

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

ST YÜKSELMESİZ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANISI İLE
BAŞVURAN HASTALARIN GELİŞ HEMOGLOBİN DEĞERLERİ İLE
TİMİ RİSK SKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ali Metin Esen

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Çetin Geçmen

Aralık 2010

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	5
ÖZET.....	6

BÖLÜM 1

MİYOKARD İNFARKTÜSÜNÜN YENİ SINIFLAMASI.....	7
Mİ SINIFLAMASI.....	8
KARARSIZ ANJİNA SINIFLAMASI	9
ATEROSKLEROZ.....	11
Epidemiyoloji.....	12
Lökositlerin biraraya toplanması.....	12
Lezyon oluşumunun odaklılığı.....	14
Arter stenozları ve klinik anlamları	15
Tromboz ve aterom komplikasyonu.....	16
Plak rüptürü ve trombozu.....	19
HASSAS (VULNERABLE) PLAK.....	20
TANI VE RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	21
Çoğul belirteçli yaklaşım.....	23
Ayırıcı tanı.....	23
TROMBOZ SÜRECİ	25
Platelet aktivasyonu ve adezyonu	27
Sekonder hemostazis	27
Koroner vazokonstriksiyon	27

Progresif lümen daralma	28
-------------------------------	----

SEKONDER KARARSIZ ANJİNA PEKTORİS.....	28
KLİNİK PREZANTASYON.....	28
Fizik muayene.....	29
EKG.....	31
Devamlı EKG monitorizasyonu	31

ST YÜKSELMEŞİZ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İÇİN KULLANILAN KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLER.....	31
Laboratuvar testleri.....	34
İnvaziv olmayan testler.....	34
Koroner anatomisinin gösterilmesi.....	34
Doğal seyir.....	38
Nörohormonal belirteçler.....	40
Yeni biyobelirteçler.....	41
Böbrek işlev bozukluğu	41

BÖLÜM2

RİSK SKORLARI	42
Prognoz	44
Acil yüksek riskli hasta tespiti.....	44
Erken invaziv girişim-konservatif girişim.....	44
Erken risk sınıflaması.....	45
TİMİ risk skoru.....	46

TİMİ risk indeksi.....	46
------------------------	----

GRACE risk modeli.....	47
Geç dönem risk skorlaması.....	48
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.....	48
Stres testleri.....	48

BÖLÜM3

Anemi ve AKS ilişkisi.....	49
----------------------------	----

BÖLÜM 4

Amaç.....	52
Yöntem.....	52
İstatistiksel analiz.....	53
Sonuçlar.....	54
Tartışma.....	58

REFERANSLAR.....	59
-------------------------	-----------

KISALTMALAR

ACC: American College of Cardiology
ACE: Anjiyotensin Converting Enzim
AHA: American Heart Assosiation
BNP: Brain Natriüretik Peptid
BT: Bilgisayar Tomografi
CABG: Coronary Artery Bypass Greft
CCS: Kanada Kardiyovasküler Topluluğu
CRP: C-reaktif protein
EKG: Elektrokardiyografi
ESC: European of Society of Cardiology
GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HB: Hemoglobin
HTC: Hematokrit
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KVS: Kardiyovasküler sistem
LBBB: Left bundle brunch block
Mİ: Miyokard İnfarktüsü
MR: Manyetik Rezonans
PKG: Perkütan Koroner Girişim
TIMI: Trombolysis in Myocardial Infarction
WBC: White Blood Cell (Beyaz kan hücreleri)
WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

ST YÜKSELMESİZ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANISI İLE BAŞVURAN HASTALARIN GELİŞ HEMOGLOBİN DEĞERLERİ İLE TİMİ RİSK SKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

AMAÇ: Anemi AKS hastalarında olumsuz prognostik öneme sahiptir. Çalışmamızda ST yükselmesiz Mİ’de TİMİ risk grupları ile geliş hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi inceledik.

YÖNTEM: Bu çalışma kesitsel ve gözlemsel olarak yapılmıştır. Çalışmaya Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine ocak 2009’dan Haziran 2009 tarihine kadar başvuran ve ST yükselmesiz AKS tanısıyla yatırılan 286 hasta dahil edilmiştir. TİMİ 0-2 puan düşük riskli, 3-4 puan orta riskli ve 5-7 puan ise yüksek riskli grup olmak üzere hastalar 3 gruba ayrılmış; düşük riskli grup TİMİ 1, orta riskli grup TİMİ 2, yüksek riskli grup ise TİMİ 3 grup olarak belirtilmiştir.

SONUÇLAR: Her üç grup arasında yaş (55 ± 9 , 68 ± 10 , 73 ± 8 , $p <0,001$), hipertansiyon oranları (%68, %86, %87, $p:0,001$), diyabet oranları (%15, %31, %62, $p<0,001$) anlamlı olarak farklı bulunurken, bu fark sigara kullanımı yönünden anlamlı (%35, %24, %23, $p=0.14$) bulunmamıştır. Hastaların ilaç kullanım değerleri gösterilmiştir. Statin (%9, %35, %55, $p<0,001$), b-bloker (%23, %55, %73, $p<0,001$), ACE inhibitörü (%34, %63, %78, $p<0,001$), ASA k (%20, %44, %78, $p<0,001$), diüretik kullanımları (%1, %10, %10, $p:0,02$) anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Hastaların önceki revaskülarizasyon Mİ ve KKY durumları belirtilmiştir. Kalp yetersizliği (%8, %18, %30, $p:0,001$), önceki miyokard infarktüsü oranları (%8, %18, %37, $p<0,001$), önceki PTCA oranları (%4, %17, %39, $p<0,001$), önceki CABG oranları(%0, %12, %25, $p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hemoglobin düzeyi ve hastaların TİMİ puanları arasındaki ilişki incelendiğinde; negatif yönde, orta düzeyde kuvvetli

ancak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. (pearson korelasyon; $r=-,408, p<0,001$).

TARTIŞMA: Tek değişkenli ordinal regresyon analizinde; hemoglobin değerleri ile TIMİ risk grubunun ciddiyeti arasındaki ilişki incelendiğinde hemoglobin değerlerinin TIMİ risk grubunda basamaklar arttıkça anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür. (Estimate $;-,406, p<0,001$, %95 GA $[-,521-(-,290)]$) Çalışmamızdan TIMİ risk skorlamasında aneminin bir parametre olarak kullanılabileceğine ilişkin bir sonuç çıkarmak mortalite ile ilişkisi incelenmediği için olası değildir. Böyle bir ilişkinin ortaya konulması için kısa ve uzun dönem mortaliteyle ilişkisinin değerlendirileceği çalışmalara gereksinim vardır.

BÖLÜM 1

MİYOKARD İNFARKTÜSÜNÜN YENİ SINIFLAMASI

ST yükselmesiz akut koroner sendromlar; ST yükselmesiz Miyokard infarktüsü ve kararsız angina olmak üzere 2 gruba ayrılır. Hem kararsız angina hem de ST yükselmesiz miyokard infarktüsü kararsız koroner lezyonlanlarla ve plak ruptürü ile ilişkilidir. 2007 yılında European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) ve World Heart Federation akut Mİ'ı kalbin destek ve tüketim arasındaki dengenin bozulması sonucunda oluşan iskemi olarak tanımladılar.(1)

Mİ SINIFLAMASI

Bu ortak birlik Mİ'ı sınıflandırdı.

Tip 1: Koroner arter yatağında plak ruptürü, diseksiyon, fissür gibi koroner yatakta olan patoloji sonucu oluşan Mİ

Tip2: Koroner arter spazmı, koroner arter embolisi, anemi, aritmi, hipertansiyon yada hipotansiyon gibi oksijen tüketiminin artması yada azalması sonucu oluşan Mİ

Tip 3: Açıklanamayan ani ölüm (kanda biyobelirteçler belirmeden önce)

Tip 4a: PKG ile ilişkili Mİ

Tip 4b: Stent trombozu ile ilişkili Mİ

Tip 5: CABG ile ilişkili Mİ

Kriterlerin iskemi semptomlarını, laboratuvar olarak kardiyak biyomarker yüksekliğini, spesifik görüntüleme anormalliklerini ve patolojik bulguları karşılaması gerekir.

Kardiyak biyobelirteçlerde özellikle tercihen troponinde tipik yükselme ve düşmenin varlığı ile beraber aşağıdaki miyokardiyal iskemi kanıtlarından en az birinin varlığında Mİ tanısı konur.

1-İskemi semptomları

2-EKG'nin yeni iskemi değişiklikleri göstermesi (ST-T değişikliği, yeni LBBB)

3-EKG'de patolojik Q dalgası oluşması

4-Canlı miyokardın görüntüleme yöntemiyle kaybının gösterilmesi veya yeni oluşan duvar hareket kusuru

NOT: Ani açıklanamayan ölüm (sudden death) için miyokardiyal iskemi semptomları, EKG'de yeni ST elevasyonu, yeni LBBB oluşması, koroner anjiyografide trombüs varlığını içerebilir. Ani ölüm, kardiyak biyobelirteçlerin kanda ortaya çıkmasından önce olmalıdır.

PKG ile ilişkili Mİ'da kardiyak biyomarkerların 3 kat artması, işlem esnasında miyokardiyal nekrozu gösterir.

CABG ile ilişkili Mİ ise; kardiyak biyomarkerların 5 kattan fazla artması, beraberinde EKG değişikliği, anjiyografik olarak dökümante yeni graft, nativ damar oklüzyonu olması yada yeni canlı doku kaybının olması durumunda işlem esnasında Mİ olarak tanımlanır.

Kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ iskeminin miyokardiyal belirteçlerin tespit edilebilir oranda salıma neden olabilmesine göre ayrılır. Kararsız angina tipik iskemik semptomlarla beraber troponin ve CK-MB'de yükselme olmaması ile de tanınır.

KARARSIZ ANJİNA SINIFLAMASI

Yeni Başlayan Angina: Yeni başlayan anginada; angina yaratacak egzersiz olayı vardır. Minimal egzersiz sonrası olan ve uzun süren angina kötü prognozludur.

İstirahat Anginası: İstirahat anginası, özellikle uzun süren ve beraberinde ST değişikliği ile beraber olan angina, kötü prognozludur.

Erken PostMİ Angina: Erken post Mİ angina, akut Mİ' dan sonraki ilk 48 saatte olan anginayı tanımlar. Kompleks lezyonu, intrakoronar trombüsü, şiddetli koroner arter hastalığını belirtir(2-3).

Rekürren göğüs ağrısı olması infarkt zonunda canlı miyokard varlığını ya da miyokardın farklı alanlarının risk altında olduğunu gösterir.(4) Akut Mİ sonrası oluşan angina müdahale olmazsa kötü prognoza sahiptir.(5) Gusto-2b çalışmasında 3513 ST yükselmesiz Mİ'lı hastada rekürren angina %36 hastada olmuş ve bunların %79' u medikal tedaviye yanıt vermiştir. Medikal tedaviye refrakter anginası olanlarda 30. gün ve 6. ayda reinfarkt oranı daha fazla bulunmuştur.(6) PKG, CABG sonrası Mİ, periprosedüral olayları yansıtır. Stent sonrası 48 saat içindeki iskemik göğüs ağrısı ani damar tıkanması(stent trombozu yada diseksiyon), geçici koroner spazm, yan dal oklüzyonu ve distal emboli sonucu gelişebilir. Asemptomatik bazı hastalarda küçük infarktı gösteren enzim yükselmesi olabilir. Epistent çalışmasında iskemik göğüs ağrısı insidansı %11'dir. Bunların %12'sinde EKG değişikliği olmuştur.(7) Eğer beraberinde EKG değişikliği olmuşsa ölüm, Mİ, yeniden revaskülarizasyon gibi kardiyak olay oranı artar.

ST yükselmesiz Miyokard infarktüs hastalarının çoğu göğüs ağrısı ve ST depresyonu ile gelir. ST depresyonu ST yükselmesiz Mİ için kötü prognozu gösterir.(8) ST depresyonu varlığında, ST depresyonu olmayanlara göre ana koroner ya da 3 damar hastalığı daha yaygın olur.(9) ST yükselmesiz Miyokard

infarktüsü PKG sonrası serum biyobelirteçlerde asemptomatik yükselme sonrası oluşabilir.(10)

İşlem esnasında oluşan ST yükselmesiz Miyokard infarktüs oranı %5-30 olup stent durumunda, balondan daha fazla olur. Stent takılan hastalarda suboptimal stent ile insidansı artar. Yine daha kısa süreli thieopiridin kullanımı ve daha büyük aterosklerotik olay ile olur. Kardiyak troponinler kardiyak zararlanmanın daha küçük durumu için CK-MB' den daha spesifiktir.(11) PKG sonrası kardiyak biyobelirteçlerdeki yükselmenin en yaygın sebebi plaktan distal embolizasyon olması ve yan dalda tıkanma olmasıdır. Yani epikardiyal kan akımı azalmasından ötesinde enzimlerdeki yükselme bu olaylara bağlı gelişir. (12)

Braunwald 1989 yılında kararsız anginayı sınıflandırmıştır. Bu sınıflama troponin ölçülmediği için ST Yükselmesiz Miyokard infarktüsünü de kapsar.

ANGİNA ŞİDDETİNE VE KARAKTERİNE GÖRE

SINIF 1: Yeni başlayan şiddetli akselere angina

SINIF 2: İstirahat anginası ve subakut, son 48 içinde angina yok

SINIF 3: İstirahat anginası akut ve son 48 saat içinde angina epizodu var

KLİNİK DURUMA GÖRE

SINIF A: Sekonder nedenler mevcut (anemi, infeksiyon, ateş)

SINIF B: Primer kararsız angina

SINIF C: Post Mİ angina

TEDAVİYE YANIT ORANINA GÖRE

1- Tedavi yok veya minimal

2- Semptomlar standart tedavide oluyor

3- Semptomlar maksimum tedavi ile oluyor

Endüstrileşmiş ülkelerde en yaygın ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır . (13) Bu hastalıklar içinde en sık izleneni koroner arter hastalığı olup yüksek oranda mortalite ve morbidite nedenidir. İskemik kalp hastalığı sessiz asemptomatik iskemi, stabil angina pectoris, Kararsız angina, Mİ , kalp yetersizliği ve ani ölüm olarak karşımıza çıkabilir. ST yükselmesiz AKS tanısı STEMI tanısından daha zor konur. Hastane içi mortalitesi STEMI hastalarında ST yükselmesiz AKS hastalarına göre daha yüksektir. (Sırayla %7 ye karşı % 5) Fakat 6. ay sonunda mortalite oranları benzerdir. 4. yıl sonunda ise mortalite oranı ST yükselmesiz Mİ hastalarında 2 kat daha fazla bulunmuştur.(14) Orta ve uzun evreli bu fark ST yükselmesiz Mİ hastalarının daha yaşlı olmasına, diyabet, renal yetersizlik oranının daha fazla olmasına bağlıdır. Ayrıca koroner arter hastalık yaygınlığı ve enflamasyon daha yaygın olur.(15) Ateroskleroz; multiodaklı, immunoinflamatuvar, fibroproliferatif temelde lipid birikimli ve büyük arterlerde oluşan dinamik bir süreçtir. Koroner arter hastalığı 2 farklı süreci içerir. Birinde 10 yıllar boyunca aşama aşama büyüyerek lümeni daraltan bir ateroskleroz olurken, diğer süreçte ise dinamik, aniden ortaya çıkan, lümeni tamamen tıkayan trombüs oluşabilir. Bu nedenle aterotromboz terimi kullanılır. Kronik stabil angina pektorisde ateroskleroz baskın iken, AKS durumunda tromboz baskın rol alır.(16)

AKS genelde aterosklerotik plak üzerinde akut tromboz neticesinde gelişen yaşamı tehdit eden bir durumdur. Tromboz olayı aterosklerotik plakta ruptür yada aşınma ile başlar. Bu sürece vazokonstriksiyon eşlik eder veya etmez. Ender olarak AKS; arterit, travma, tromboemboli, diseksiyon, konjenital anomaliler, kokain alımı, kalp katater komplikasyonları gibi durumlarda da oluşabilir.

ATEROSKLEROZ

ATEROSKLEROZ büyük ve orta boy arterlerin primer olarak intima tabakasını tutan, başlangıç lezyonu endotel disfonksiyonu olan, esasında makrofaj ve T hücre gibi inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulunan, lipid çekirdek ve fibröz kapsül yapısından oluşan fibroproliferatif tarzda kronik inflamatuvar bir hastalıktır.(17)

EPİDEMİYOLOJİSİ:

Ateroskleroz insanlarda önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. İnsanlarda aterogenezis için ilk adımlar çoğunlukla kavramsaldır. Fakat genç insanlardan elde edilen gözlemlerin hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlarla birleştirilmesi önemli ipuçları sağlamıştır.

Kolesterol, doymuş yağ gibi aterojenik diyetle başlamayla küçük lipoprotein partikülleri intima içinde birikme başlar.

Bu küçük lipoprotein partikülleri intimanın proteoglikanlarına bağlanarak topaklar halinde birikime başlar.

Bu bağlanma ve birikim süreci sonucunda partiküllerin kalış süresi uzamış olur. Proteoglikanlara bağlanan lipoprotein partikülleri oksidatif veya diğer kimyasal modifikasyona eğilimi arttırmış olur ve bu durum erken aterosklerozun önemli bir ögesi olarak düşünülmektedir.(18)

Diğer çalışmalar tek tabakalı endotelin, predispozan bölgelerin geçirgenliğinin LDL düşük yoğunluklu lipoproteinlere arttığını düşündürür. Yeni oluşmakta olan aterom tabakasında oksidatif strese katkısız faktörler; damar hücresinin ekspres ettiği NADH/NADPH oksidaz, infiltratif lökositlerden salınan lipooksijenaz veya miyeloperoksidazlarıdır.(19)

LÖKOSİTLERİN BİRARAYA TOPLANMASI:

Lezyonun oluşum sürecinin erken evresinde diğer kriter lökositlerin birikimidir.
(20)

Normalde endotel lökosit birikimi ve toplanıma direnç gösterir. İltihaplı dokularda bile lökosit g   arterlerden değil postkapiller venüllerden olur. Ancak hiperkolesterolemi başladıktan hemen sonra lökositler damar endoteline tutunur.

Lökositler intima içine girmek için diapedes oluşur ve intimada lipidler birikerek köpük hücresine dönüşür.(şekil 1)

Endotel yüzeyinde belli bazı lökosit adezyon molekülleri monositlerin ve T lenfositlerin adezyon olayını düzenler.

İmmunoglobulin  st ailesi  yeleri vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi oluşumlardan ibarettir.

Tavşanlar ve farelerdeki çalışmalar ateromatöz lezyonları örten endotel hücre  zerindeki VCAM 1 ekspresyonunu göstermiştir.

Lökosit adezyon molekülerinin im nglob lin üst ailesinin diğer bir  yesi de hücreler arası adezyon molekülü-1(ICAM) dir.Dolaşımın birçok bölgesinde endotel hücrelerince yaygın olarak eksprese edilir.

Selektinler diğer bir lökosit adezyon kategorisini oluşurmaktadır.Selektinlerin prototipi E selektin (Endotel için) olup endotelden eksprese edilir.E-selektin polimorfon klear lökositleri bir araya toplar.Bu hücre tipi erken aterom yapısında nadiren bulunur veya hiçbir zaman bulunmamaktadır.Bu hücre konak savunmasında önemli bir protagonisttir.(21)

Selektin ailesinin diğer  yesi platelet orjinli P-selektinlerdir.

Selektinler endotel üzerinde lökositlerin sıçrama ve yuvarlanma hareketinin teşvik ederler. Genetik olarak değişikliğe  ğratılmış farelerde yapılan deneysel ateroskleroz aailmelerinde VCAM 1 ve P-selektinin rol aldığı kanıtlanmıştır.

Endotel duvarına yapışan lökositlerin endotel içine nüfuz edebilmek için bir sinyal almaları gerekmektedir. Güncel yönlendirilmiş lökosit göçü kemoatraktan moleküllerinin aktivasyonunu ilgilendirir.

Oksidize olmuş lipoprotein ve diğer uyarılara yanıt olarak monositleri çeken protein -1 (MCP-1) üretilir. MCP-1 monositlerin göçünü ve kemotaksisini sağlar. Genetik olarak modifiye edilmiş MCP-1 veya reseptörü CCR-2'den yoksun farelerle yapılmış çalışmalarda ateroskleroz süreci zayıflamış yada gecikmiştir. İnsan ateroskleroz lezyonlarda, etkilenmeyen damarlara oranla MCP-1 daha fazla artmıştır.

Lökositlerin üzerinde CXCR2'e bağlanan interlökin 8 de deneysel aterosklerozda rol oynar. Diğer bir kemokin olan fraktalkinin de aterogenezise katkıda bulunur.(22)

Başka bir kemoatraktan sitokin grubu da plak içinde lenfosit birikim sürecini hızlandırabilir. Lenfosit selektif bu kemokinler IP-10, I-TAC ve MIG'dır.

LEZYON OLUŞUMUNUN ODAKSALLIĞI:

Morfoloji, lipid birikimi ve adezyon molekül ekspresyonu çalışmaları ateromların daha çok odaklar şeklinde oluştuğunu göstermektedir. Bazı yazarlar çok odaklı aterogenez kavramını ortaya atmakta ve ateromun arter duvarında iyi huylu bir leiomyom olarak oluştuğunu yazmaktadırlar.

Kan akımlarının ayrıldığı dallanma noktalarından sonra arterlerin proksimal bölümlerinde oluşma eğilimi hidrodinamik bir yapıyı düşündürmektedir.

Çok dallı olmayan internal meme arteri veya radial arterde ateroskleroz eğilimi bulunmamaktadır.

Lokal olarak akımdaki düzensizlik aterogenezis oluşumunu tetikleyebilir.

Laminer akımın olduğu dallanma özelliğinin olamdığı arteriyel yapıda bu özellik, ateroskleroza karşı koruyucu bir rol sağlar.(23)

İn vitro deneyler laminar akımın ateroskleroza karşı koruyucu özelliği bulunan süperoksid dismutaz veya nitrik oksid sentetaz gibi enzimlerin ekspresyonunu artırtığı gösterilmiştir.

Süperoksid dismutaz enzimi harsalı dokudan ortaya çıkan süperoksid anyonunu katabolize ederek oksidatif stresi azaltır.

Endotelial nitrik oksid sentetaz iyi bilinen bir vazodilatör olan nitrik oksid oluşumunu tetikler. Ayrıca NO vazodilatör özelliğinden başka olarak VCAM1'in etkisine de direnç gösterebilir.

Nitrik oksid bu antienflamatuar etkiyi transkripsiyonel düzenleyici nükleer faktör kappa B (NFkB)'yi etkileyerek gerçekleştirir. NFkB sistemi genellikle enflamatuar yanıtla ilgili sayısız genin regülasyonunda rol oynar.(24)

Benzer şekilde damar gelişim biyolojisine ilişkin çalışmalar arterlerin farklı oran ve tarzda ateroskleroz geliştirme eğiliminin anlaşılmasına yardımcı olabilmektedir. Farklı bölgelerdeki düz kas hücrelerinin embriyolojik kökenleri değişmektedir.

Örneğin, üst beden arterleri nörektodermden düz kas hücrelerini toplayabilir. Buna karşın alt beden düz kas hücreleri esasen mezodermden köken alırlar. Koroner arter düz kas hücreleri pro-epikarttan çıkmaktadır. Yaralanma veya transplantasyon sonrası arterler kemik iliğinden gelişen düz kas hücreleriyle dolabilmektedir.

Düz kas hücrelerin kökenlerindeki bu farklılıkların insandaki ateroskleroza ve zamanla değişik yerlere ateromların yayılmasını nasıl etkileyebildiği tuzaklarla dolu ancak spekülatif bir çalışma olacaktır.

ARTER STENOZLARI VE KLİNİK ANLAMLARI

Önceki bölümlerde aterosklerotik plağın oluşmaya başlama ve gelişmesini tartıştık. Aterosklerotik sürecin bu fazları genellikle birçok yıl sürmekte ve bu

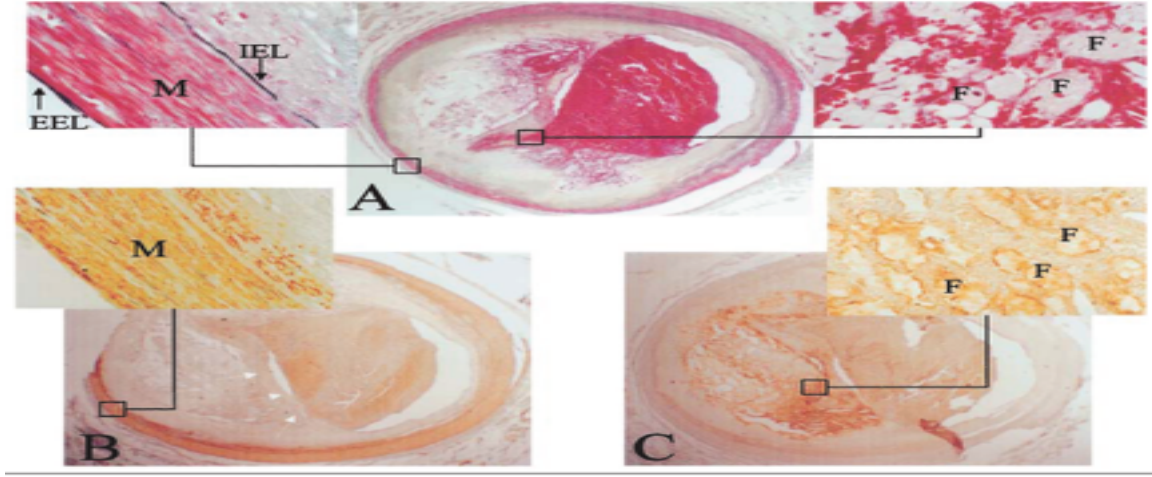
zaman zarfında etkilenmiş birey sıklıkla herhangi bir semptom göstermemektedir. Plak yükü arterin dışı doğru yeniden biçimlenmesi kapasitesine göre aşırı miktarda olduğunda, arter lümeni istila edilmeye başlanır. Lezyonun stabil veya asemptomatik gelişme fazı sırasında büyüme kesintili olup göreceli sakin dönemler hızlı ilerleme fazlarıyla kesilmektedir. (Şekil 3) İnsan anjiyografi çalışmaları koroner arter stenozlarında bu kesintili gelişmeyi desteklemektedir.(25) Eninde sonunda stenozlar arter içinden kan akımını engelleyecek dereceye ulaşır. Yüzde 60'ı aşkın daralmalara neden olan lezyonlar artan gereksinme durumunda akışı kısıtlayabilmektedir. Bu tipte atero oklüzif hastalık sıklıkla kronik stabil anjina pektoris veya aralıklı klodikasyona neden olmaktadır. Bu nedenle semptomatik ateroskleroz lezyon oluşmaya başladıktan on yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak birçok miyokart enfarktüsü olgusunda 1 aydan önce stabil göğüs ağrısı öyküsü saptanamaz. Birkaç klinik gözlem miyokard enfarktüslerinin birçok kez yüksek derecedeki stenozlardan değil aksine akışı kısıtlamayan stenozlardan kaynaklandığını düşündürmektedir. Örneğin miyokard enfarktüsünün ortaya çıkmasından aylarca önce koroner arteriyografi yapılan kişilerde suçlanan lezyon sıklıkla % 50'den az darlıklar olmaktadır. Böyle dört seri anjiyografik çalışmanın toplu analizinde % 60 veya daha dar arterlerin ancak yaklaşık % 15'inden akut miyokard enfarktüsü kaynaklanmıştır. İntima lezyonunun kritik derecedeki stenoza doğru tedrici ilerlemesi yerine biz artık en tıkalı tipte olması gerekmeyen plağı komplike eden trombozun kararsız anjina veya akut miyokart enfarktüsü ataklarına yol açtığını anlamış bulunmaktayız. Tromboliz geçirmekte olan kişilere uygulanan anjiyografik incelemeler bu görüşü desteklemektedir. Böyle bir çalışmada ilk kez geçirdikleri miyokard enfarktüsü sonrası tromboliz uygulanan hastaların yarısında akut trombüs eritildikten sonra altta yatan stenozun % 50'den daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular küçük ateromların miyokard enfarktüslerinin çoğundan sorumlu olduğu anlamına gelmemektedir. Akut miyokart enfarktüsüne neden olan lezyonlar büyük hacimli olabilir. Ancak

kompanseuar genişleme nedeniyle kritik derecede lümen daralmasına yol açmayabilirler (25). Doğallıkla kritik lezyonlar miyokard enfarktüslerine neden olmaktadır. Tıkayıcı olmayan lezyonlara göre yüksek derecede darlıkların akut miyokart enfarktüsüne yol açma olasılığı daha yüksektir. Ancak bir koroner ağaçta kritik derecede stenoza neden olmayan lezyonların sayısı, çok dar fokal lezyonların sayısını aştığından; yüksek derecede stenozların tek başına miyokard enfarktüsüne neden olma ihtimalleri daha fazla olmasına rağmen, daha düşük oranlı darlıklarla daha çok sayıda MI oluşmaktadır.

TROMBOZ VE ATEROM KOMPLİKASYONU

Akut koroner sendromların patogenezinin ilişkin görüşlerimizdeki bu gelişme kronik aterosklerozdan akuta geçmede kritik mekanizmanın tromboz olduğunu vurgulamaktadır. Koroner tromboz mekanizmalarını anlayışımız hatırı sayılır derecede gelişmiştir. Biz artık aterosklerotik plaktaki yırtılmanın akut tromboza neden olduğunu anlamış bulunmaktayız. Koroner trombüslerinin çoğunu birkaç önemli plak yırtılma mekanizması oluşturmaktadır(26).

Birinci mekanizma akut miyokart enfarktüsü olgularının üçte ikisinden sorumlu olup plağın fibröz kapsülünün yırtılmasını ilgilendirir.(Şekil1) Başka bir mekanizma intima yüzeyindeki aşınma olup (Şekil 2) çok seçici davranılarak yüksek merkezlere sevk edilmiş olmasına rağmen ani kardiyak ölümle hayatını yitirmiş olan bireylerde medikal araştırmacıların tespit ettiği gibi akut miyokard enfarktüslerinin dörtte birine varan bölümünden sorumludur. Koroner ani ölüm mekanizması olarak yüzeysel erozyon erkeklerden ziyade kadınlarda daha çok oluşmaktadır

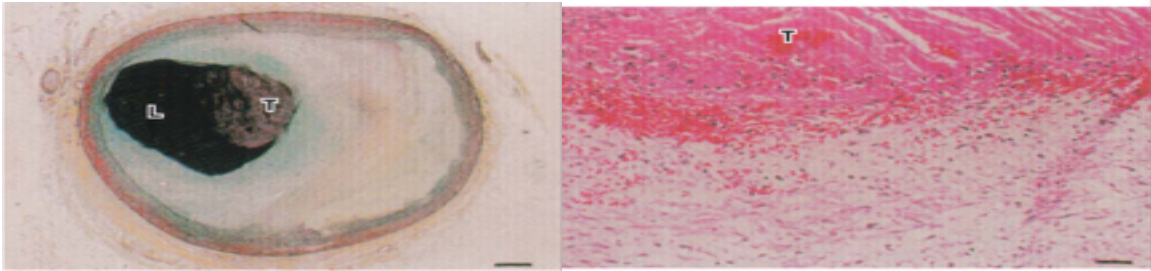
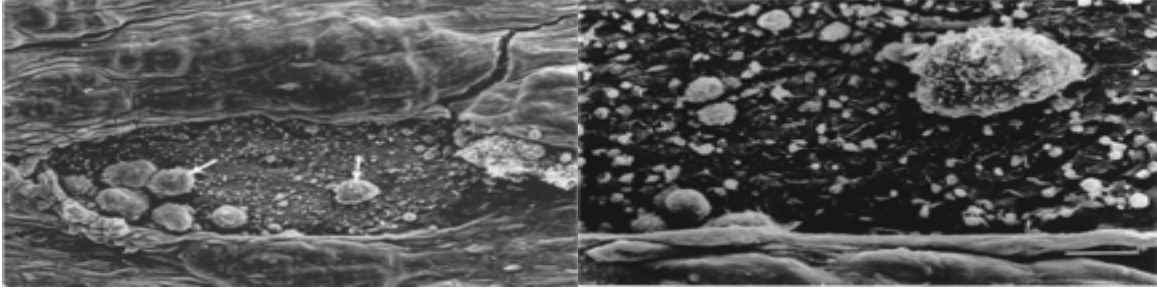


Şekil 1. Ölümcül tromboza neden olmuş bir plak yırtılması örneği. A, Movat boyası B, HHF-35 ile immün boyamada düz kas hücreleri görülmektedir. Media katmanı (M = media) içindeki bol miktarda düz kas hücreleri bulunmasına karşın fibröz kapsül içindeki düz kas hücrelerinin seyrekliğine dikkat ediniz. C, Makrofajların boyanması (CD-68) fibröz kapsül yakınında enflamatuvar hücrelerin biriktiğini göstermektedir. (F = köpük hücreleri). EEL= dış elastik katman; IEL= iç elastik katman

(KAYNAK:Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS ve ark: Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. Cardiovasc Pathol 10: 189, 2001

A

B



C

D

Şekil 2. Elektron mikroskopisi taramalarıyla gösterildiği gibi deneysel aterosklerotik lezyonların yüzeylerindeki erozyon. İleri evre aterosklerotik plakların endotel katmanındaki erozyon kan ve trombositleri kollajen trombosit aktivasyonu ve trombozun olduğu subendotel bazal membrana maruz bırakmaktadır. A, Düşük büyültmede endoteldeki çadırlaşma belirginleşmiştir. Trombosit (oklar) örtüsüyle kaplanmaya başlayan subendotele lökosit adezyonu B, Yüksek büyültmede A panelindeki görüntünün merkezinde subendotel yüzeyine yapışmış lökositler ve trombositler görülmektedir. C, Düşük büyültmede yüzeyel erozyon nedeniyle tromboze olmuş bir koroner arterin histolojik kesidi D, Yüzeyel erozyona bağlı olarak tromboze olmuş bir koroner arterin daha yüksek büyültmedeki histolojik kesidi L =lümen, T =trombüs (KAYNAK:A ve B: *Faggiotto A, Ross R: Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. fatty streal conversion to fibrous plaque. Arteriosclerosis* 4:341, 1984 C ve D, *Farb A, Burke AP, Tang AL ve ark. Circulation* 93:1354, 1996.)

Plak Rüptürü ve Trombozu

Plağın Fibröz kapsülünün yırtılması olasılıkla plağın kabuğunun maruz kaldığı g    lerle fibröz kapsülün mekanik gücü arasındaki dengesizliği yansıtabilmektedir. Kollajenin interstisyel formları fibröz kapsülün yırtılmasına karşı oluşan biyomekanik direncin büyük bir bölümünü sağlamaktadır. Bu nedenle kollajen metabolizmasında yer alan süreçler plağın yırtılma eğilimini düzenlemektedir. Düz kas hücrelerinin kollajen sentezini azaltan faktörler bu hücrelerin plağın fibröz kapsülünü onarma ve koruma yetisini de bozabilmektedir. Örneğin T hücrelerinden türeyen sitokin, interferon gama düz kas hücrelerinin kollajen sentezini inhibe edebilmektedir. Diğer taraftan daha önce bildirildiği gibi aktivasyon sırasında trombosit granüllerinden salınan bazı aracı maddeler düz kasın kollajen sentezini artırabilmekte ve plağın fibröz kapsülünü güçlendirme eğilimi göstermektedir. Bu aracılar arasında TGF-b ve PDGF sayılır. Düz kas hücreleri tarafından yeni kollajen sentezinin azalmasına bağlı olarak fibröz kapsülü oluşturan hücre dışı matriks makromoleküllerinin katabolizmasındaki artış bu oluşumu zayıflatarak yırtılma ve dolayısıyla tromboza duyarlı hale getirmektedir. Matriksi bozan ve düz kas hücresinin g    i ile arter yeniden biçimlenmesine katkıda bulunduğu düşünülen bu enzimler fibröz kapsülün zayıflamasında da rol oynayabilmektedir. İleri evredeki insan ateromunda arter hücre dışı matriksinin kollajen ve elastinini parçalayabilen matriks metalloproteinazları ve elastolitik katepsinleri aşırı miktarda eksprese edilmektedir. Bu nedenle plağın fibröz kapsülünün dayanıklılığı dinamik biçimde düzenlenmekte, intimaadaki enflamatuvar yanıt plak dayanıklılığının moleküler belirleyicileri ve dolayısıyla ateromun trombotik komplikasyonlarıyla ilişkili olmaktadır. Kollajen sentezinde azalma ve degradasyonunda artma sonucu plağın fibröz kapsülündeki incelme, patoloji çalışmalarının ni  in yırtılmış ve ölümcül miyokart enfarktüsüne neden olmuş aterosklerotik plaklarda fibröz kapsülün ince olduğunun saptanması gerçeğini

muhtemelen açıklamaktadır. “İncinebilir” denilen aterosklerotik plağın başka bir özelliği de düz kas hücrelerinin göreceli azlığıdır. Daha önce açıklandığı gibi hem çözünebilir hem de T lenfositlerinin yüzeyi ile ilişkili enflamatuvar araçların düz kas hücrelerinin programlanmış ölümünü teşvik edebilmektedir. Plaklar içindeki lokal enflamasyon alanlarında düz kas hücrelerinin yokluğu olasılıkla plakların yırtılma yerlerinde düz kas hücrelerinin göreceli azlığına katkıda bulunmaktadır(27). Bu hücreler fibröz kapsülün matriksini onarma ve koruma için gerekli kollajenlerin yeni sentez kaynağı olduğundan düz kas hücrelerinin eksikliği fibröz kapsülün zayıflaması ve dolayısıyla bu plağın rüptüre olma eğilimine katkıda bulunabilmektedir.

“İncinebilir” denilen aterosklerotik plağın üçüncü mikroanatomik özelliği de belirgin bir makrofaj birikimi ve geniş bir lipit havuzunun varlığıdır. Kesin biyomekanik görüş açısından geniş bir lipit havuzu biyomekanik güçlerin fibröz kapsülün sırt bölgelerine yoğunlaşma görevini üstlenebilmektedir. Metabolik bakış açısından plağın orta bölgesine karakteristik, matriks katabolizması ve dolayısıyla düz kas hücresi apoptozunu düzenlediği düşünülen etkinleşmiş makrofaj sitokinleri oluşturmaktadır. Apoptotik makrofajlar ve düz kas hücreleri plağın kendiliğinden veya iyatrojenik olarak parçalanması sonrası partiküllü doku faktörü oluşturabilmektedir.

Riskli hastalarda akut miyokard enfarktüsü veya kararsız anjina insidansını azaltmada lipit düşürücü tedavinin başarısı lipit birikimi, enflamasyon ve plak trombojenisitesini azaltmasına bağlıdır. Son zamanlarda yürütülen hayvan çalışmaları ve insanlarda periferik enflamasyon belirteçlerinin izlenmesi bu kavramı desteklemektedir (28-29).

HASSAS (VULNERABLE) PLAK

Ateroskleroz olayı sabit bir süreç değildir. Karasız plaklar kararlı plaklarla karşılaştırıldığında daha büyük bir lipid çekirdeğe sahiptirler. Düz kas hücre yoğunluğu daha düşüktür. Lipid çekirdeği örten fibröz başlık incedir ve enflamatuvar hücre oranı, doku faktörü oranı daha yüksektir.(30) Plak hassasiyeti, plağın bulunduğu yere plak boyutuna duvar gerilimine ve plak yüzeyi üzerindeki akımın etkisine bağlıdır. Fibröz kapsül yüksek oranda tip 1 kollajen içerir. Bu fibröz kapsül büyüme faktörünün modüle ettiği kollajen sentezi ve makrofajlardan salınan proteazlar aracılı yıkım ile sürekli denge halindedir. Düz kas hücre apoptozisi de başlık dokusunu zayıflatabilir. Patolojik çalışmalarda yırtılmış plaklarda makrofaj oranı kararlı plaklara göre 6-9 kat daha fazladır ve yırtılmış plaklar plak yırtılma yerinde makrofajları aktive eden ve aynı zamanda düz kas hücre proliferasyonunu sağlayan sitokinleri salgılayacak aktive olmuş T lenfositleri içerir.(31) AKS gelişiminde trombozun rolü otopsi (32-33) ve anjiyografik datalarla (34) sağlanmıştır. AKS 'de tromboz genelde vulnerable plağın bir bölgesinde gelişir. Plak yırtıldıktan sonra açıkta kalan lipidden zengin çekirdek oldukça trombojeniktir ve yüksek oranda doku faktörü içerir.(35) Tromboz, plak yırtılması veya aşınması damarda tam yada tama yakın bir tıkanma yapabilir. Trombüs STEMI'da fibrinden zengindir. ST yükselmesiz AKS 'da ise plateletten zengindir ve kısmen veya aralıklı tıkayıcıdır.

Plak yırtılma yerinde trombositten zengin trombüs parçalanarak distale atabilir, bu trombosit tıkaçları miyokarda küçük nekroz alanlarına neden olarak miyokard nekroz belirteçlerinin salınımına neden olabilir.(32) AKS hastalarında kararsız plakların yapısının diffüz olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur. AKS hastalarında koroner damar içi tromboz ile veya bu olmadan çoğul bölgelerde plak yırtılması ve buna eşlik eden çeşitli sistemik inflamasyon ve tromboz belirteçleri artmıştır.(36)

Hiperlipidemi, sigara ve yüksek fibrinojen düzeyi artışının bu hastalarda kararsızlığa katkısı mevcuttur. Koroner tonustaki küçük değişiklikler miyokardiyal kan akımını etkileyebilir ve kan akımında azalmaya neden olabilir. En sık vazokonstriktör maddeler serotonin, tromboksan A2 ve trombin olup aterosklerotik plağa yakın yerdeki platelet ve trombüslerden salınır. AKS nedeni olarak koroner tıkanmanın ilk örneği varyant angina'dır.(prinzmetal) Bu durum genelde kritik düzeydeki veya onun biraz altındaki darlıklarda oluşur.(37) Hızlanmış aterosklerozda ağır endotel hasarı sonucu hızlanmış düz kas hücre proliferasyonu oluşur. Bunu platelet aktivasyonu ve trombüs oluşumu izler. Bazı kalp dışı olaylar sonucu koroner darlık olsun ya da olmasın AKS atağı gelişebilir. Miyokardın oksijen tüketimin artırıp böylece AKS olayı yaratan durumlar arasında ateş, taşikardi, tirotoksikoz, hiperadrenerjik durum, ani duygusal gerilim, hipertansiyon, aort darlığı bulunmaktadır. Ayrıca oksijen sağlanımında azalma ile ilgili olarak anemi, methemoglobinemi ve hipoksemi sayılabilir. Zorlu fiziksel egzersiz, uykusuzluk veya aşırı yemek yemenin de AKS'i tetiklediği gösterilmiştir.(38)

TANI VE RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

AKS'da tanı ve risk değerlendirme yakın ilişkilidir.

ST yükselmesiz Mİ klinik olarak çeşitli semptomları kapsar.

1-Dinlenme halinde 20 dakikadan fazla süren angina

2-Yeni başlayan şiddetli angina, Kanada Kardiyovasküler Topluluğu Sınıflaması'na göre sınıf 3 angina (CCS3)

3-Önceden kararlı olan anginanın en az CCS 3 angina ile (kreşendo angina) kısa süre önce kararsız hale gelmesi

4-Post Mİ angina olması

Hastaların %80 'inde uzun süreli ağrı izlenirken, %20 'sinde hızlanmış angina izlenir.(39)

ST yükselmesiz AKS'ın klinikte tipik şekli sol kol boyun ve çeneye yayılan aralıklı yada sürekli olan retrosternal basınç ya da ağırlık hissidir. Bu semptomlara bulantı, kusma, terleme, çarpıntı, nefes darlığı, senkop eşlik edebilir. Ancak atipik şekillerle de oluşabilir. Bunlar; epigastrik ağrı, kısa süre önce başlayan sindirim zorluğu, batıcı göğüs ağrısı, plöritik göğüs ağrısı ve nefes darlığında artmadır. Atipik yakınmalar daha çok genç (25-45 yaş) ve yaşlı hastalarda, kadınlarda, diabetiklerde, kronik renal yetersizliği ve demans hastalarında izlenir.(40) Göğüs ağrısının olmaması tanının daha zor konulmasına neden olur.(41) EKG normal veya normale yakınsa veya hipertrofi ve ventrikül içi ileti kusurlarında tanı yine zor olabilir. (42) Semptomların bazı özellikleri tanıyı destekler.

Semptomların egzersizle oluşup, nitrat veya istirahatle azalması tanıyı destekler.

Dinlenme ile olan semptomlar, yalnız egzersizle olan semptomlara oranla daha kötü prognozludur.

Taşikardi, hipotansiyon, kalp yetersizliğinin oluşması kötü prognozu gösterir.

Bir hastada özellikle semptom durumunda koroner arter hastalığı riskini artıran durumlar vardır. Bunlar; ileri yaş, erkek cinsiyet olması, perifer ya da karotis arter hastalığının olması olarak sayılabilir. Özellikle diabet, renal yetersizlik, geçirilmiş Mİ olması , PKG ya da CABG öyküsü olması da riski artırır.

ÇOĞUL BELİRTEÇLİ YAKLAŞIM

ST yükselmesiz Mİ'nin fizyopatolojisinin kompleks olması ve bu yolları belirten birkaç belirteç olduğu için bu belirteçler bir arada incelenmelidir. Güncel olarak hasta hastaneye geldiği zaman akut risk sınıflaması için troponinlerin kullanımı

önerilmektedir. Aynı zamanda yada sonraki günlerde tedavi ve uzun dönem mortalite tayini için kreatinin klirensi, BNP veya NT-proBNP kullanılabilir. Güncel olarak uzun dönem mortaliteden sorumlu alttaki enflamatuvar aktivitenin saptanması için yalnızca HsCRP kullanılabilir.

AYIRICI TANI

NSTEAKS'yi taklid eden kardiyak ve kardiyak olmayan birkaç durum vardır.

Kardiovasküler sistem hastalıkları:

Aritmiler

Perikardit

Myokardit

Aort diseksiyonu

Pulmoner hastalıklar:

Pulmoner embolizm

Plörezi

Pnömotoraks

İskeletsel bozukluklar:

Rip fraktürü/kontüzyon

Omurga hastalıkları

Tietze sendromu

Gastrointestinal bozukluklar:

Özefajit/özofagal ruptür

Pankreatit

Safra kesesi disfonksiyonu

Diğerleri:

Herpes zoster

Göğüs/kemikleri tutan malign hastalıklar

Hipertrofik kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalığı gibi altta yatan kronik kalp hastalıkları ST yükselmesiz Mİ'ın tipik semptomları, kardiyak biyobelirteç artışı ve EKG değişiklikleri ile ilişkilili olabilir. Ayrıca miyokardit, perikardit veya miyoperikarditte tipik göğüs ağrısı, biyobelirteçlerde artma ve segmenter hareket sorunu yaparak ST yükselmesiz AKS benzeri durum yapabilir. Kardiyak olmayan ancak yaşamı tehdit eden non-kardiyak tanılar mutlaka konmalıdır. Bunlar arasında nefes darlığı, göğüs ağrısı EKG değişiklikleri, kardiyak biyomarkerlarda artma yapan pulmoner emboli önemlidir. Bu durumda akciğer grafisi, BT veya MR, D-Dimer önerilen tanısal testlerdir. Aort diseksiyonu önemli yaşamı tehdit eden ayırıcı tanı olarak göz önüne alınmalıdır. Diseksiyon koroner arterleri içine aldığı zaman ST yükselmesiz AKS diseksiyonun bir komplikasyonu olabilir.

Kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ fizyopatolojisi izole iskemik bir olayın ötesinde 3 fazlı geniş bir olay zincirini içerir. Genellikle akut iskemik olay üzerinde odaklanılsa da patofizyolojik olarak akut klinik olayın hem birkaç dekadlık öncesi hem de sonrası bulunur.

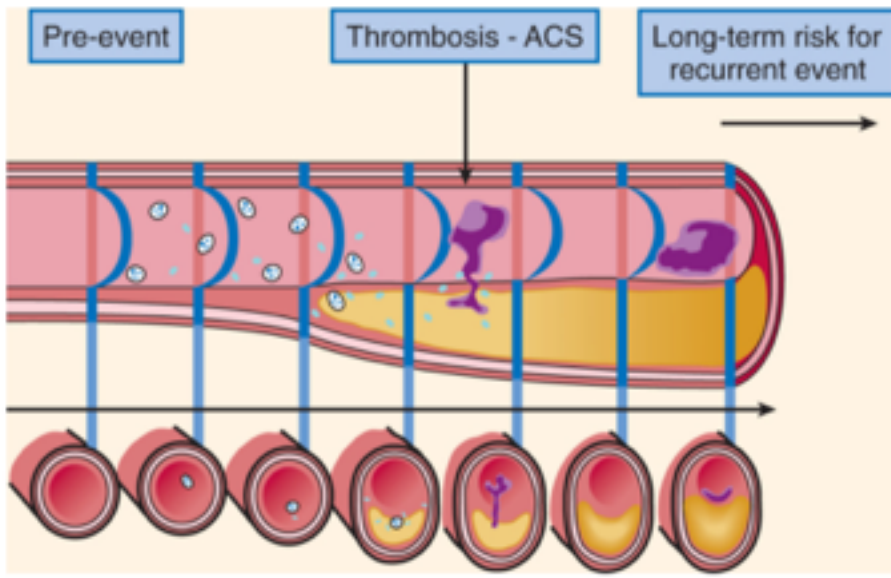
Akut olay aterosklerotik plağın erozyonu ve ruptürü sonucu oluşan trombüs formasyonunu içerir ve bu süreç aterotromboz olarak isimlendirilir. Kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ 'da akut iskemi miyokardial oksijen tüketiminde artma ile (örnek olarak taşikardi yada hipertansiyonla) veya oksijen sunumundaki azalma ile (koroner lümenin kan akımının plateletten zengin trombüsle, vazospazm yada hipotansiyonla azalması ile) oluşabilir.

Kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ'da gelişen olayların sıralaması belirlenmiş olup, ilk olarak koroner kan akımında azalmanın önemli bir göstergesi olan koroner sinüs oksijen saturasyonu azalır. Sonra ST depresyonu olur, onu göğüs ağrısı, kan basıncı ve kalp hızındaki artma izler.

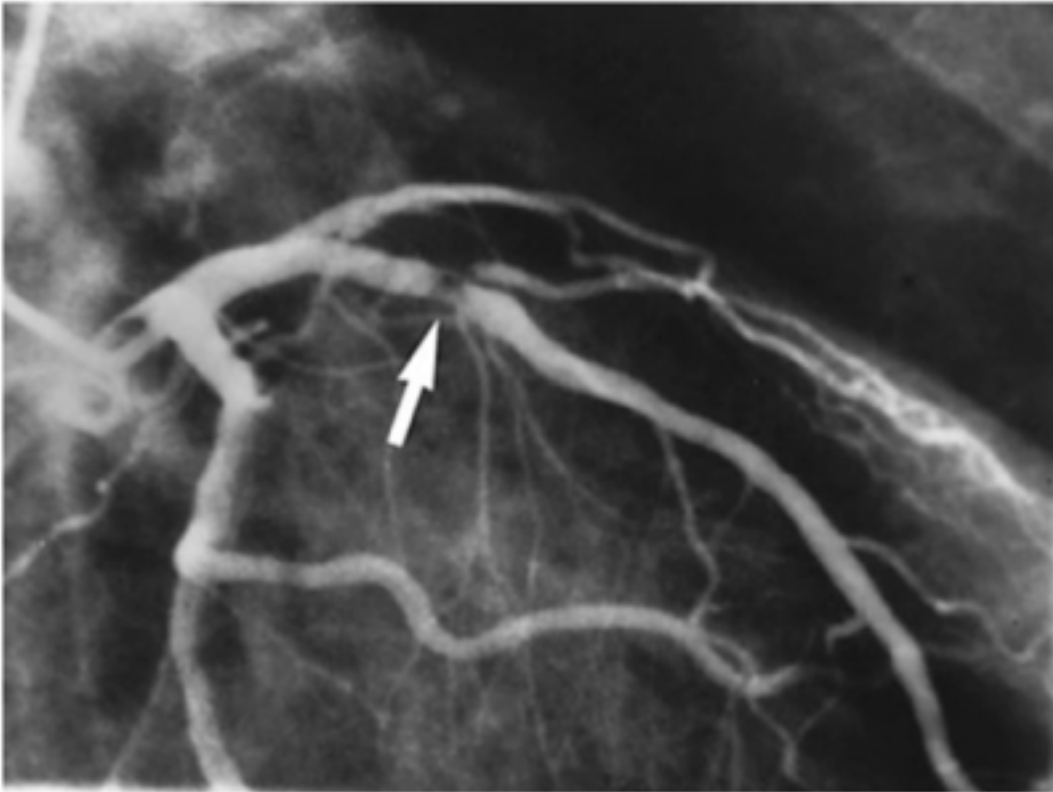
TROMBOZ SÜRECİ

Fizyopatolojide Kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ için trombozun santral rolü 6 şekilde gösterilmiştir.

- 1- Trombüs genelde erozyona uğramış plakta yada ruptüre plak tarafında gösterilmiştir.(43)
- 2- Koroner atektomi örnekleri de stabil angina pektorisle kıyaslandığında daha yüksek oranda trombotik lezyon içerdiği gösterilmiştir.
- 3- Koroner anjioskopide trombüs formasyonunu göstermiştir.(44)
- 4-Koroner anjiografide ruptüre plak varlığını destekleyen irregüleriteyi, ülserasyonu veya birçok hastada trombüs varlığının göstermiştir.(45)
- 5-Birkaç platelet aktivasyon marker yüksekliği ve fibrin formasyonu devam eden trombüs oluşumunu gösterir.(46)
- 6-Klinik sonuçların antitrombotik tedavi ile gerilemesi de trombüs varlığını ve önemini destekler.



SEKİL 3: Aterotrombozis: genel ve ilerleyici bir süreçtir. bu süreç üç önemli fazı içerir. bunlar aterom plağının gelişimi, tromboz ve akut koroner sendrom süreci, tekrarlayan olaylar için uzun dönem risk fazlarıdır. (KAYNAK: *Circulation* 104;365,2001)



ŞEKİL 4: Stabil olmayan bir hastada koroner arter trombüs varlığı. 0 yaşında erkek hasta, göğüs ağrısı esnasında geçici ST elevasyonu mevcut olup, koroner anjiyografide sol ön inen arterde düzensiz dolum defekti görünümü (*KAYNAK: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*).

PLATELET AKTİVASYONU VE ADEZYONU

Plateletler stabil aterosklerotik plağın unstabil lezyona transformasyonunda anahtar rol oynar. Aterosklerotik plağın ülserasyonu yada ruptürü ile subendotelyal matriks (kollajen, doku faktörü gibi) kanla temasa geçer. Bu ilk adım plateletlerin adezyon sürecidir ve plateletler; glikoprotein 1b ile Von Willebrand Faktöre ve Glikoprotein 6 ile de kollajene bağlanır. Böylece platelet adezyon süreci oluşur. Platelet adezyon sürecinden sonra plateletlerin aktivasyonu gelişir. Plateletlerde şekil değişikliği oluşur, plateletler düz diskoid şekilden spikiloid bir forma döner. Bu şekilde trombin oluşumu için yüzey alanı artırılmış olur. Plateletlerden alfa ve dense granül salınımı tromboksan A₂, serotonin ve diğer platelet agregatör ve kemoattractant ajan salınımı olur. Platelet yüzeyinde glikoprotein 2b-3a ekspresyonu artar ve fibrinojene olan afinite artar.

Final yolak ise platelet agregasyonu olup fibrinojen platelet Gp 2b-3a'ya bağlanır ve agregasyon formasyonu oluşur.

SEKONDER HEMOSTAZİS

Platelet tıkaçının oluşumuyla simültane olarak plazma koagülasyon kaskadı aktive olur. Doku faktörü güçlü olarak koroner arter trombozunu tetikler. Sonunda faktör 10; trombin formasyonu oluşumunu aktive eder, trombin arteriyal tromboziste santral rol oynar. Trombin fibrinojeni fibrine çevirir. Trombin aynı zamanda platelet agregasyonunu güçlü şekilde stimüle eder. Trombin faktör 13'ü de aktive eder, faktör 13 fibrin tıkaçının stabilizasyonunu

sağlar. Trombin molekülü koroner trombüsü birleştirir ve yeniden trombozis için nidus formu teşkil edebilir.

KORONER VAZOKONSTRİKSİYON

Dinamik olarak gelişen 3 koroner vazospastik süreç tariflenmiştir.

1-Prinzmetal varyant angina (46)

2-Küçük intramural rezistans damarlarda konstriksiyondan dolayı sonuçlanan mikrosirkülatuar anginaya neden olan koroner vazokonstriksiyon

3-En yaygın olarak ise plateletlerden salınan serotonin,tromboksan A2 gibi lokal vazokonstriktör aracılığı ile oluşan vazokonstriksiyon

Azalmış nitrik oksid üretimi ve artmış Endotelin salımı ile endotelial disfonksiyon varlığı da vazokonstriksiyon gelişimini artırır. Adrenerjik stimulus, soğuk, kokain, mental strese koroner vazokonstriksiyon yapabilir.(47)

PROGRESİF LÜMENDE DARALMA

Kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ oluşumunda diğer bir etyolojik süreç progresif lüminal daralma sürecidir. Bu süreç en yaygın PKG sonrası gelişen restenoz olayında izlenir. Bununla beraber anjiyografik ve atektomik çalışmalar PKG yapılmamış hastalarda da hızlı hücresel proliferasyonu ile ilişkili olarak hedef damarda hızlı ve progresif lüminal daralma gösterilmiştir.(48)

SEKONDER KARARSIZ ANJİNA PEKTORİS

Kararsız angina, önceden koroner arter stenozu olan hastalarda ekstrinsik durumlar tarafından gelişen ve miyokardiyal oksijen sunumu ile oksijen tüketimi arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişebilir.(49) Oksijen tüketimini artıran durumlar taşikardi (hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon gibi) ateş, tirotoksikozis, hiperadrenerjik durum, hipertansiyon ve aort darlığı gibi afterloadı artıran durumlar sayılabilir. Sekonder unstabil angina anemi,

hipoksemi, hipotansiyon, hipervizkozite durumu gibi bozulmuş oksijen sunumu olan durumlarda da olabilir. Sekonder angina; primer unstabil anginadan daha kötü prognoza sahiptir.

KLİNİK GÖRÜNÜM

Yapılan çalışmaların sonucuna göre kararsız angina tanısıyla gelen hastaların %30-45'i, ST yükselmesiz Mİ tanısıyla gelen hastaların %25-30'u ve ST Yükselmeli Mİ ile gelen hastaların ise % 20'si bayanlardan oluşur.(50) Yani bayanlarda daha sıklıkla kararsız angina tanısı izlenir. Unstabil anginalı hastalarda önceden geçirilmiş MI oranı, önceden revaskülarizasyon ve ekstra kardiyak vasküler hastalık oranı daha fazladır. Gerçekten Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastalarının yaklaşık %80'inde kardiyovasküler hastalık öyküsü ve bilinen belirgin koroner arter risk faktörü vardır.

FİZİK MUAYENE

Klinik muayene tamamen normal olabilir yada kardiyak iskemi tanısını destekleyebilir. Fizik muayene sıklıkla normaldir. Kalp yetersizliği ya da hemodinamik unstabilite hekimi tanı yönünde hızlandırmalıdır.

Fizik muayenenin önemli bir amacı da pulmoner emboli, diseksiyon, perikardit, pnömotoraks, pnömoni, plevra efüzyonu gibi diğer tanıların ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Bu bağlamda ekstremiteler arası basınç farkı, düzensiz nabız olması, üfürüm ve sürtünme sesi, palpasyonda ağrı olması ST yükselmesiz AKS dışında bir tanıyı düşündürür

EKG

Dinlenme durumunda çekilen 12 derivasyonlu EKG ST yükselmesiz Mİ şüphesi olan hastada birinci basamak tanı aracıdır. EKG hasta acil odasına geldikten

sonra, ilk tıbbi temastan sonraki 10 dakika içinde çekilmeli ve deneyimli bir hekim tarafından okunmalıdır.(51) Kalıcı, 20 dakikadan uzun süreli ST elevasyonu olması ST yükselmeli MI varlığını gösterir.(52) ST yükselmesi yokluğunda, hasta belirti verdikçe EKG'si çekilip önceki EKG ile karşılaştırılmalıdır. EKG kayıtları en az 6 ve 24. saatte ve göğüs ağrısının yeniden oluşması halinde çekilmelidir. Taburculuk öncesi de EKG çekimi önerilir. ST segment kaymaları ve T dalga değişiklikleri kararsız koroner arter hastalığı için önemli EKG göstergeleridir. ST çökmesi gösteren derivasyon sayısı ve ST depresyonunun boyutu yaygınlık ve prognozla ilişkilidir.(53) Uygun semptom varlığında 2 yada daha fazla komşu derivasyonda 0.5 mm'den daha fazla ST çökmesi ST yükselmesiz AKS varlığını gösterir ve prognozla ilintilidir. ST depresyonu 2 mm eşit veya daha yüksek ise mortalite riski altı kat artar. Geçici ST yükselmesi ile kombine ST depresyonu varlığında risk daha da yükselir.(54) Kardiyak olay görülme riski ST depresyonu olan hastalarda, (1mm den daha fazla) T dalga inversiyonu olanlara göre daha fazladır. T dalga inversiyonu olan hastalar ise EKG 'si normal olan hastalara göre daha risklidir.

Anterior derivasyonlarda derin simetrik T negatifliği sıklıkla proksimal sol anterior inen arterde yada ana koronerde önemli darlığı gösterir. EKG'nin tamamen normal olması ST yükselmesiz AKS varlığını dışlamaz. Birkaç çalışmada acilden normal EKG bulguları ile taburcu olan hastaların yaklaşık %5'inde akut MI veya kararsız angina bulunmuştur.(55)

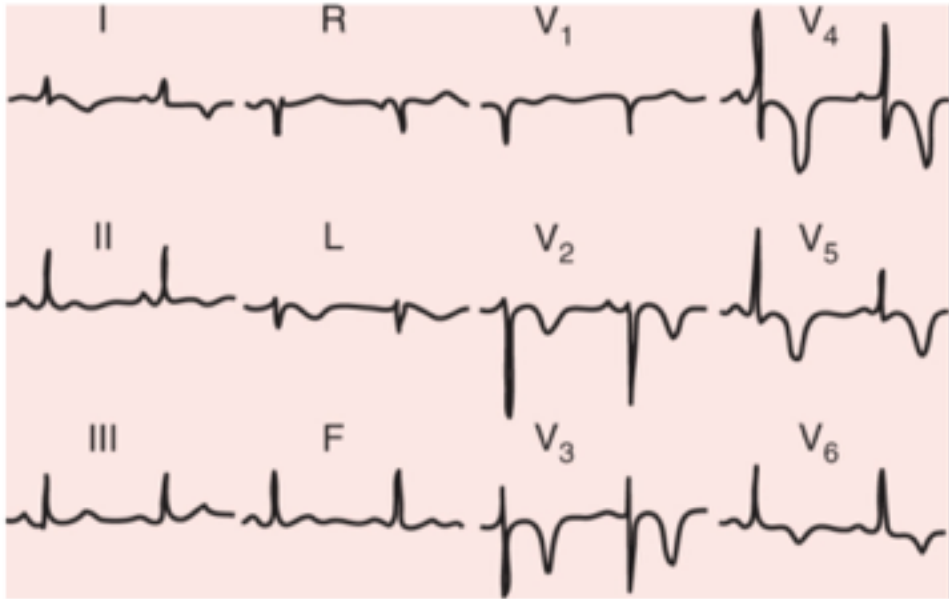
Özellikle sirkumfleks arter civarındaki iskemi sıklıkla olağan 12 derivasyonlu EKG'de gözden kaçır. Fakat V4R ve V3R derivasyonunda ve V7-V9 derivasyonunda saptanabilir. İskemik atak sırasında geçici dal blokları izlenebilir. Dinlenme durumunda standart EKG koroner trombozu ve iskemiye tam yansıtmaz. Kararsızlık evresindeki iskemik atakların yaklaşık üçte ikisi klinik olarak sessizdir ve standart EKG ile saptanması zordur. Online bilgisayar destekli, sürekli 12 derivasyonlu ST izlenmesi değerli tanısal bir araçtır. Birkaç çalışmada ST yükselmesiz AKS hastalarının %15-30'da geçici ST segment

değişiklikleri baskın olarak ST çökmesi izlenmiştir. Bu hastalarda sonradan kardiyak olay görülme oranı fazladır. Sürekli EKG izlemi ile ST izlenimi diğer parametrelere prognostik bilgi verir.

Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastalarının %50'sinde ST depresyonu (yada geçici ST depresyonu) ve T dalga değişiklikleri oluşabilir.

Yeni gelişmiş ST deviasyonu iskemi ve prognoz için önemli ve spesifik bir belirteçtir. Geleneksel olarak hastaların %20-25'inde ST depresyonu eğer 0.1 mv büyük ve eşit ise önemli bir ST depresyonu varlığı izlenir. İlave olarak hastaların %20 'sinde ise 0.05 mv ST depresyonu izlenir ve onlarda da kötü prognoz izlenir.

20 dakikadan daha kısa izlenen geçici ST elevasyonu Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastalarının %10'da izlenir ve kötü prognoz gösterir. Eğer ki T dalga değişimi 0.3 mv'dan daha belirgin değilse akut iskemi için sensitif ancak spesifik değildir.



ŞEKİL 5: EKG incelemesinde ST yükselmesi olmaksızın derin ve simetrik anterolateral T dalga negatifliği izlenmektedir. bu bulgu sıklıkla sol ön inen koroner arterde ciddi darlık ile ilişkilidir. (KAYNAK: *American Journal of Cardiology* 52;14-8, 1983)

DEVAMLİ EKG MONİTORİZASYONU

Devamlı EKG izlemi 2 şekilde Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ için fayda sağlar.

1-Aritmilerin tespiti

2-İskemiye gösteren ST segment deviasyonu

İkinci amaç için ST segment deviasyonunu gösteren holter monitörizasyonu yapılmış ve ters olaylar için güçlü bir belirteç olarak ST depresyonu saptanmıştır.

ST YÜKSELMESİZ AKS İÇİN KULLANILAN KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLER

Miyokard normal olabilir veya değişken derecede nekroz olabilir. Bazı hastalarda , sorumlu arterin kanlandığı miyokardda değişken derecede hücre nekrozu odakları vardır ve bunlar tekrarlayan trombüs embolisine bağlanmıştır. Miyokardiyal nekroz odaklarının enflamasyon alanlarıyla çevrili olduğu gösterilmiştir. Klinik uygulamada, bu küçük hasarlar yalnızca kardiyak troponin T veya troponin I artışıyla saptanabilir ve ESC/AHA/ACC görüş birliği belgesine göre MI olarak sınıflandırılır.

Son zamanlarda tanı ve risk sınıflaması için biyobelirteçler incelenmiştir. Bu markırlar ST yükselmesiz Mİ'nin hücre hasarını, enflamasyonu, platelet

aktivasyonunu, nörohormonal aktivasyonu yansıtabilir. Uzun süreli prognozda renal bozukluk ve diyabet göstergeleri de önemli rol oynar. Troponin T veya Troponin I miyokard hasarı için tercih edilmektedir. CK veya izoenzimi (CKMB) gibi enzimelere göre daha özgül ve duyarlıdır. Miyogloblin hücre hasarını saptayacak özgüllük ve duyarlılıkta değildir. Rutin taramada önerilmemektedir.(56) Kardiyak troponinde artışın esasen yırtılmış plaktan kopan plateletten zengin trombüslerin distale atması sonucu gelişen miyokard nekrozunu yansıttığı düşünülmektedir. Buna göre troponinler, trombüs oluşumunda yardımcı bir belirteç olarak kabul edilebilir. MI ve ölüm açısından troponinler 30 günlük kısa dönem için en iyi belirteç olarak bilinir.(57) Troponin ölçümlerinin uzun dönem yani 1 yıl ve ötesi için de prognostik değeri gösterilmiştir. Troponin yüksekliği diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ek bilgi sağlar.(8) Ayrıca ST yükselmesiz Mİ hastalarında troponin yükselmiş hastalarının saptanması uygun tedavinin seçilmesi açısından da önemlidir.(58) MI hastalarında troponinlerde ilk artış kanda 3-4 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Troponin seviyesi kontraktıl aparatın proteolizisi nedeniyle 2 haftaya kadar yüksek kalabilir. Troponin testlerinin yüksek duyarlılığı ile ST yükselmesiz AKS hastalarının yaklaşık üçte birinde CK-MB ile saptanamayan miyokard hasarı saptanabilir. ST yükselmesiz Mİ hastalarında en yüksek erken dönem risk taşıyan hastalar troponin seviyesinde hafif veya orta düzeyde artış bulunan hastalardır. Hastanın hastaneye gelişinde troponin değerinin negatif olması tanıyı dışlamada anlamlı değildir. Birçok hastada ilerleyen saatlerde troponin pozitifleşebilir.

Miyokard hasarını saptamak için hasta kabulünden 6-12 saat sonra veya başka göğüs ağrısı atağında tekrar ölçüm yapılmalıdır.(59) Ancak ilk troponin belirlenme zamanında son angina atağından itibaren 12 saat geçmiş ve diğer şüpheli durumlar yoksa ikinci bir kan örneği alınmayabilir. Disekan aort anevrizması veya pulmoner emboli gibi diğer yaşamı tehdit eden durumlarda da troponin değerinde yükselme olacağı akılda tutulmalıdır. Kardiyak olaylar

dışında da troponin pozitifliği oluşabilir. İskelet miyopatileri veya renal yetersizliği durumlarında gerçek yanlış pozitif sonuçlar olabilir. Serum kreatinin düzeyi 2.5 mg/dl üzerinde olduğunda kanıtlanmış AKS yoksa bile troponin artışı izlenmiş ve bu durum da istenmeyen kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.(60) Troponin T ve I arasında temel bir farklılık yoktur. Kardiyak troponin kullanılarak MI için kesme noktası değerinin tespitinde görüş birliğinin önerdiği üzere sağlık kontrollerinin 99.persantili temel alınmalıdır. Her analiz için kabul edilebilir değişkenlik katsayısı 99.persentilde %10 küçük veya eşit olmalıdır. (61)ST yükselmesiz AKS tanısı kesinlikle tek başına kardiyak biyobelirteçlerle konmamalıdır.

Kararsız angina –ST yükselmesiz Mİ ile uyumlu semptomatoloji ile gelen hastalarda miyokardiyal nekrozun göstergeleri olan troponin T yada I ve CK-MB yükselmesi olması tanının ST yükselmesiz Mİ olduğunu gösterir. Troponin kullanımı CK-MB kullanımından çok daha sensitiftir, daha büyük oranda hastada ST yükselmesiz Mİ tanısını koydurur ve troponin pozitifliği kötü prognozla ilişkilidir. Yükselmiş troponin için cut-point noktası tartışmalı olmasına rağmen genel konsensus olarak genel popülasyonunun 99.persantili kullanılır. Kardiyak troponinlerde düşük seviyede olan yükselmeler de ölüm ve rekürren MI için yüksek risklidir. Gerçek yalancı pozitif troponin sonuçları koroner anjiyografik olarak epikardiyal stenoza olmayan hastalarda da bulunabilir. Bu yükselmeler konjestif kalp yetersizliği gibi alternatif tanı durumlarında da olabilir. Koroner arter hastalığı yoluyla dahi troponin yükselmesi kötü prognozla ilişkilidir. Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ ile prezente olan hastalarda, anjiyografik olarak belirgin koroner arter hastalığı olmayan hastalarda troponin pozitifliği olması 6. ayda ölüm ve MI için kötü prognozu göstermekte olup troponin negatif hastalara göre %5.3, % 0 olarak oranlar izlenmektedir.(62)

LABORATUAR TESTLERİ

Göğüs x-ray özellikle belirgin sol ventrikül yetersizliği olan ST yükselmesiz Mİ hastalarında akciğer konjesyonunu göstermesi açısından önemlidir. Konjesyon varlığı kötü prognozu gösterir. Serum lipid paneli tedavi edilebilir bir risk faktörünün tespiti bakımından önemlidir. Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastalarında serum kolesterol oranı izleyen başlangıç 24 saati içinde düşeceği için başlangıç anında ölçülmesi önemlidir. Eğer örnek sonradan alınır ise hekim LDL değerinin başlangıçtaki gerçek değerinin %30-40 daha düşük olduğunu göz önüne almalıdır. Özellikle Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ'ın sekonder tanısında özellikle persistan taşikardisi olanlarda tiroid fonksiyon testleri önem kazanır ve incelenmelidir.

İNVAZİV OLMAYAN TESTLER

Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ yönetiminde non-invaziv testler tanıda kullanılabilir.

1-Tanı anında koroner arter hastalığı açısından düşük riskli olan hastalarda koroner arter hastalığının tanısını koymada

2-Medikal tedaviye başladıktan ve hospitalizasyon sonrası rezidüel iskemi iskemiye değerlendirmede ve konservatif tedavi seçeneğine karar vermede

3-Sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde

4-Prognoz tespitinde

Yukarıda belirtilen durumlar için non-invaziv strateji değerlendirilebilir. Hem istirahat hem de stres testlerinde iskemi kanıtı ya da sol ventrikül disfonksiyon varlığı yüksek riski gösterir. Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastalarında erken stres testi tartışmalı bir konu olup birkaç çalışma sonucuna göre,

farmakolojik yada semptom sınırlı stres testleri stabilizasyon sağlandıktan en az 24-48 saat sonra güvenle yapılabilir.(63)

Tipik iskemik göğüs ağrısı olan hastalarda stres test yapılmamalıdır.

Stres testinin prediktif değeri bulunur ve ağrı, kalp yetersizliği olmaması biyokimyasal belirteçlerin tekrarlayan normal olması koşulunda taburculuk öncesi yapılabilir. Erken efor testinin negatif prediktif değeri yüksektir.

Stres testlerine kontrendike durumlar istirahatte rükürren ağrı, özellikle dinamik EKG değişikliği durumu ve hemodinamik instabilite durumudur. Çeşitli stres testleri incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. Stres ekokardiyografi veya sestamibi ile yapılan stres miyokardiyal perfüzyon görüntüleme, EKG stres testinden daha sensitiftir ve daha fazla prognostik öneme sahiptir. Fakat cost-efektif olup sadece yüksek riskli hastalarda tercih olunur.

Hastaların çoğunda bazal EKG’de önemli ST değişiklikleri yoksa egzersiz EKG stres testi kullanılır. Eğer ki ST anomalileri varsa o durumda perfüzyon yada stres EKO modaliteleri tercih olunur. Hasta yeterli oranda fiziksel egzersiz yapabilecek durumda ise ilk planda egzersiz testi; eğer yeterli oranda yürüme yapamayacak ise farmakolojik stres testi kullanılır.

Sol ventrikül sistolik işlevi kalp hastalıklarında prognostik olup ekokardiyografi ile kolayca değerlendirilebilir. İskemi esnasında sol ventrikülde çeşitli duvar hareket bozuklukları olabilir, iskemi sonrası normale dönebilir. Ayrıca ekokardiyografi ile aort darlığı, aort diseksiyonu, pulmener emboli veya hipertrofik kardiyomiyopati tanıları konabilir.(64) Bu nedenle acil ünitelerinde rutin olarak EKO kullanımı önerilir. Stres ekokardiyografisi iskemiye ilişkin objektif kanıt için stabilize hastalarda yararlı olabilir ve diğer efor yöntemleri ile aynı endikasyonları taşır. Benzer şekilde stres sintigrafisi kullanılabilir.

Ayrıca MR’da varsa kullanılabilir. Manyetik rezonans canlılık değerlendirilmesinde önemlidir. Dinlenme durumunda çekilen miyokard

sintigrafisinin EKG değişikliği veya sürmekte olan MI lehine kanıt bulunmadan anginası olan hastalarda başlangıçtaki durumun değerlendirilmesi için yararı gösterilmiştir.(65)

Görüntüleme yöntemleri koroner arter hastalığının hem varlığı hem de yaygınlığı açısından bilgiler sağlar. Günümüzde altın standart, girişimsel koroner anjiyografidir. Çok damar hastalığı ve sol ana koroner hastalığı olanlar ciddi kardiyak olay açısından en riskli gruptadırlar.(66) Revaskülarizasyon düşünülen hastalarda lezyonun yeri yaygınlığı sorumlu lezyon değerlendirilmelidir. Karmaşık, kompleks, uzun kalsifik, açılı damar yapısı, aşırı kıvrımlı yapı yüksek riski gösterir. En yüksek risk koroner damar içi trombüs oluşumunu gösteren dolum kusurlarının ortaya çıkması ile ilişkilidir. Günümüzde kardiyak bilgisayarlı tomografi ST yükselmesiz AKS’da koroner görüntüleme yöntemi olarak önerilmez. Tanısal değeri suboptimaldir. Hızlı gelişmeler neticesinde kardiyak BT’nin tanısal doğruluğunun iyileştirilmesiyle karar alma sürecinde yer alması olabilir.(67)

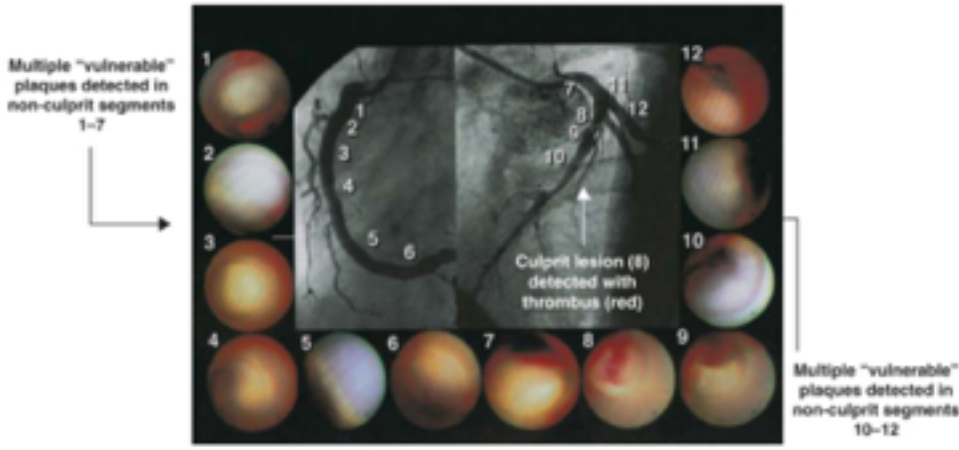
Ayrıca PKG olasılığı yüksek olduğundan CT’nin ilk tanısal seçenek olması hem zaman kaybına neden olur, hem de hastanın gereksiz yere radyasyon ve kontrast almasına neden olur. CT ve MR pulmoner emboli veya aort diseksiyonunun ayırıcı tanısında gerekli olabilir.

Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastalarında koroner arter hastalığının yaygınlığı TACTICS-TİMİ 18 çalışmasının invaziv kolunda incelenmiş ve hastaların %34’de 3 damar hastalığı(önemli koroner arter hastalığı için lüminal daralma >%50 alınmıştır), %28’de 2 damar, %26’sında tek damar hastalığı ve yaklaşık %13 hastada da >%50 olacak şekilde önemli koroner arter stenozu saptanmamıştır.(58) Yine hastaların yaklaşık %5-10’da anakoroner stenozu(>%50) saptanmıştır. Kadınlar ve beyaz olmayan Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastaları daha az yaygınlıkta koroner arter hastalığına sahiptir.(50) Ayrıca ST yükselmesiz Mİ hastaları Kararsız angina hastalarına oranla daha yaygın

koroner arter hastalığına sahiptir.(68) Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastalarının yaklaşık üçte birinde belirgin epikardiyal obstrüksiyon olmaksızın bozulmuş koroner akım bulunur ve bu koroner mikrovasküler disfonksiyon varlığını gösterir, bu hastaların kısa evre prognozu mükemmeldir.(69) Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastalarında culprit lezyon tipik olarak dar boyunlu, çıkıntılı sınırları olan scallopedlı eksantrik stenozu gösterir.(45)Bu anjiyografik bulgular; disrupsite aterosklerotik plağı trombüsü yada bunların kombinasyonunu gösterir.

Trombüsü destekleyen özellikler yuvarlak yada polipoid şekilli globuler intraluminal kitle görünümüdür. Lezyondaki haziness görüntüsü de muhtemelen trombüs lehine olup, spesifik değildir. Anjiyografik olarak vizualize trombüsü olan hastalar olmayanlara oranla daha kötü klinik sonlanım ve daha bozulmuş koroner akıma sahiptirler. Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastalarında bozulmuş koroner akım timi flow grade frame count, timi miyokardiyal perfüzyon grade ile ölçülür. Hedef lezyonun daha iyi incelenmesi angiokospik inceleme ile olur. Sıklıkla beyaz plateletten zengin trombüs izlenirken, ST yükselmeli Mİ'da daha sıklıkla kırmızı fibrinden zengin pıhtı izlenir. Bu inceleme modaliteleri rutin klinik uygulamada önerilmez. İntravasküler ultrasound incelemesi daha ekolesans plağı tespit edebilir.

AKS'u izleyen rekürren iskemik olaylar multifokal lezyonlarla ilişkilidir. Anjiyografik inceleme, intravasküler ultrasound, anjiyoskopik inceleme culprit lezyon yanı sıra aktif multipl plak varlığını göstermektedir.(şekil 6)



ŞEKİL 6: akut koroner sendrom durumunda çok sayıda hassa plağın varlığı izlenmektedir. 58 yaşında anterior Mİ ile gelen hastanın anjio görüntüsünde sol ön inen arterde hedef lezyon izlenmektedir. diğer arter yataklarının koroner anjio sonucu normal olmasına rağmen; anjiyoskopi sonucu hassas plak varlığını 1,3,4,7,10,12 bölgelerinde göstermiştir.

Birden daha fazla aktif plağı olan hastalar bazalde daha yüksek CRP seviyesine sahiptir. Bu bulgular inflamasyon ile daha diffüz aktif koroner arter hastalığı arasında ilişki sağlar.

DOĞAL SEYİR

Kararsız angina hastalarında 30 günlük kısa dönem mortalite oranı (30 günde %1.7) ST yükselmesiz Mİ ve ST yükselmeli Mİ'dan daha düşüktür, oysaki her iki MI tipi için mortalite oranları aynıdır.(her ikisi için %5.1) AKS 'de erken mortalite miyokardiyal zararlanmanın büyüklüğüne ve hemodinamik duruma bağlıdır.(70) Uzun dönem sonuçlar açısından duruma bakılırsa hem mortalite hem de non-fatal olay oranı hem Kararsız angina hem de ST yükselmesiz Mİ için ST yükselmeli Mİ'dan daha kötüdür.(68) Bu bulgular Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastalarının daha yaşlı daha diabetik, renal fonksiyonlarının olması ile önceki koroner arter hastalığı, önceden uygulanmış revaskülarizasyon

ve geçirilmiş MI bulguları ile açıklanabilir. Kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ hastalarında risk sınıflaması çok önemli bir yere sahiptir. Hastaların klinik, elektrokardiyografik bulguları, anjiyografik özellikler, kardiyak biyomarker düzeyleri gibi bazı parametreler daha yüksek riskli hastaları izah edebilir.

Kararsız Angina - ST Yükselmesiz Mİ için artmış klinik belirteçler

1- Anamnez: yaş>70, diabetes mellitus

Post Mİ angina

Önceden perifer arter ve serebrovasküler hastalık varlığı

2-Klinik Geliş Durumu: Braunwald sınıflaması 2-3

Braunwald sınıflaması B

Kalp yetersizliği, hipotansiyon

Son 24 saat içinde çok sayıda ağrı atağı

3-EKG: ST deviasyonu>0.05mv

Tdalga negatifleşmesi>0.3mv

Sol dal bloğu

4- Kardiyak Biyobelirteçler: Artmış troponin ve CK-MB

Artmış CRP ve WBC, artmış BNP, kreatinin, HbA1C

5- Anjiyografi: trombüs varlığı

Çoklu damar tutulumu, azalmış sol ventrikül fonksiyonu

Yüksek riskli hastaların tespidi hem agresif antitrombotik tedavi açısından hem de erken invaziv strateji açısından yararlıdır. Yüksek riskli hastalar koroner yoğun bakımda izlenirler. Artan yaş Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastalarında kötü sonuçlarla ilişkilidir.(71) Diabetik hastalar Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastaları için daha yüksek riske sahiptir.(72) Serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı gibi ekstra kardiyak hastalığı olan hastalarda, önceden serebrovasküler ve periferik arter hastalığı olmayanlara oranla ölüm, rekürren iskemi, daha yüksek oranda izlenir.(73) ST yükselmeli Mİ'da olduğu gibi Kararsız angina-ST yükselmesiz Mİ hastalarında konjestif kalp yetersizliği varlığında da ölüm için artmış risk vardır.

EKG uzun dönem sonuçlar açısından önemli bilgiler sunar. TIMI 3 registry çalışmasında 1 yıllık ölüm ve Mİ için sol dal bloğu durumunda risk 2.8, ST segment deviasyonu için risk 2.45 olup ikisi de istatistiksel anlamlı bulunmuştur. (74) ST yükselmesiz Mİ hastaları kardiyak nekrozis markarlarının yani troponin ve CK-MB yükselmesi varlığı ile tanınır ve prognoz olarak Kararsız angina hastalarından daha kötü seyreder. Daha yüksek troponin oranlarında daha yüksek mortalite riski bulunur.(57) Diğer taraftan rekürren Mİ oranı daha düşük troponin oranlarında da izlenmiştir, bundan dolayı ölüm ve Mİ oranı troponin seviyesi yüksek ve düşük olan hastalarda eşit oranda yüksektir.

En yaygın biçimde kullanılan enflamasyon belirteci C-reaktif proteindir. ST yükselmesiz AKS hastalarında Hs-CRP'nin kaynağı net olarak belirgin değildir. Myokard hasarı sonucunda büyük bir enflamatuvar uyarı ortaya çıkmakta ve oluşan akut enflamatuvar süreç kronik enflamatuvar sürece eşlik edebilir. Troponin negatif hastalarda HSCRP düzeyinin artışının uzun dönemli (6>ay) mortalite için prediktif olduğuna dair kanıtlar vardır. FRISC çalışmasında artmış HSCRP ile mortalitenin ilişkili olduğu ve 4 yıl içinde bu ilişkinin devam ettiği gösterilmiştir. HSCRP'nin AKS tanısında herhangi bir yeri yoktur. Yine yüksek HsCRP oranı da artmış ölüm, Mİ, acil revaskülarizasyon ile ilişkilidir.(75) CRP bir akut faz reaktanı olup AKS varlığında yükselir. AKS varlığında stabil

hastaya oranla CRP seviyesi 5 kat daha fazladır.(76) CRP ve troponin T birlikte değerlendirildiğinde mortalite oranı her ikisi de negatif iken %0.4, ikisinden bir pozitif iken %4.7 ve ikisi de pozitifse %9.1'dir.(77) Bununla beraber CRP'nin Kararsız angina/ST yükselmesiz Mİ için tedavi seçeneğinin belirlenmesi açısından yararı gösterilmemiştir. Post AKS hastalarında stabilizasyon sonrası CRP ölçümü 3-12 aylık sonuçları predikte edebilir.(78) Yine serum amiloid A, monosit kemoattractant protein 1, interlökin 6 gibi diğer inflamutuar markerlarında rekürren olaylarla ilişkisi vardır.(79) Bu çalışmalar inflamasyonun hastanın instabilitesi ile ve rekürren kardiyak olaylarla ilişkili olduğunu gösterir.

NÖROHORMONAL BELİRTEÇLER:

Kalbin nörohormonal aktivasyonu kalpten salınan natriüretik peptidlerin ölçümüyle saptanabilir. Beyin natriüretik peptid (BNP) ve onun N terminal pro hormon parçası NT-proBNP sol ventrikül işlev bozukluğu için çok duyarlı ve özgül bir belirteçtir. B tipi natriüretik peptid bir nörohormon olup, artmış duvar stresine yanıt olarak ventrikül miyokardından salınır. Etki olarak natriürezis, vazodilatasyon yapar, sempatik aktiviteyi ve renin aldosteron sisteminin inhibe eder. BNP, Kararsız angina/ST yükselmesiz Mİ hastalarında prognostik bilgi verir. Opus-TİMİ 16 çalışmasında yükselmiş BNP(>80 pg/ml) ya da NTproBNP ile 10 aylık ölüm riski 2-3 kat daha fazla bulunmuştur.(80) Bu bulgular Timi11 ve Tactics-Timi18 çalışmalarında kanıtlanmıştır.(81)

ST yükselmesiz AKS'da BNP veya NT-proBNP düzeyleri artışının düşük düzeylerle karşılaştırıldığında mortalitede 3 ile 5 kat artış olduğu gösterilmiştir. Yaş, KİLLİP sınıfı, EF gibi parametreler de uyarlama yapıldıktan sonra bile, BNP düzeyi ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır. Semptomların başlamasından birkaç gün sonra alınan değer, hasta kabulünde alınan değere göre daha üstün prediktif değere sahiptir. Natriüretik peptidler uzun dönem

prognoz belirteçleri olup, ST yükselmesiz AKS 'ın ilk terapötik strateji seçiminde değeri sınırlıdır.

Yine basit olarak ölçülen ve hemen her hastada bakılan WBC yüksekliğinin de rekürren MI ve mortalite ile ilişkil olduğu gösterilmiştir.

YENİ BİYOBELİRTEÇLER:

Günümüzde rutin biyobelirteçlerle çok sayıda hastanın yüksek riskte olduğu tespit edilememektedir. Birkaç biyobelirteç bu amaçla çalışılmıştır. Bunlar arasında oksidatif stres beliteci olarak miyeloperoksidaz (82); tromboz ve enflamasyon belirteci olarak solubl cd 49 ligand(83) veya özgül vasküler enflamasyon parametreleri kullanılmaktadır. Bu markırlar henüz rutin kullanıma girmemiştir.

Miyeloperoksidaz (MPO) bir hem proteini olup, lökositler tarafından oluşturulur. Potent bir prooksidan ajandır. Bir çalışmada anjiyografik olarak dökümanente koroner arter hastalığı durumunda MPO seviyesi ile diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili bulunmuştur.

BÖBREK İŞLEV BOZUKLUĞU

Diğer bir önemli parametre renal fonksiyon göstergeleridir. Yükselmiş kreatinin oranları da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

AKS hastalarında renal işlev bozukluğu uzun dönem mortalitenin güçlü, bağımsız prediktörüdür. Serum kreatinin oranı, kreatinin klirensi veya glomerüler filtrasyon hızına göre daha az güvenilir göstergesidir. Çünkü kreatinin; yaş, vücut ağırlığı, kas kitlesi ve ırktan etkilenmektedir. GFH (glomeruler filtrasyon hızı) yardımcısı olarak kreatinin seveyesini belirlemek için bazı formüller geliştirilmiştir. Cockcroft-Gault ve böbrek hastalığında diyet modifikasyonu kısaltılmış denklemleri bu formüller arasındadır. Böbrek işlevi normal olan bireylerle karşılaştırıldığında; ölüm için olasılık oranı hafif böbrek

işlev bozulduğunda 1.76, orta derecede renal işlev bozukluğunda 2.722, ağır işlev bozukluğunda 6.18'dir.(84) Sistatin c, kreatinin klirensi veya GFH hesaplamasından daha üstün olarak böbrek işlevini gösterir.(85)

Sistatin c; tüm çekirdekli hücrelerde üretilen sistein proteinaz inhibitörüdür. Düşük molekül ağırlığı nedeniyle (13 kda) glomerülden serbetçe geçer ve neredeyse tamamı geri emilerek katabolize edilir. Tübüler hücreler tarafından asla salgılanmaz. Sistatin C seviyesinin prognozun iyi bir belirteci olduğu gösterilmiştir. Ancak henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır.

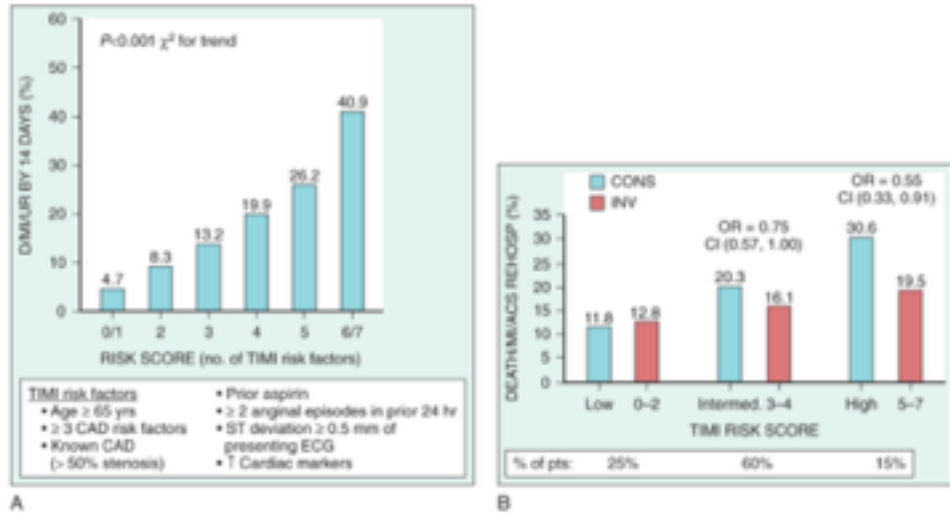
BÖLÜM2

RİSK SKORLARI

ST yükselmesiz AKS tanı ve tedavi stratejisi için bazı risk skorları geliştirilmiştir. GRACE risk skoru tüm AKS yelpazesindeki hastaları içeren büyük çaplı, uluslararası kayıt sisteminde seçilmiş olmayan hasta popülasyonu temel alınarak geliştirilmiştir. Yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin düzeyi, hasta kabul anında killip sınıfı, ST depresyon varlığı, kardiyak biyomarker pozitifliği ve kardiyak arrest olarak parametreler kullanılmıştır.

ST yükselmesiz Mİ'in tanı ve tedavisi için, yüksek riskli hasta tespiti ve erken invaziv girişimin değerlendirilmesi açısından çeşitli risk skorları geliştirilmiştir.

Bu bağlamda Timi risk skoru 7 bağımsız risk faktörünü içerir. Bunlar; yaşı 65 in üzerinde olması, bilinen koroner arter hastalığı için 3'ten fazla risk faktörü olması, önceden bilinen dökümanente >%50 epikardiyal arterde stenoz olması, ST depresyonu varlığı, son 1 hafta içinde aspirin kullanımı, son 24 saatte 2'den fazla angina epizodu olması ve kardiyak biyomarker pozitifliğidir. Bu risk skoru ile risk %4.7'den %40.9' a kadar 10 kat artar.(86)(Şekil 7)



ŞEKİL 7: **A**, TİMİ risk skoru arttıkça kararsız anjina ve ST Yükselmesiz Mİ için ölüm, Mİ, acil revaskülarizasyon oranları artmaktadır. **B**, TİMİ risk skoru 3 ve üzerinde olan hastalar erken invaziv girişimden fayda görmektedirler.

KAYNAK:(A,JAMA 284;835,2000- B, New England Journal of Medicine 344;1879,2001)

ST yükselmesiz AKS, ST yükselmesiz Mİ ve Kararsız angina ve olarak 2 gruba ayrılır. ST yükselmesiz Mİ iskeminin kardiyak zararlanmanın belirteçleri olan biyomarkerların salınımıyla kararsız anginadan ayrılır. AKS hastaları için risk sınıflaması kabul anında başlar ve iskemik olaylar ve kötü sonlanım noktalarının risk gruplarının belirlemek için devamlı bir süreç olarak kullanılır. Kararsız angina /ST yükselmesiz Mİ hastaları başlangıç değerlendirmede yüksek riskli grubun belirlenmesi için acil olarak sınıflandırılmalıdır. Sonraki değerlendirmede erken invaziv girişimden fayda görebilecek hasta grubunun tespitini içerir. En son risk sınıflandırmada ise hastaneden taburculuk sonrası artmış riskin değerlendirilmesi sürecini kapsar.

PROGNOZ

En iyi sonuçlar kararsız angina hasta grubunda bulunmuş olup, ST yükselmeli Mİ'a göre ST yükselmez Mİ da hastane içi mortalite oranı daha düşük olup, uzun dönem sonuçlar benzer veya ST yükselmez Mİ için daha kötüdür. Bu konuda en geniş seri Gusto 2b çalışmasından elde edilmiştir. Bu çalışmada 12142 AKS hastası incelenmiştir.(87)

Sonuçlara göre;

1-Mortalite 30. günde ST yükselmeli Mİ için %6.1, ST yükselmez Mİ için %5.7 ve Kararsız angina için %2.4'dür.

2-Mortalite 6.ayda sırasıyla %8, 8, 8 ve 5'dir.

3-Mortalite 1. yılında %9.6, 11,1 ve 7 'dir.(3)

Sonuç olarak mortalite 1.yılda ST yükselmez Mİ için ST yükselmeli Mİ'dan daha fazladır.

ACİL YÜKSEK RİSKLİ HASTA TESPİDİ

Aşağıdaki durumlardan herhangi birinin varlığı durumunda hasta yüksek riskli kabul edilip acilen katatere alınmalıdır.(88)

1-Kardiyojenik şok

2-Belirgin kalp yetersizliği ve şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu

3-Yoğun medikal tedaviye rağmen rekürren veya persistan istirahat anginası

4-Akut mitral yetersizliği, ventriküler septal ruptür gibi mekanik komplikasyon ve ona bağlı gelişen hemodinamik instabilite

5-Stabil olmayan ventriküler aritmiler

Erken invaziv girişim-Konservatif girişim

Kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ hastalarında acil katater ihtiyacını gerektiren durumların yokluğunda izlenecek olan adım erken invaziv girişim mi yoksa konservatif mi ona karar kılmaktır.

Randomize yapılmış Timi 3b, FRISC 2, Tactics Timi 18, çalışmalarından elde olunan sonuçlar aşağıdaki durumlardan herhangi birinin varlığında erken invaziv girişimin faydalı olduğunu gösterir.

1-Yükselmiş kardiyak enzimler ki bu ST yükselmesiz Mİ tanısını destekler.

2-EKG’de ST depresyonu varlığı

3-Yaşın >65 olması

4-Kabul anında son 2 ay içinde akselere angina olması

AKS’da kardiyak enzimlerde küçük yükselmeler olması küçük, lokalize bir infarkt varlığını yansıtır.(12) Düşük riskli hastalar ise medikal olarak izlenebilir veya invaziv strateji uygulanabilir.(58-89)

ERKEN RİSK SINIFLAMASI

Koroner revaskülarizasyonun artmış kullanımına rağmen Kararsız angina/ST yükselmesiz Mİ hastaları tekrarlayan kardiyak ve aritmik olaylar için risk altındadır. O nedenle devam eden risk sınıflaması büyük önem arzeder. Yüksek riskli belirlenen hastalar anjiografik incelemeye alınırken; orta ve düşük riskli grupta karar non-invaziv testlerden sonra verilir.

TİMİ RİSK SKORU

TİMİ risk skoru akut Mİ sonrası kısa dönem riski predikte eder. Orjinal olarak Kararsız angina/ ST yükselmesiz Mİ hastalarına uygulanmıştır. Timi risk skorunda sonlanım noktaları akut Mİ, koroner revaskülarizasyon, herhangi bir nedenden dolayı ölümdür. Antman ve arkadaşları TİMİ risk skorunu geliştirmiştir. Birleşik sonlanım noktaları olan tüm nedenlere bağlı mortalite, yeni yada rekürren MI, şiddetli rekürren acil revaskülarizasyon gerektiren iskemi (14 gün) timi risk skoru arttıkça artar.

Timi 11b ve Essence çalışmalarının sonucunda kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ için souçları bağımsız olarak predikte eden 7 adet parametre bulunmuştur. Bu kriterler TİMİ risk skoru olarak bilinirler. 7 parametreden pozitif olanlara 1 puan verilir, olmayana 0 puan verilir ve 7 parametre sonucu toplanır.(86)

TİMİ Risk Skoru

1-Yaş büyük ve eşit 65

2-Koroner arter hastalığı için bilinen en az 3 risk faktörü

3-Önceden bilinen %50 eşit veya daha fazla olan koroner stenoz varlığı

4-Kabul anında ST depresyon durumu

5-Son 24 saat içinde en az 2 anginal epizod varlığı

6-Kardiyak enzimlerde yükselme

7-Son 1 hafta içinde aspirin kullanımı

Daha yüksek Timi risk skoru ile tüm nedenlere bağlı mortalite, yeni veya tekrarlayan MI, şiddetli acil revaskülarizasyon gerektiren tekrarlayan iskemi 14.günde daha yüksek bulunmuştur.

skor 0/1 %4.7

skore 2 %8.3

skor 3 13,2

skor 4 19.9

skor 5 26.2

skor 6/7 40.9

Daha yüksek TİMİ risk skoru daha şiddetli anjiyografik olarak hastalıkla ilişkilidir.(91)

Prism-plus çalışmasının sonuçlarına göre TİMİ risk skoru düşük riskten yüksek riske doğru olarak gidildikçe daha şiddetli anjiyografik bulgular, daha fazla damar tutulumu, visible trombüs varlığı ve sol ana koroner hastalık oranı artar.(92) TİMİ risk skoru tedavi modalite seçiminin belirlenmesi açısından da önemlidir.

TACTICS-TİMİ 18 çalışmasında sadece orta ve yüksek riskli hastalar (skoru büyük eşit 3) erken invaziv stratejiden fayda görmüştür. Prism-plus çalışmasında sadece skor 4 eşit ve üzerinde olan hastalar heparine ilave olarak tirofiban verilmesinden fayda görmüşlerdir.(93) Timi 11b ve Essence çalışmasında enoksaparin 14. Günde ve taburculuk sonrası 6. haftada unfraksiyone heparinden daha iyidir. Bu yarar esas olarak yüksek riskli hastalarda olup sırasıyla risk skorları büyük ve eşit 4 ve 5'dir.(94) Timi risk skorunun sınırlayıcı

faktörü geliş troponin değeri negatif olan hastaların onikinci saatte troponin değerlerinin yükselmesidir.

TİMİ RİSK İNDEKSİ:

ST yükselmeli Mİ için trombolitik tedavinin intime 2 çalışmasından oluşturulmuş bir model olup, TİMİ risk skoru ile simultane olarak kullanılabilir.

GRACE RİSK MODELİ

GRACE risk skoru tüm AKS hastalarında hastane içi ve 6. aydaki mortaliteyi gösterir.

8 bağımsız risk faktörü vardır

1-yaş

2-killip klas

3-sistolik kan basıncı

4-geliş anında kardiak arrest

5-serum kreatinin oranı

6-yükselmiş kardiyak biyomarker

7-ST deviasyon varlığı

8-kalp hızı

Hastane içi mortaliteyi gösterdiği gibi, GRACE risk modeli 1.yılda rekürren MI ve mortaliteyi de predikte edebilir.(95) ve önemli bir nokta olarak vurgulanması

gereken bir husus da; GRACE risk modali 1.yıldaki prediktif değeri TİMİ risk skorundan hafif de olsa daha iyidir.

GEÇ DÖNEM RİSK SKORLAMASI

Geç dönem risk sınıflaması hastaneden taburculuk öncesinde veya sonrasında yapılabilir. Burada ana konular sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun tespidi ve primer olarak medikal olarak yönetilmiş hastada rezidüel iskemi varlığı açısından stres testlerini yapmaktır.

SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONU

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda uzun dönem izlemde artmış mortalite oranı bulunur, bu hastaların %50'sinden fazlasında çok damar hastalığı bulunur.(96)

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu genelde taburculuk öncesi ölçülür. Bununla beraber erken ölçümü hatalara neden olabilir. Çünkü spontan yada PCI ile reperfüze olan hastalarda miyokardial stunning iyileşmesi olabilir, genelde 3. günde başlayıp 14.günde tamamen tamamlanır.(97) Sol ventrikül fonksiyonun değerlendiren multiple görüntüleme teknikleri olup, post Mİ hastalarda eşit prognostik öneme sahiptir. Genelde rutin ekokardiyografik inceleme önerilir. Ekokardiyografik inceleme sonucu diastolik disfonksiyon, beraberinde sağ kalp disfonksiyonu bulunması, artmış sol atriyal volüm, mitral yetersizliği, yüksek duvar hareket skor indeksi varlığı da kötü prognozu gösterir.(98) Mİ sonrası sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulması da kötü prognoz gösterir.

STRES TESTLERİ

Stres testleri genelde egzersizle yapılır, rezidüel iskeminin tespiti ve egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Genelde full olarak CABG veya PKG ile revaskülarize edilmemiş hastalarda rezidüel iskeminin varlığı için yapılır.(99) Eğer son 12-24 saat içinde hastanın rekürren anginası yok ve kalp yetersizliği semptomları yoksa ve son 12-24 saatte EKG stabil seyrediyorsa güvenli olarak yapılır. Düşük riskli hastalara yapılır. Seçilmiş düşük riskli hastalarda semptom sınırlı bruce protokolü taburculuk öncesi veya 24 saat tamamlanıktan sonra yapılır.(100)

Koroner arter hastalığı kardiyovasküler sistem hastalıkları içinde mortalite ve morbidite ile en ilişkili gruptur.

BÖLÜM3

ANEMİ VE AKS İLİŞKİSİ

Antitrombotik tedavi ve antiplatelet tedavide olan gelişmelerle ST yükselmeli MI'da PKG ile mortalite oranları belirgin olarak azalmıştır. Bununla beraber hemorajik komplikasyon oranları artmıştır. Bu durumda bazalde anemi varlığı ve takipte gelişen hemoraji ile mortalite ve morbidite oranları artmıştır.(101) AKS hastalarında antiplatelet tedavi esnasında en sık non-kardiyak komplikasyon kanama olayıdır.(102) Dünya sağlık örgütüne (WHO)'ya göre anemi kriterleri erkek için $Hb < 13$ kadın için $Hb < 12$ g/dl'dir.(103)

Oksijen taşınımı direkt olarak dolaşımdaki hemoglobin seviyesi ve kardiyak outputla ilişkilidir. Anemi durumunda vücutta bazı fizyolojik yanıtlar oluşur. Kemik iliği aracılığıyla eritropoetin artar, 2,3 DPG oranı artar ve bu da oksijen – hemoglobin eğrisini sağa kaydırır. Sonuçta dokuya O₂ bırakım oranı artmış bulunur. Replace 2 çalışmasında anemik hastalar daha yaşlı, vücut ağırlıkları

daha düşük, çoğunlukla bayan ve kreatinin klirensi daha yüksek bulunmuştur. (104) Yine konjestif kalp yetersizliği de prezentasyonda daha sıktır.(105) Anemi ve iskemik olaylar arası ilişki Sabatine ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. STEMI ve ST yükselmesiz Mİ için kabulde düşük hemogloblin değerleri ile KKY, rekürren iske mi, KVS ölüm oranları korele bulunmuştur. Ayrıca ST yükselmeli Mİ için Hb değeri <14, ST yükselmesiz Mİ için Hb değeri <11 g/dl iken; hb değerinde 1 g/dl ile azalma ile artmış KVS mortalite başlar. Anemi sadece artmış mortalite prediktörü olmayıp, aynı zamanda anemi derecesi de tüm ölümlerle korele bulunmuştur.(106)

Anemik hastalarda yüksek iskemik olaylar kısmen farmakolojik tedaviyle açıklanır. Anemik hastalar daha az ASA, beta bloker ve statin almıştır.(107) AKS durumunda bazalde anemik olan hastalar kanamaya daha fazla meyillidir. Bu hastalarda yani kanayan ve bazal anemisi olan hasta grubunda tedavi seçeneği kan transfüzyonu olup bu da hasta popülasyonunda artmış risk oluşturur(103). Nikolsky ve arkadaşları PKG'e giden anemik hastalarda artmış kanama olduğunu göstermişlerdir.

REPLACE 2 çalışmasında majör kanama olayı bazal anemisi olanlarda daha yüksek oranda bulunmuştur.(105) Agresif antitrombotik ve antiplatelet tedavi PKG'e giden AKS hastalarında hemorajik komplikasyonları artırır.(108) Kan transfüzyonunun hemogloblin konsantrasyonunu artırarak oksijen dağıtımını artırdığı gösterilmiştir. Sadece şiddetli anemi durumunda doku seviyesinde oksijen dağılımı bozulur. Bundan dolayı transfüzyonun surveyle ilişkisi sınırlıdır. Kan transfüzyonu ST yükselmeli Mİ ve AKS için PKG'e giden hastalarda daha fazla iskemik olayla ilişkilidir.(101)

Rao ve arkadaşları 24111 AKS hastayı içeren 3 büyük çalışmanın kan transfüzyonu ve sonuçları ile ilgili metaanalizini yapmışlardır. 30 günlük ölüm oranları (3.08% vs 8%, p:0.001), MI oranları (8.16% vs 25.16%,p _0.001),

komposit ölüm ve MI oranları(29.24% vs 10.02%, p _0.001) transfüzyon alan hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. (109)

Wu ve arkadaşları akut MI yaşlı hastalarda transfüzyon hematokrit değeri <%33 iken mortaliteyi azalttığını, Htc değeri>36 iken mortaliteyi artırttığını göstermişlerdir.(110)

Başka bir çalışmada 192 (%8.1) hasta kan transfüzyonu almıştır. 6 aylık mortalite oranı transfüzyon alan grupta daha yüksek bulunmuştur. (28.1% vs 11.7%,p<0.0001)

Rao ve arkadaşları ST yükselmesiz Mİ'da Htc değeri %25 üzerinde iken yapılan transfüzyonun mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir.(109) Transfüzyonla ilişkili riskler AKS'da depolanma ile s-nitrosohemoglobinde azalma, eritrosit deformabilitesinde azalma ile ilişkilidir.(111) Yine protombotik etkiler ve proinflamatuvar sitokin salınımı risklerle ilişkilidir. Kan transfüzyonu ile enfeksiyon, hemolitik reaksiyon, volüm yüklenmesi gibi akut olaylarla ilişkili risk artışı olur. Hastane mortalitesi ve Htc değeri ters orantılıdır. Hastane içi mortalitesi Htc >30 için %2.7, Htc %27.1-30 için % 6.3, Htc %24.1-27 için %9.3 ve Htc değeri< 24 için %12.5'dir. Htc değeri eşit ve < %24 olan ve transfüzyon yapılan hastalarda mortalite daha düşük bulunmuştur. Htc değeri > %30 olanlarda ise mortalite daha yüksek bulunmuştur. Ölüm ve MI içinde aynı patern geçerlidir. Fakat KKY ve şok tablosu her Htc grubu için transfüzyon yapılan grupta yüksek olmuştur.(112) Sonuç olarak akut MI esnasında kan transfüzyonu Hb değeri <8 g/dl iken önerilir. Hb değeri >8 g/dl iken transfüzyonla mortalite oranı artar. Son metaanalizlerde transfüzyon alan hastalarda mortalitenin %20 arttığı gösterilmiştir

Yüksek WBC artmış mortalite kalp yetersizliği, şok ve sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir. Anemi artmış mortalite ile ilişkilidir. Yüksek platelet sayısı kötü klinik ve anjiyografik sonuçlarla ilişkilidir.(113)

Nikolsky ve arkadaşları akut MI durumunda aneminin 1 yıllık mortalite için bağımsız prediktör olduğu gösterilmiştir. Birkaç mekanizma ile anemi ve artmış riskler açıklanabilir.

Anemik hastalar daha yaşlı diabetik, periferik arter hastalık oranı daha yüksektir. Kan transfüzyonu hematokrit değeri < 30 altında olan yaşlı akut MI hastalarında prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir. Yine ST yükselmeli MI 'da baseline hemoglobin değeri <12 g/dl iken yapılan transfüzyonla 1 aylık sonuçların iyileştiği gösterilirken yine aynı çalışmada ST yükselmesiz AKS hastalarında transfüzyonun ölüm, MI ve refrakter iskemiyi artırdığı gösterilmiştir.

ST yükselmesiz MI'li AKS hastalarında hemoglobin değeriyle ST depresyonu arasında j-shape ilişki vardır.(114) Anemik hastalar daha fazla oranda insülinle tedavi olan diabetik hastalardır. Renal disfonksiyon iskemik kalp hastalığında ters prognostiktir. Anemi PKG esnasında major hemorajik komplikasyon riskini artırır. Anemik hastalar daha yaşlı, daha fazla kadın cinse sahiptir. Non-anemik hastalara göre vücut ağırlıkları daha düşük ve daha düşük kreatinin klirensine sahiptir. Ayrıca anemik hastalar daha fazla ko-morbiditeye önceden MI, PKG gibi revaskülarizasyon durumlarına sahiptirler. Anemi sonuç olarak AKS spektrumunda bağımsız prediktördür.(115) Anemi akut MI ile gelen hastaların %15inde bulunur. Akut MI'lı yaşlı hastaların ise %43'ünde izlenir.(112) Anemi miyokardın kanlanırken oksijen oranını azaltır. Hayvan modellerinde daha yüksek hemoglobin konsantrasyonları önemli koroner stenoz varlığında iskemiyi önler. İnsan çalışmalarında aneminin kalp yetersizliği (8-9) ve PKG hastalarında (10) ters KVS olaylara bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

936 kadını içeren göğüs ağrıyla gelen hastada hb değeri ters KVS olaylar için bağımsız prediktör olup, hb seviyesinde her 1 g/dl azalma ile ters olay sonuçları

%20 oranında artar. PKG'e giden AKS hastalarında anemi işlem esnasındaki Mİ ve ters olaylar açısından 30 günlük ters olaylar açısından ilişkili bulunmuştur.

BÖLÜM 4

AMAÇ

Anemi AKS hastalarında olumsuz prognostik öneme sahiptir. Aneminin AKS durumunda mortaliteyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak anemi ve AKS ilişkisini TIMİ risk gruplarına göre değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda ST yükselmesiz Mİ'de TIMİ risk grupları ile geliş hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi inceledik.

YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel ve gözlemsel olarak yapılmıştır. Çalışmaya Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine Ocak 2009 dan Haziran 2009 tarihine kadar başvuran ST yükselmesiz AKS tanısıyla yatırılan 286 hasta dahil edilmiştir.

ST yükselmesiz Mİ tanısı devam eden göğüs ağrısının (>10 dk) yanında elektrokardiyografide ST elevasyonu dışında değişikliklerin (ST segment depresyonu, geçici ST elevasyonu, T negatifliği) olduğu veya ST elevasyonun eşlik etmediği pozitif miyokard iskemi kanıtı (kreatinin kinaz-MB veya troponin) olan hastalarda tanımlandı. Tanı konulan hastalar koroner yoğun

bakım ünitesi ve kardiyoloji servislerinde geliş risk durumlarına göre yatırılarak tedavi edildi.

Çalışmaya ST yükselmeli Mİ hastaları, yeni sol dal bloğuyla başvuran hastalar, aktif enfeksiyonu, ileri evre kanser hastalığı bulunanlar ve yatış esnasında koroner anjiyografi planlanmayan hastalar dahil edilmemiştir.

TİMİ risk skoru olarak 7 parametre incelenmiş ve mevcut parametre varlığı 1 puan, mevcut parametre yokluğu ise 0 puan olarak değerlendirilmiştir. TİMİ risk skoru için değerlendirilen 7 parametre; yaşı 65'den daha büyük olması, koroner arter hastalığı için en az 3 risk faktörünün bulunması, önceden bilinen en az %50 veya daha yüksek oranda epikardiyal koroner arter stenozu, kabul anında ST depresyon varlığı, son 24 saat içinde 2 anginal epizod varlığı, kardiyak enzimlerde yükselme olması ve son 1 hafta içinde ASA kullanımıdır. TİMİ 0-2 puan düşük riskli, 3-4 puan orta riskli ve 5-7 puan ise yüksek riskli grup olmak üzere hastalar 3 gruba ayrılmış; düşük riskli grup TİMİ 1, orta riskli grup TİMİ 2, yüksek riskli grup ise TİMİ 3 grup olarak belirtilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, koroner risk faktörleri varlığı, mevcut medikal tedavi durumları, önceki koroner arter hastalıklarıyla ilişkili revaskülarizasyon öyküleri, önceki kalp yetersizliği durumları sorgulandı. Klinik muayene ve istirahat elektrokardiyografileri değerlendirildi. Tüm hastalara American Society of Echocardiograph yönerilerine uygun olarak iki boyutlu doppler ve ekokardiyografi yapıldı.

Bu çalışma için lokal etik kurul onayı alınmış ve sonrasında tüm hastalar bilgilendirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, median; range, kategorik değişkenler için yüzde kullanıldı. One way ANOVA (Post Hoc analiz için Tukey test); hasta ve kontrol grupları arasında normal dağılım gösteren sürekli değişkenler arasındaki farklılığı test etmek için kullanıldı. Normal dağılım one sample kolmogorov- smirnov test ile test edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için Kruskal Wallis test uygulandı. Pearson Chi-square test kategorik değişkenleri test etmekte kullanıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler arasındaki korelasyonu test etmek için pearson korelasyon test kullanıldı. Tek değişkenli ordinal regresyon analizi TIMI risk grubunun ciddiyeti ile hemoglobin arasındaki ilişkiyi test etmekte kullanıldı. Bütün testler için; p değeri $< 0,05$ anlamlı kabul edildi. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların TIMI risk gruplarına göre demografik özellikleri tablo 1’de gösterilmiştir. Her üç grup arasında yaş (55 ± 9 , 68 ± 10 , 73 ± 8 , $p < 0,001$), hipertansiyon oranları(%68, %86, %87, $p:0,001$), diyabet oranları (%15, %31, %62, $p < 0,001$) anlamlı olarak farklı bulunurken bu fark sigara kullanımı yönünden anlamlı (%35, 24, 23, $p=0.14$) bulunmamıştır. Tablo 2’de hastaların ilaç kullanım değerleri gösterilmiştir. Statin (%9, %35, %55, $p < 0,001$), b-bloker (%23, %55, %73, $p < 0,001$), ACE inhibitörü (%34, %63, %78, $p < 0,001$), ASA (%20, %44, %78, $p < 0,001$), diüretik kullanım oranları (%1, %10, %10, $p:0,02$) anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Hastaların önceki revaskülarizasyon, Mİ ve KKY tanıları tablo 3’de belirtilmiştir. Kalp yetersizliği (%8, %18, %30, $p:0,001$), önceki miyokard infarktüsü (%8, %18, %37, $p < 0,001$), önceki PTCA (%4, %17, %39, $p < 0,001$), önceki CABG oranları(%0, %12, %25, $p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların sol

ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonları, kreatinin, BNP ve hematolojik parametreleri tablo 4’de belirtilmiştir.

Hemoglobin düzeyi ve hastaların TİMİ puanları arasındaki ilişki incelendiğinde; negatif yönde, orta düzeyde kuvvetli ancak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. (pearson korelasyon; $r; -,408, p<0,001$). (Şekil 8)

Tek değişkenli ordinal regresyon analizinde; hemoglobin değerleri ile TİMİ risk grubunun ciddiyeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Hemoglobin değerlerinin TIMI risk grubunda basamaklar arttıkça anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür. (Estimate ; $-,406, p<0,001, \%95 \text{ GA}[-,521(-,290)]$.(Tablo 5)

Tablo 1 : Demografik Özellikler

	<i>TİMİ I GRUBU</i> <i>n:91</i>	<i>TİMİ II GRUBU</i> <i>n:106</i>	<i>TİMİ III GRUBU</i> <i>n:89</i>	
<i>Yaş</i>	55±9	68±10	73±8	P<0.001
<i>Cinsiyet(E %)</i>	70	62	59	P=0.28
<i>Hipertansiyon(%)</i>	68	86	87	P=0.01
<i>DM(%)</i>	15	31	62	P<0.001
<i>Sigara(%)</i>	35	24	23	P=0.14

($p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.)

Tablo 2: ilaç Kullanım Durumu

%	TİMİ I GRUBU n:91	TİMİ II GRUBU n:106	TİMİ III GRUBU n:89	
<i>Statin</i>	9	35	55	P<0.001
<i>BB</i>	23	55	73	P<0.001

<i>ACE inh</i>	34	63	78	P<0.001
<i>ASA</i>	20	44	78	P<0.001
<i>KKB</i>	20	17	14	P=0.54
<i>Diüretik</i>	1	10	10	P=0.02

(p<0.05 istatiksels olarak anlamlıdır.)

Tablo 3 : Önceki Revaskülarizasyon, MI ve KKY Durumu

%	<i>TİMİ I GRUBU</i> <i>n:91</i>	<i>TİMİ II GRUBU</i> <i>n:106</i>	<i>TİMİ III GRUBU</i> <i>n:89</i>	
<i>KKY</i>	8	18	30	P=0.001
<i>MI</i>	8	18	37	P<0.001
<i>PTCA</i>	4	17	39	P<0.001
<i>CABG</i>	0	12	25	P<0.001

(p<0.05 istatiksels olarak anlamlıdır.)

Tablo 4: EF, Kreatinin BNP ve Hematolojik Parametreler

	<i>TİMİ I GRUBU</i> <i>n:91</i>	<i>TİMİ II GRUBU</i> <i>n:106</i>	<i>TİMİ III GRUBU</i> <i>n:89</i>	
<i>EF</i>	59[40-69]	55[25-69]	49[20-65]	P<0.001
<i>Kr</i>	0.9[0.6-2.4]	1.05[0.4-7.4]	1.4[0.6-7]	P<0.001
<i>BNP</i>	76[11-4263]	162[10-5028]	489[15-5000]	P<0.001

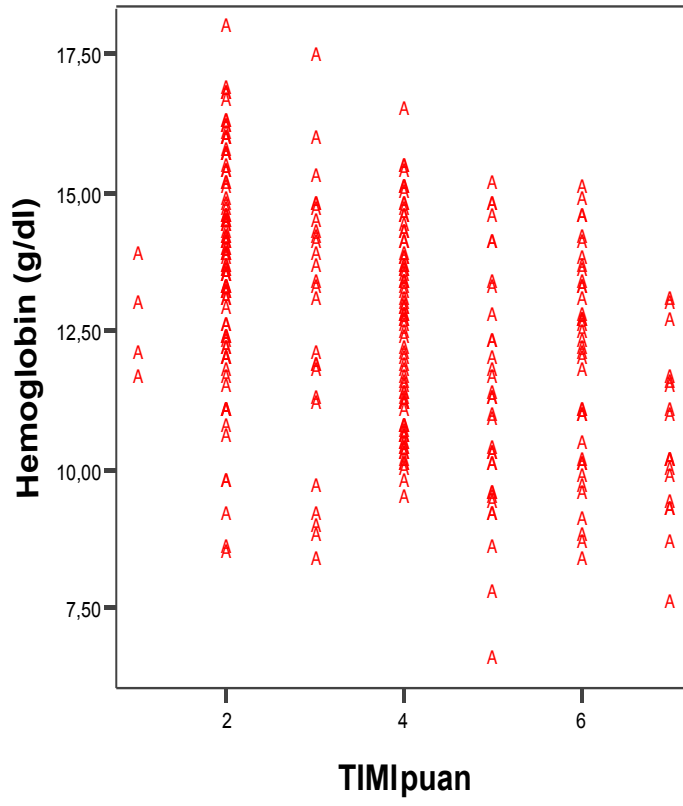
WBC	8.2±2.2	8.8±2.5	9±.32	P=0.009
Hb	13.5±1.9	12.5±1.9	11.3±1.9	P<0.001
Htc	39±5.3	36±5.3	33±6	P<0.001
MPV	8.5±1.3	8.5±1.17	8.7±1.6	P=0.62
RDW	13.6[122.1-19.5]	14[7.1-21.9]	14.4[12.4-22.3]	P=0.001
Plt	236[35-416]	240[79-484]	224[64-887]	P=0.51

(p<0.05 istatiksel olarak anlamlıdır.)

Tablo 5:TEK DEĞİŞKENLİ ORDİNAL REGRESYON ANALİZİ

	Estimate	Standart error	P	%95 CI
Hb	-,406	0.59	<0.001	-,521-,290

Pearson correlation ; $r: -,408, p < 0,001$



Şekil 8: hemoglobin değerleriyle TIMI puanlar arasındaki ilişki ($r:-,408, p<0.001$)

TARTIŞMA

Aneminin AKS hastalarında mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akut koroner sendrom hastalarının riskinin değerlendirilmesi ve tedavi yönetimi için birçok risk modeli kullanılmaktadır. ST yükselmesiz Mİ hastalarında en sık kullanılan risk modelleri TIMİ ve GRACE risk modelleridir. Günümüzde sıklıkla kullanılan TIMİ ve GRACE risk skorları içerisinde anemi bir parametre olarak kullanılmamaktadır.

Çalışmamızda ST yükselmesiz AKS hastalarında TIMİ risk skoru artışıyla beraber hemoglobinin değerlerinde anlamlı düşme olduğunu saptadık.

GRACE risk modeliyle yapılan bir çalışmada anemik hastaların daha yaşlı olduğu ve ek morbiditelerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada aneminin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu da ortaya konmuştur. (116)

CADILLAC çalışmasında 2082 akut Mİ hastası değerlendirilmiş ve yaklaşık %13'ünde anemi bulunmuştur.(105) Aynı çalışmanın uzun dönem takip kolunda Mİ sonrası anemi hastane içi mortaliteyi 4 kat, bir yıllık mortalite riskini ise 2 kattan daha fazla arttırdığı saptanmıştır. (117) Bu hasta grubunda aneminin artan yaş, eşlik eden kronik hastalık durumları, kronik böbrek yetersizliği ve KKY ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Anemik hastalarda olası kanama durumlarının doğurucu olumsuzluklar daha fazla dikkate alındığı için çoğu zaman optimal düzeyde antikoagulan ve antiagregan tedaviler uygulanmamaktadır. Bu da tedavi sürecini olumsuz etkilemektedir. Anemi gerek miyokardın oksijen desteğinde azalmaya neden olarak gerekse adrenerjik tonusu arttırmak suretiyle miyokardın oksijen tüketimini artırarak iskemiye derinleştirmektedir. (118)

Anemi ayrıca sitokin ve eritropoetin salınımını uyarak artmış inflamatuvar yanıtla endotel fonksiyon bozukluğuna, ateroskleroz sürecinin hızlanmasına, aterosklerotik plağın stabilizasyonun bozulmasına ve prokoagulan sürecin

uyarılmasına neden olabilmektedir.(119) Aynı zamanda anemi özellikle düşük hemoglobin değerlerinde artmış hemorajik olaylarla da ilişkili bulunmuştur. (120) Çalışmamızda her üç TIMİ risk grubunda yaş, BNP ve kreatinin değerleri arasındaki farkların anlamlı olduğunu gösterdik. Yine her üç TIMİ risk grubunda hematolojik parametreler incelendiğinde risk grubu arttıkça anemik değerlerin anlamlı hale geldiğini saptadık. Aneminin yüksek risk grubundaki hastaların böbrek fonksiyon bozukluğu, KKY gibi ek hastalık durumlarına eşlik ettiği düşünülmekle beraber artan yaşın da bunda etkili olabileceği kabul edildi. TIMİ risk grubu arttıkça aspirin kullanımının da anlamlı olarak artması aneminin olası diğer bir sebebi olarak değerlendirildi.

SONUÇ

TİMİ risk skoru ile anemi arasındaki ilişkinin ilk kez incelendiği çalışmamızda hematolojik parametrelerden hemoglobin düzeyleri ile hastaların TİMİ skorları arasında negatif yönde, orta düzeyde kuvvetli ancak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. (pearson korelasyon; $r=-,408, p<0,001$) Tek değişkenli ordinal regresyon analizinde; hemoglobin değerleri ile TİMİ risk skorunun ciddiyeti arasındaki ilişki incelendiğinde ise hemoglobin değerlerinin TİMİ risk grubunda basamaklar arttıkça anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür. (Estimate $;-,406, p<0,001, \%95 \text{ GA}[-,521-(-,290)]$ Çalışmamız TİMİ risk skorlamasında aneminin bir parametre olarak kullanılabileceğine ilişkin bir sonuç çıkartmak mortalite ile ilişkisi incelenmediği için olası değildir. Böyle bir ilişkinin ortaya konulması için kısa ve uzun dönem mortalite ile ilişkisinin değerlendirileceği çalışmalara gereksinim vardır.

REFERANSLAR

- 1- Thygesen, K, Alpert, JS, White, HD, et al. Universal definition of myocardial infarction: Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2007; 28:2525.
- 2- Patel, DJ, Gomma, AH, Knight, CJ, et al. Why is recurrent myocardial ischaemia a predictor of adverse outcome in unstable angina?. An observational study of myocardial ischaemia and its relation to coronary anatomy. Eur Heart J 2001; 22:1991. Bosch, X, Therou, P, Water, D, et al.
- 3- Early post-infarction ischemia: Clinical, angiographic, and prognostic significance. Circulation 1987; 75:988.
- 4- Schuster, EH, Bulkley, B. Early post-infarction angina: Ischemia at a distance and ischemia in the infarct zone. N Engl J Med 1981; 305:1105.
- 5- Bosch, X, Therou, P, Water, D, et al. Early post-infarction ischemia: Clinical, angiographic, and prognostic significance. Circulations 1987; 75:988
- 6-Armstrong, PW, Fu, Y, Chang, W-C, et al, for the GUSTO-IIb Investigators. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. Circulation 1998; 98:1860.
- 7-Robbins, MA, Marso, SP, Wolski, K, et al. Chest pain- A strong predictor of adverse cardiac events following percutaneous interventions (from the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting trial [EPISTENT]). Am J Cardiol 1999; 84:1350.
- 8- Hamm, CW, Braunwald, E. A classification of unstable angina revisited. Circulation 2000; 102:118.
- 9- Diderholm, E, Andren, B, Frostfeldt, G, et al. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable

coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J* 2002; 143:760.

10- Akkerhuis, KM, Alexander, JH, Tardiff, BE, et al. Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different?. *Circulation* 2002; 105:554

11- Shyu, K-G, Kuan, P-L, Cheng, J-J, et al. Cardiac troponin, creatine kinase, and its isoform release after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty with or without stenting. *Am Heart J* 1998; 135:862.

12- Ricciardi, MJ, Wu, E, Davidson, CJ, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001; 103:2780.

13- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504

14- Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26

15- Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103: 3062–3068.

16- Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–366. .

17-. R. Ross and J.A. Glomset, The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts), *N Engl J Med* 295 (1976);369–377.

18- Williams KJ, Tabas I: Lipoprotein retention—and clues for atheroma regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1536.)

19-.Heinecke JW: Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91:12A.

- 20- Cybulsky MI, Won D, Haidari M: Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. *Can J Cardiol* 2004; 20(Suppl B):24B.)
- 21- K: The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003; 9:263.
- 22- Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354:610
- 23- Parmar KM, Larman HB, Dai G, et al: Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. *J Clin Invest* 2006; 116:49.
- 24- Libby P, Aikawa M, Jain MK: Vascular endothelium and atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 285:
- 25- Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE, et al: Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1895.
- 26- Virmani R, Burke AP, Farb A, et al: Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C13
- 27- Geng YJ, Libby P: Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1370.
- 28- Libby P, Aikawa M: Stabilization of atherosclerotic plaques: New mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002; 8:1257.
- 29- Aikawa M: Lipid lowering therapy in atherosclerosis. *Semin Vasc Med* 2004; 4:357
- 30- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868–874.
- 31- Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281–291.

- 32- Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699–708.
- 33- Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73:418–427.
- 34- Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, Kurita A, Nakamura H, Ambrose JA. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326: 287–291
- 35- Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349:769–771.
- 36- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–1147
- 37- Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with ‘normal’ coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484.
- 38- Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006;114:1863–1872.
- 39- van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539
- 40- Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253
- 41- Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an

underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461–469.

42- Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224–227

43- Davies MJ: The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 1997; 336:1312-1314

44- Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, et al: Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: An angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1284-1288

45- The TIMI IIIA Investigators : Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation* 1998; 87:38-52.

46- Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al: A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; 27:375.

47- Strike PC, Steptoe A: Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2003; 24:690-703.

48- Kaski JC: Rapid coronary artery disease progression and angiographic stenosis morphology. *Ital Heart J* 2000; 1:21-25

49- Morrow DA, Braunwald E: Future of biomarkers in acute coronary syndromes: Moving toward a multimarker strategy. *Circulation* 2003; 108:250-252.

50- Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al: Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators [see comments]. *N Engl J Med* 1999; 341:226-232.

51- Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram . 10 min after arrival in an emergency room in non-

STsegment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437–442.

52- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28–66.

53- Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:905–915.

54- Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993; 234:293–301.

55- McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5:365–373.

56- Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:574–581

57- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–1349

58- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887

59- Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648–1653

60- Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941–2945.

61- Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–1513

62- Dokainish H, Pillai M, Murphy S, et al: Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndromes but no epicardial coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:19-24

63- Karha J, Cannon CP, Murphy S, et al: Safety of stress testing following an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 94:1534-1536.

64- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.

65- Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH,

Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693–2700.

66- Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987;316:977–984.

67- Dirksen MS, Jukema JW, Bax JJ, Lamb HJ, Boersma E, Tuinenburg JC, Geleijns J, van der Wall EE, de Roos A. Cardiac multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 2005; 95: 457–461

68- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al: Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281:707-713

69- Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, et al: Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation* 2000; 102:1101-1106

70- Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, et al: Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: A FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:979-986

71- Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al: The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004; 141:186-195

72- Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:2767-2771

73- Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS, et al: Short- and long-term risk stratification in acute coronary syndromes: The added value of quantitative ST-segment depression and multiple biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:939-947

74- Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al: The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial

infarction: Results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:133-140

75- James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al: Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:916-924

76- Lenderink T, Boersma E, Heeschen C, et al: Elevated troponin T and C-reactive protein predict impaired outcome for 4 years in patients with refractory unstable angina, and troponin T predicts benefit of treatment with abciximab in combination with PTCA. *Eur Heart J* 2003; 24:77-85.

77- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460-1465

78- Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML, for the Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial (CAPTURE) Investigators : Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: A comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535-1542

79- Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, et al: Women do have an improved long-term outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: A prospective study in 1450 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:245-250.

80- de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al: The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014-1021

81- Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, et al: Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1535-1543.

. Becker RC, Spencer FA, Gibson M, et al: Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002; 143:753-759

- 82- Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108: 1440–1445
- 83- Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104–1111.
- 84- Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:623–629.
- 85- Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:29–34.
- 86- Antman, EM, Cohen, M, Bernink, PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835.
- 87- Armstrong, PW, Fu, Y, Chang, W-C, et al, for the GUSTO-IIb Investigators. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation* 1998; 98:1860
- 88- Anderson, J, Adams, C, Antman, E, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College of Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:e1. Available at: www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm (accessed September 18, 2007)
- 89- Cannon, CP. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:1588

- 90- Borzak, S, Cannon, CP, Kraft, PL, et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. Am J Cardiol 1998; 81:678.
- 91- Kini, AS, Lee, PC, Mitre, CA, et al. Prediction of outcome after percutaneous coronary intervention for the acute coronary syndrome. Am J Med 2003; 115:708.
- 92- Mega, JL, Morrow, DA, Sabatine, MS, et al. Correlation between the TIMI risk score and high-risk angiographic findings in non-ST-elevation acute coronary syndromes: observations from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) trial. Am Heart J 2005; 149:846.
- 93- Morrow, DA, Antman, EM, Snapinn, SM, et al. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI risk score for UA/ST yükselmesiz Mİ in PRISM-PLUS. Eur Heart J 2002; 23:223
- 94- Sabatine, MS, McCabe, CH, Morrow, DA, et al. Identification of patients at high risk for death and cardiac ischemic events after hospital discharge. Am Heart J 2002; 143:966.
- 95- de Araujo, Goncalves P, Ferreira, J, Aguiar, C, Seabra-Gomes, R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. Eur Heart J 2005; 26:865.
- 96- Liebson, PR, Klein, LW. The non-Q wave myocardial infarction revisited: 10 years later. Prog Cardiovasc Dis 1997; 39:399
- 97- Solomon, SD, Glynn, RJ, Greaves, S, et al. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: The Healing and Early Afterload Reducing Therapy study. Ann Intern Med 2001; 134:451
- 98- Nijland, F, Kamp, O, Karreman, AJP, et al. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in myocardial infarction: Serial Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1618.

99- Anderson, J, Adams, C, Antman, E, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College of Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:e1. Available at: www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm (accessed September 18, 2007)

100- Senaratne, MP, Smith, G, Gulamhusein, SS. Feasibility and safety of early exercise testing using the Bruce protocol after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1212

101- Anemia, Hemorrhage, and Transfusion in Percutaneous Coronary Intervention, Acute Coronary Syndromes, and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction© 2009 Published by Elsevier Inc. (*Am J Cardiol* 2009; 104[suppl]:34C–38C)

102-Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999;100:2045–2048.).

103-McKechnie RS, Smith D, Montoye C, Kline-Rogers E, O'Donnell MJ, DeFranco AC, Meengs WL, McNamara R, McGinnity JG, Patel K, et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110:271–277

104-Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853–863.).

105-(Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Mehran R, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. J Am Coll Cardiol 2004;44:547–553

106- Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation 2005;111:2042–2049)

107- Breddin K, Loew D, Lechner K, Oberla K, Walter E, on behalf of the German-Austrian Study Group. The German-Austrian aspirin trial: a comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. Circulation 1980;62 ☺)

108- The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;329:673– 682

109- Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2004;292:1555–1562

110-(Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001;345:1230 –1236

- 111- Twomley KM, Rao SV, Becker RC. Proinflammatory, immunomodulating, and prothrombotic properties of anemia and red blood cell transfusions. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:167–174)
- 112- Transfusion practice and outcomes in non–ST-segment elevation acute coronary syndromes(*Am Heart J* 2008;155:1047-53.)
- 113-Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes Samuel J. Turner, MD, Terry R. Ketch, MD, Sanjay K. Gandhi, MD, and David C. Sane, MD Winston-Salem, NC(*Am Heart J* 2008;155:806-16.
- 114- Zeidman A, Fradin Z, Blecher A, Oster HS, Avrahami Y, Mittelman M. Anemia as a risk factor for ischemic heart disease. *Isr Med Assoc J* 2004; 6:16–18.
- 115- Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142–154.
- 116- Meneveau N, Schiele F, Seronde MF, Descotes-Genon V, Oettinger J, Chopard R, Ecarnot F, Bassand JP; Reseau de Cardiologie de Franche Comte. Anemia for risk assessment of patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009 Feb 15;103(4):442-7.
- 117- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008 May 22;358(21):2218-30.
- 118- Levy PS, Quigley RL, Gould SA. Acute dilutional anemia and critical left anterior descending coronary artery stenosis impairs end organ oxygen delivery. *J Trauma*. 1996 Sep;41(3):416-23.
- 119- Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli I, Vezzoli M, Ottini E, Pacifici R, Zuccaro P, Falcone C. Increased production of inflammatory cytokines in patients with silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1895-901.

120- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008 May 22;358(21):2218-30.