 92 | 0.621 |
| | Var | 6 | 4.8 | 2 | 8 | |

* Ki-kare Test

Tablo 7. Hastaların OMI/NOMI durumu ile numerik özelliklerinin karşılaştırılması.

| | OMI | | | NOMI | | | p* |
|----------------------|--------|---|--------|-------------|---|-------|------------------|
| | Ort | ± | SS | Ort | ± | SS | |
| Yaş | 60.4 | ± | 12.0 | 57.1 | ± | 10.3 | 0.202 |
| SKB | 161.3 | ± | 32.9 | 152.7 | ± | 29.1 | 0.372 |
| DKB | 86.2 | ± | 18.3 | 85.8 | ± | 15.8 | 0.844 |
| Nabız | 88.5 | ± | 16.7 | 87.4 | ± | 17.1 | 0.728 |
| Nötrofil | 6.4 | ± | 2.8 | 5.7 | ± | 1.8 | 0.401 |
| Lenfosit | 2.4 | ± | 1.2 | 2.3 | ± | 1.1 | 0.930 |
| NLR | 3.5 | ± | 2.7 | 3.2 | ± | 2.3 | 0.560 |
| Glukoz | 164.8 | ± | 87.0 | 138.7 | ± | 62.3 | 0.160 |
| Üre | 40.9 | ± | 17.5 | 34.7 | ± | 12.0 | 0.176 |
| Kreatin | 1.1 | ± | 1.0 | 0.8 | ± | 0.2 | 0.001 |
| AST | 31.8 | ± | 21.3 | 33.8 | ± | 16.4 | 0.252 |
| TropI0 | 722.9 | ± | 1850.8 | 161.6 | ± | 195.1 | 0.148 |
| TropI2 | 2035.4 | ± | 4927.1 | 319.2 | ± | 422.7 | 0.053 |
| Delta Trop | 1312.5 | ± | 4344.0 | 157.6 | ± | 270.5 | 0.117 |
| Kortizol | 12.0 | ± | 9.1 | 13.5 | ± | 12.4 | 0.803 |
| GRACE Skoru | 87.7 | ± | 24.6 | 79.9 | ± | 25.0 | 0.150 |
| Darlık Yüzdesi | 93.1 | ± | 10.3 | 23.6 | ± | 19.6 | <0.001 |
| *Mann-Whitney U Test | | | | | | | |

5. TARTIŞMA

Zaman miyokarddır ilkesinden hareketle, geri dönüşümsüz enfarktüs artmış morbidite ve mortaliteye yol açmadan önce iskemik miyokardı kurtarmak için OMI olgularında hızlı reperfüzyon gereklidir. Gecikmiş tedavisi olan, başvuruda NSTEMI tanısı alan ve KAG'de OMI saptanan hastalarının mortalitesi, OMI'si olmayan NSTEMI hastalarına kıyasla neredeyse iki kat daha fazladır. Khan ve arkadaşları NSTEMI OMI hastalarında mortaliteyi değerlendirdikleri bir sistematik derleme ve meta analizde NSTEMI OMI hastalarının daha yüksek mortalite ve majör olumsuz kardiyak olay riskine sahip olduklarını göstermişlerdir (37). NSTEMI hastalarında OMI'yi erken ön gördürebilecek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasında hem mortaliteyi ön görmek hem de NSTEMI hastalarında OMI/NOMI ayırımında bir akut stres göstergesi olan anlık serum kortizol düzeyini araştırmak amaçlandı ancak kortizol düzeyi açısından hem mortalite hem de OMI/NOMI ayırımında etkin bir değere ulaşılamadı.

Yakın döneme kadar literatürde acil revaskülarizasyondan fayda göreceğine inanılan hastaların EKG'de ST yükselmesi olan hastalar olduğu bildirilmekteydi. Çünkü ST yükselmesinin OMI için doğru bir gösterge olduğu varsayılmıştı. Ancak yakın dönemde OMI hastalarının %40'ında EKG'de STEMI kriterlerinin görülmediği literatürde tanımlanmıştır (36). Bu hastaların hızlıca belirlenmesi için birçok faktör araştırılmakta olup en çok üzerinde durulan konu ST yükselmesi olmayan EKG'de saptanabilen OMI bulgularıdır. Bu bulgular Aslanger deseni (tek bir derivasyonda ST yükselmesi), ilişkili derivasyonlarda silik ST yükselme bulguları, ST çökmesi ve hiperakut T dalgaları olarak sınıflanabilir (38). Literatürden farklı olarak tez çalışmamızda hastaların EKG bulgularının hem mortalite hem de OMI/NOMI ayırımında herhangi bir etkisinin olmadığı bulundu. Bu durumun yeni tanımlanan paradigmaya ait EKG bulgularından sadece ST çökmesi bulgusunun çalışmaya dahil edilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. ST çökmesi ise hem mortalite hem de OMI/NOMI ayırımında etkili bulunmamıştır.

Literatürde kadınlarda KAH'ın atipik semptomlar gösterdiği ve bu sebeple de kötü sonlanımla ilişkili olduğu birçok çalışmada ortaya koyulmuştur. Schulte ve arkadaşlarının yayımladığı STEMI ve NSTEMI hastalarının bir arada incelendiği sistematik derlemede, cinsiyetin AKS semptomları ve patofizyolojisindeki farklılıkları incelenmiş ve ikisi arasındaki olası bağlantılar değerlendirilmiştir. Hem STEMI hem de NSTEMI için tipik semptomların her iki cinsiyette de daha yaygın olduğu, ancak kadınların mide bulantısı, kusma ve nefes darlığı gibi atipik semptomlara daha çok sahip olduğu bildirilmektedir (39). Tez çalışmamızda ek semptom varlığı incelendiğinde en sık saptanan ek semptomun nefes darlığı olduğu bulundu. Bulgular cinsiyet açısından incelendiğinde ise her iki grup arasında ek semptom varlığının ayırt edici bir etkisi olmadığı ancak sonlanıma baktığımızda kadın hastaların daha çok NOMI grubunda yer alırken; mortalitenin ise kadınlarda daha sık geliştiği saptandı. Bu durumun kadınlarda antioksidan metabolitlerin yaşla birlikte azalmasına, erkeklerden daha kötü kardiyak otonomik fonksiyona sahip olmalarına, ek olarak kadınlarda erkeklerden daha az aterosklerotik yük olmasına, plak yırtılması veya erozyonu ile ilişkili olmayan AKS oranlarına sahip olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Killip sınıflaması, AKS hastalarda risk sınıflandırması için pratik bir klinik araçtır ancak NOMI hastalarında prognostik rolü hala yeterince anlaşılamamıştır. Armillotta ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada MINOCA hastalarında Killip sınıflamasının prognostik rolünü değerlendirmiş ve sonuçlarını OMI hastalarının kohortuyla karşılaştırmışlardır. Killip sınıflamasına göre yetmezlik bulgularının saptandığı olguların daha çok OMI grubunda olduğu ancak MINOCA grubunda Killip sınıfı artıkça daha yüksek mortalitenin olduğu ortaya koyulmuştur (40). Benzer şekilde Carvalho ve arkadaşlarının çok merkezli uzun dönem prognoz takip çalışmasında da kalp yetmezliği varlığının AKS hastalarında STEMI NSTEMI ayrımı yapılmaksızın uzun dönemde mortalite için bir belirteç olduğu ortaya koyulmuştur (41). Tez çalışmamızda da literatür ile uyumlu bir şekilde Killip sınıflamasına göre kalp yetmezliği olmamasının hastalarda sağ kalımı ön görebileceği bulundu ancak OMI/NOMI ayrımında kullanımına yönelik herhangi bir klinik etkinlik düzeyi saptanamadı.

Gözlemsel çalışmalarda lenfopeninin maligniteler, enfeksiyonlar, sistemik ve otoimmün hastalıklar gibi durumlarda kötü klinik sonlanımla ilişkili olduğu doğrulanmıştır. Zafrir ve arkadaşları KAG yapılan hastalardaki mortalite ile lenfopeninin ilişkisini araştırdıkları retrospektif analiz çalışmalarında 15 yıl sürede 15179 hastada mortaliteyi 4253 hastada bildirmiş olup düzeltilmiş risk katsayısını 1,31 olarak hesaplamışlardır. Sonuç olarak lenfopeninin KAG geçiren hastalarda AKS tipinden bağımsız olarak artan mortalite riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı analizde, lenfopeni ile ilişkili artan mortalite riski, NLR ile tekrar test edildiğinde mortalite ile yine ilişkili olarak bildirilmiştir (42). Tez çalışmamızda da literatür ile benzer sonuçlara varılmış olup NSTEMI hastalarında hem lenfopeninin hem de NLR yüksekliğinin mortaliteyi ön gördürücü bir faktör olduğu ortaya koyuldu. OMI/NOMI ayrımı için incelendiğinde ise herhangi bir ayırt edici klinik sonuca varılamadı.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışma her ne kadar prospektif tasarıma sahip olsa da tek bir merkezin verilerini içermektedir bu sebeple sonuçlar tüm evrene genellenemez. İkinci olarak çalışmanın acil servis şartlarında tasarlanmış olması sebebi ile hasta verilerine ulaşımın primer hekimin yargısından kısıtlı olmasından kaynaklı özellikle semptom değerlendirmede çalışmacı klinisyen tarafından yorum kullanılmak zorunda kalınmıştır. Üçüncü olarak çalışmada her ne kadar NSTEMI tanısına yönelik algoritmik bir yaklaşım olarak kullanılmış olsa da evrensel tanımda KAG ya da otopsi ile saptanan hastaların da dahil ediliyor olması sebebi ile bu gruplar değerlendirmeye alınamamıştır. Son olarak enflamasyon belirteçleriyle ilişkili olduğu bilinen ve akut stres durumlarını tetikleyebilecek eş zamanlı enfeksiyöz veya otoimmün hastalıklar çalışmada hesaba katılmadı. Bu sebeple lenfopeni, NLR ve kortizole yönelik verilerimizin mortalite ile ilişkisini bağımsız olarak ortaya koyamamaktayız. Bu sebeplerle daha kapsamlı ve çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar ile bulduğumuz sonuçların teyidinin gerektiği aşikardır.

6. SONUÇ

Bu tez çalışması sonucunda acil servis başvurusunda alınan anlık kortizol düzeyinin NSTEMI hastalarında mortaliteyi ön gördürmediğini OMI/NOMI ayrımında ayırım yapabilir bir etki düzeyine sahip olmadığı bulundu.

Diğer parametreler incelendiğinde kadın cinsiyetin, komorbid hastalık olarak HT varlığının, laboratuvar tetkiklerinden ise lenfopeni, üremi ve NLR yüksekliğinin mortalite için risk faktörü olduğu, Killip sınıflamasına göre kalp yetmezliği olmamasının ise sağ kalımı ön görebileceği bulundu. OMI/NOMI ayrımında ise sadece kadın cinsiyetin NOMI ile ilişkili olduğu ortaya koyuldu. Rutin olarak elde edilen hematolojik kan indeksleri, NSTEMI hastalarında mortalite öngörüsü için klinik uygulamada potansiyel faydaya sahiptir.

7. KAYNAKLAR

1. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, L. Bhatt D, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2021;42:12891367.
2. Safdar B, S. Spatz E, P. Dreyer R, F. Beltrame J, H. Lichtman J, A. Spertus J, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009174.
3. Aladio JM, Costa D, Matsudo M, Perez de la Hoz A, Gonzalez D, Brignoli A, et al. Cortisol-Mediated Stress Response and Mortality in Acute Coronary Syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2020;00:100623.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267315.
5. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011;124:1414-1425.
6. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, et al. Long-term outcomes in patients with type myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation* 2018;137:1236-1245.
7. Nestelberger T, Cullen L, Lindahl B, Reichlin T, Greenslade JH, Giannitsis E, et al. APACE, ADAPT and TRAPIDAMI Investigators. Diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Heart* 2019;105:1559-1567.
8. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Schafer S, Keller T, et al. Right bundle branch block in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;8:161-166.

9. Mueller C, Giannitsis E, Mockel M, Huber K, Mair J, Plebani M, et al. Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarkerbased strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:218-222.
10. Mockel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J, et al. Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Editor's choice-rule-in of acute myocardial infarction: focus on troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:212-217.
11. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, Sorensen NA, Chapman AR, Shah ASV. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;380:2529_2540.
12. Collinson PO, Saenger AK, Apple FS, IFCC C-CB. High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Biomarkers. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:623-632.
13. Kaier TE, Twerenbold R, Puelacher C, Marjot J, Imambaccus N, Boeddinghaus J, et al. Direct comparison of cardiac myosin-binding protein C with cardiac troponins for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2017;136:1495-1508.
14. Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P. Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;283:41-47
15. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, Andrews JP, Anand A, Sandeman D. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart* 2019;105:616-622.
16. Fox K, Achenbach S, Bax J, Cosyns B, Delgado V, Dweck MR, et al. Multimodality imaging in cardiology: a statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J* 2019;40:553-558.
17. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of

- coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018;360:k504.
18. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012;33:2001-2006
 19. Bing R, Goodman SG, Yan AT, Fox K, Gale CP, Hyun K, et al. Use of clinical risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: an analysis from the CONCORDANCE registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018;4:309-317.
 20. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-1393.
 21. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-260.
 22. Dworeck C, Redfors B, Angera's O, Haraldsson I, Odenstedt J, Ioanes D, et al. Association of pretreatment with P2Y12 receptor antagonists preceding percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with outcomes. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2018735.
 23. Nuhrenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, Ferenc M, Neumann FJ. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2018;107:807-815.

24. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
25. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* 2019;4:747-755.
26. Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-analysis of randomized trials of long-term all-cause mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome managed with routine invasive versus selective invasive strategies. *Am J Cardiol* 2017;119:560-564.
27. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Hofsten D, Klovgaard L, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2018;138:2741-2750.
28. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477
29. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, Lucci D, Musumeci G, Caporale R, et al. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: the EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:441-452.
30. Meyer-Saraei R, de Waha S, Eitel I, Desch S, Scheller B, Bohm M, et al. Thrombus aspiration in non-ST-elevation myocardial infarction -12-month clinical outcome of the randomised TATORT-NSTEMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:10-17
31. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1577-1583, 1583 e1571
32. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, et al. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-

- eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2017;120:380-386.
33. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, et al. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2019;380:1397-1407.
 34. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143-153.
 35. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e891-e908.
 36. Kola M, Shuka N, Meyers HP, Zaimi E, Smith SW. OMI/NOMI: Time for a New Classification of Acute Myocardial Infarction. *J. Clin. Med.* 2024;13(17):5201.
 37. Khan AR, Golwala H, Tripathi A, Bin Abdulhak AA, Bavishi C, Riaz H, et al. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2017;38(41):3082-3089.
 38. Aslanger E, Yıldırım Türk Ö, Şimşek B, Sungur A, Türer Cabbar A, Bozbeyoğlu E, et al. A new electrocardiographic pattern indicating inferior myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2020;61:41-46.
 39. Schulte KJ, Mayrovitz HN. Myocardial Infarction Signs and Symptoms: Females vs. Males. *Cureus.* 2023 Apr 13;15(4):e37522.
 40. Armillotta M, Amicone S, Bergamaschi L, Angeli F, Rinaldi A, Paolisso P, et al. Predictive value of Killip classification in MINOCA patients. *Eur J Intern Med.* 2023;117:57-65.
 41. de Carvalho LP, Gao F, Chen Q, Sim LL, Koh TH, Foo D, et al. Long-term prognosis and risk heterogeneity of heart failure complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):872-8.

42. Zafir B, Hussein S, Jaffe R, Barnett-Griness O, Saliba W. Lymphopenia and mortality among patients undergoing coronary angiography: Long-term follow-up study. *Cardiol J* 2022;29(4):637-646.



