



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

ST SEGMENT YÜKSELMELİ OLMAYAN MİYOKARD
İNFARKTÜSÜ (NSTEMİ) HASTALARINDA BEYAZ KÜRE
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (BK / OTH) ORANININ
KOMPLEKS LEZYON VARLIĞI VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Gizem Demir

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2019



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**İSTANBUL DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**ST SEGMENT YÜKSELMELİ OLMAYAN MİYOKARD
İNFARKTÜSÜ (NSTEMİ) HASTALARINDA BEYAZ KÜRE
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (BK / OTH) ORANININ
KOMPLEKS LEZYON VARLIĞI VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gizem Demir

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Emre

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2019

ÖNSÖZ

Sayesinde okuma hakkı kazandığım başöğretmenim ve Cumhuriyetimizin kurucusu ulu önder Mustafa Kemal Atatürk'e,

Türkiye' de Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisinin kurulması ve gelişmesinde büyük emeği olan, hastanemizin kurucusu, merhum Prof. Dr. Siyami Ersek hocamızı saygıyla anıyorum.

Hastane yöneticimiz Prof. Dr. Cevdet Koçoğulları'na,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde uzmanlık ihtisasım boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Emre'ye,

Tezimin yazım aşamasında büyük destek ve yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Baran Karataş'a

Sayesinde değerli tecrübeler kazandığım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kardiyoloji eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Sait Terzi'ye,

Kardiyoloji eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, eğitimcilerimiz Prof. Dr. Ayşe Emre, Prof. Dr. Sait Terzi, Prof. Dr. Ömer Kozan, Prof. Dr. Şennur Ünal Dayı, Prof. Dr. Ahmet Taha Alper, Prof. Dr. Osman Bolca, Prof. Dr. Kadir Gürkan, Prof.Dr. Kemal Yeşilçimen, Doç. Dr. Mehmet Eren, Doç. Dr. Can Yücel Karabay, Doç. Dr. Neşe Çam, Doç. Dr. Şükrü Akyüz, Doç. Dr. Hülya Kaşıkçıoğlu, Doç. Dr. Nazmiye Özbilgin, Doç. Dr. Mehmet Öner Engin, Doç.Dr. Mehmet Baran Karataş, Doç. Dr. Göktürk ipek, Doç. Dr. Selçuk Yazıcı, Doç. Dr. Ahmet İlker Tekkeşin, Doç. Dr. Tolga Onuk, Doç. Dr. Barış Güngör, Doç. Dr. Özlem YıldırımTürk, Uzm. Dr. Hasan Refi Sunay (merhum), Uzm. Dr. Mehmet Erдің Arıkan'a,

Uzmanlık eğitim sırasında tüm içtenliğiyle bana yardımcı olan başta Uzm. Dr. Aycan Esen Zencirci, Uzm. Dr. Göktürk İpek, Uzm. Dr. Altuğ Ösken, Umz. Dr Fatma Can, Umz. Dr.Gönül Zeren olmak üzere tüm başasistan ve uzmanlarımıza,

Kalp Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Çocuk Kalp Damar Cerrahisi, Çocuk Kardiyolojisi, Anesteziyoloji ve Radyoloji Öğretim Üyeleri'ne başasistan, uzman ve asistanlarına,

Nefroloji, Dahiliye ve Enfeksiyon Hastalıkları uzmanlarımıza,

Uzmanlık ihtisasım boyunca beraber çalışmış olduğum tüm doktor arkadaşlarıma, tüm hemşire ve sağlık çalışanlarına

Hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bana her zaman destek olan ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan başta canım annem olmak üzere sevgili babam ve kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizem Demir

İstanbul - 2019



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Akut Koroner Sendrom	2
2.1.1 Akut Koroner Sendrom Tanımı	2
2.1.2 Akut Koroner Sendrom Epidemiyolojisi	7
2.1.3 Akut Koroner Sendrom Risk Faktörleri.....	7
2.1.4 Akut Koroner Sendrom Fizyopatolojisi.....	8
2.2 ST Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü(NSTEMI)	9
2.2.1 NSTEMI Epidemiyolojisi	10
2.2.2 NSTEMI Patofizyolojisi	11
2.2.3 NSTEMI Risk Faktörleri.....	14
2.2.3.1 Yaş.....	15
2.2.3.2 Cinsiyet.....	15
2.2.3.3 Sigara.....	15
2.2.3.4 Genetik	15
2.2.3.5 Irk	16
2.2.3.6 Obezite ve Metabolik Sendrom.....	16
2.2.3.7 Fiziksel İnaktivite	16
2.2.3.8 Diyabetes Mellitus.....	17
2.2.3.9 Hipertansiyon	17
2.2.3.10 Hiperlipidemi	17
2.2.3.11 Depresyon.....	18
2.2.3.12 Homosistein.....	18
2.2.3.13 Lipoprotein a	18

2.2.3.14 C-Reaktif protein.....	18
2.2.3.15 Fibrinojen	19
2.2.3.16 Miyeloperoksidaz	19
2.2.3.17 Gama Glutamil Transferaz	19
2.2.3.18 Ürik Asit.....	19
2.2.3.19 İnflamatuar Belirteçler	19
2.2.4 NSTEMI ‘de Klinik ve Fizik Muayene.....	20
2.2.5 NSTEMI ‘de Tanı	21
2.2.5.1 Elektrokardiyografi	21
2.2.5.2 Labaratuvar Testleri	21
2.2.6 NSTEMI ‘de Ayırıcı Tanı	23
2.2.7 NSTEMI’ de Noninvazif Görüntüleme Testleri	24
2.2.7.1 Fonksiyonel Değerlendirme	24
2.2.7.1.1 Transtorasik Ekokardiyografi.....	24
2.2.7.1.2 Stres Ekokardiyografi.....	25
2.2.7.1.3 Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	25
2.2.7.1.4 Miyokart sintigrafisi.....	25
2.2.7.2 Anatomik Değerlendirme	26
2.2.7.2.1 Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Koroner anjiyografi	26
2.2.8 NSTEMI’ de İnvazif görüntüleme	26
2.2.8.1 Koroner Anjiyografi.....	26
2.2.8.2 İntravasküler Ultrasonografi	27
2.2.8.3 Optik Koherans Tomografi	28
2.2.9 NSTEMI’ de Risk Değerlendirilmesi	28
2.2.9.1 Klinik Prezantasyon	28
2.2.9.2 Elektrokardiyografi	28
2.2.9.3 Biyobelirteçler.....	29
2.2.9.4 İskemik Risk Değerlendirilmesi.....	29
2.2.10 NSTEMI’ de Tedavi.....	32
2.2.10.1 Farmakolojik Tedavi	32
2.2.10.1.1 Anti-iskemik Tedavi.....	33

2.2.10.1.1.1 Nitratlar	33
2.2.10.1.1.2 Beta Blokerler	33
2.2.10.1.1.3 Kalsiyum Kanal Blokerleri	33
2.2.10.1.1.4 Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri.....	34
2.2.10.1.1.5 İvabradin	34
2.2.10.1.1.6 Ranolazin	34
2.2.10.1.1.7 Trimetazidin	34
2.2.10.1.1.8 Antilipit Tedavi	34
2.2.10.1.2 Antiplatelet Tedavi.....	36
2.2.10.1.2.1 Aspirin.....	36
2.2.10.1.2.2 P2Y12 İnhibitörleri	36
2.2.10.1.2.3 P2Y12 İnhibitörlerinin Başlanma Zamanı ve Kullanım Süresi	38
2.2.10.1.2.4 Glikoprotein 2b/3a İnhibitörleri	39
2.2.10.1.3 Antikoagülan Tedavi.....	40
2.2.10.1.3.1 Unfraksiyone Heparin	41
2.2.10.1.3.2 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	41
2.2.10.1.3.3 Fondaparinux	41
2.2.10.1.3.4 Bivalirudin	42
2.2.10.2 İnvazif Koroner Anjiyografi ve Revaskülarizasyon.....	43
2.2.10.2.1 NSTEMI’de FFR Kullanımı	44
2.2.10.2.2 İnvazif Strateji Zamanlaması	44
2.2.10.2.3 Konservatif Tedavi.....	46
2.2.10.2.4 Perkütan Koroner Girişim	46
2.2.10.2.5 Koroner Arter By-pass Graftleme	48
2.2.10.2.6 Cerrahi Yaklaşım ve Perkütan Koroner Girişim Karşılaştırılması.....	49
2.3 SYNTAX Skoru	52
2.4 Uzun Dönem Risk ve Prognoz.....	60
2.5 NSTEMI Sonrası Uzun Dönem Tedavi	61
2.6 Akut Koroner Sendromda Hematolojik Parametrelerin Rolü.....	63
2.6.1 Beyaz Kan Hücrelerinin Sayısı	63

2.6.2 Nötrofil / Lenfosit Oranı	64
2.6.3 Eritrosit Dağılım Genişliği.....	65
2.6.4 Trombosit İndeksleri	66
2.6.4.1 Trombosit / Lenfosit Oranı.....	66
2.6.4.2 Trombosit Dağılım Genişliği	67
2.6.4.3 Ortalama Trombosit Hacmi.....	67
2.6.5 Beyaz Küre / Ortalama Trombosit Hacmi Oranı	68
3. MATERYAL VE METOD.....	73
4. BULGULAR.....	75
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ.....	85
7. KAYNAKLAR	86

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akut Koroner Sendromların Klinik Özellikleri.....	6
Tablo 2: Koroner Arter Hastalığının Riskini Artıran Özellikler Ve Yaşam Biçimleri	14
Tablo 3: Göğüs Ağrısı Olan Hastada Ayırıcı Tanı	24
Tablo 4: GRACE Risk Skoru ve Mortalite İlişkisi	30
Tablo 5: TIMI Risk Skoru ve MACE İlişkisi	31
Tablo 6: Böbrek İşlevleri Normal Olan ve Bozulmuş Hastalarda GP2B/3A İnhibitör Dozlaması	40
Tablo 7: Böbrek İşlevleri Normal ve Bozulmuş Olan Hastalarda Antikoagülanların Dozlaması	42
Tablo 8: Leaman Skorlamasındaki Segment Ağırlık Faktörleri	55
Tablo 9: Syntax Skorlamasında Kullanılan Lezyon Özellikleri	56
Tablo 10: Syntax Skorlama Algoritması.....	59
Tablo 11: Hematolojik İndekslerle Yapılan Bazı Çalışmaların Özeti	70
Tablo 12: Çalışılan Hastalarda Temel Değişkenler, Tedavi Stratejileri ve Sonuçları.....	77

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: AKS Şüpheli Hastaya Yaklaşım Algoritması	4
Şekil 2: Koroner Arterde Ateroskleroz Oluşumu	11
Şekil 3: Ateroskleroz Patofizyolojisi.....	13
Şekil 4: Hastaneye Başvuru Sonrası Geçen Saatte Troponinin Seyri	22
Şekil 5: NSTEMI’ de Risk sınıflamasına Göre Tedavi Stratejisi.....	45
Şekil 6: Amerikan Kalp Derneği’nin Koroner Arteryel Ağaç Sınıflandırması.....	54
Şekil 7: Tıkalı Segment Uzunluğunun Hesaplanması.....	57
Şekil 8: Duke Bifurkasyon Sınıflaması	58
Şekil 9: Taburculuk Sonrası Kaplan Meier Survi Eğrileri	80
Şekil 10: Cox Regresyon Modelinde Yaş, Cinsiyet, eGFR, Troponin ve GRACE Skoru İle Düzeltilme Yapıldıktan Sonra BK/OTH ‘nin MACE ile ilişkisi	81

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Converting Enzyme
ACT	: Active Coagulation Time
AF	: Atrial Fibrilasyon
AFL	: Antifosfolipit
AHA	: American Heart Association
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
Apo-B	: Apolipoprotein B
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARB	: Anjiotensin Reverse Bloker
ASA	: Asetilsalisilik Asit
AT	: Antitrombin
ATP	: Adenozin Trifosfat
BK	: Beyaz Kan Hücrelerinin Sayısı
BK	: Beyaz Küre Sayısı
BMS	: Bare Metal Stent
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Bilgisayarlı Tomografik anjiografi
CABG	: Koroner Arter By-pass Greftleme
CAPRIE	: Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz – Muscle/Brain
CMR	: Kardiyak Manyetik Rezonans
CRP	: C - Reaktif Protein
CRT-D	: Kardiyak Resenkranizasyon Terapisi
CTO	: Kronik Total Oklüzyon
CX	: Circumflex
DAPT	: Dual Antiplatelet Tedavi
DES	: Drug Eluting Stent
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
EDG	: Eritrosit Dağılım Genişliği

eGFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
EKG	: Elektrokardiyografi
ENTI	: Equilabrative Nucleoside Transporter
ESC	: European Society of Cardiology
ET-1	: Endotelin 1
FAME-2	: Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation
FFR	: Fractional Flow Reserve
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GÖR	: Gastro-ösafagial Reflü
HDL	: High Density Lipoprotein
HMG-KOA	: Hidroksi -Metil Gluteril Koa
HS Troponin	: High Sensitif Troponin
HSPCs	: Hemotopoetic Stem Cell
ICAM-1	: İntersellüle Adezyon Molekülü
ICD 10	: International Statistical Classification
ICD	: İnplante Kardiyak Defibrilatör
INR	: International Normalized Ratio
IVUS	: İntravasküler Ultrasonografi
KAG	: Koroner Anjiografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKAH	: Kararlı Koroner Arter Hastalığı
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokerleri
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KMP	: Kardiyomiyopati
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LAD	: Left anterior Descending
LBBB	: Left Bundle Branch Block
LDL	: Light Density Lipoprotein
LMCA	: Left Main Coronary Arter
LP-A2	: Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

MACE	: Major Advers Cardiac Events
MCP-1	: Monosit Kemoaktran Protein -1
M-CSF	: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MMP	: Matriks Metalloproteinaz Aktivitesi
MPO	: Miyeloperoksidaz
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NOAK	: Yeni Nesil Oral antikoagülanlar
NSAİİ	: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç
NSTEMI	: ST Yükselmesi Olmayan Miyokard İnfarktüsü
OCT	: Optik Koherans Tomografi
OM	: Obtus Marginalis
OTH	: Ortalama Trombosit Hacmi
OTH	: Ortalama Trombosit Hacmi
OTT	: Optimal Tıbbi Tedavi
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PCI	: Percutan Coronary Intervention
PFO	: Patent Foramen Ovale
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
PLATO	: Platelet Inhibition and Patient Outcomes
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
PTCA	: Perkütan Translüminal Koroner Anjioplasti
RCA	: Right Coronary Arter
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
SPECT	: Single -photon Emission Computed Tomography
STEMI	: ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
SYNTAX	: The Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery
TDG	: Trombosit Dağılım Genişliği
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı Ve Risk Faktörleri
TG	: Trigliserit
TLO	: Trombosit Lenfosit Oranı

TRITON-TIMI 38	: Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel –Thrombolysis in Myocardial Infarction
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
TÜMAR	: Türkiye Akut Miyokard İnfarktüsü araştırmacıları
UFH	: Unfraksiyone Heparin
USAP	: Unstabil Anjina Pektoris
ÜRS	: Üst Referans Sınır
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VKA	: Vitamin -K Antagonisti



ÖZET

Giriş: Beyaz küre sayısı (BK) ve ortalama trombosit hacmi (OTH), akut koroner sendromda prognostik öneme sahip hematolojik parametreler olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsünde (NSTEMI), BK/OTH oranının, koroner arter hastalığı (KAH) yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilişkisi ve uzun dönem takip sonuçları üzerine etkisi incelenmiştir.

Metod: Çalışmaya NSTEMI tanısı almış ve koroner anjiyografi uygulanan ardışık 289 hasta (ort yaş 56.4 ± 11.8 yıl, % 68.5 erkek) dahil edildi. Hastalar median BK/OTH oranına göre iki gruba ayrıldı (>970 veya ≤ 970). KAH yaygınlığı ve ciddiyeti SYNTAX skoru ile değerlendirildi. Takip süresi median 311 gün olurken, majör advers kardiyak olaylar (MACE); mortalite, MI, iskemiye bağlı revaskülarizasyon ve hastane yatışı gerektiren kalp yetersizliği olarak değerlendirildi.

Bulgular: BK/OTH oranı, çoklu değişken lineer regresyon analizinde SYNTAX skoru belirteci olarak saptanmazken ($\beta=0.08$, %95 CI=-0.76-2.21, $p=0.14$), uzun dönem MACE-olmaksızın sürvi oranıyla anlamlı ilişkili bulundu. (tüm hasta grubu (log rank $p=0.03$), SYNTAX Skoru <22 olanlar (log-rank $p=0.01$). Hastane dışı uzun dönem takip sonuçlarında, MACE ($p=0.02$), mortalite (<0.001), MI ($p=0.03$), iskemiye bağlı revaskülarizasyon ($p=0.03$) ve kalp yetersizliği ($p=0.04$), yüksek BK/OTH olan grupta daha fazla görüldü. Cox regresyon analizi modellerinde; yaş, cinsiyet, eGFR, troponin ve GRACE skoru için düzeltilme yapıldıktan sonra da yüksek BK/OTH oranı ve MACE ilişkisinin sürdüğü saptandı. (Hazards Oranları (HR), tüm hasta grubu için (HR=1.85, %95 CI 1.1-3.12, $p=0.02$) ve SYNTAX Skoru <22 olan hastalar için (HR=2.06, %95 CI 1.15-3.67, $p=0.01$))

Sonuç: NSTEMI tanısı alıp koroner anjiyografi uygulanan hastalarda, BK/OTH oranı, kompleks anjiyografik lezyon belirteci olarak saptanmazken, uzun dönem klinik sonuçlar üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü. Elde edilen bulgular ışığında rutin hemogramla tespit edilebilecek BK/OTH oranının, NSTEMI'li hastalarda uzun dönem prognoz tayini için kolay erişilebilir ve etkin bir yöntem olabileceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: ST yükselmeli olmayan miyokard infarktüsü, beyaz küre ortalama trombosit hacmi, SYNTAX Skoru, uzun dönem klinik sonuçlar

ABSTRACT

Background: White blood cell count (WBC) and mean platelet volume (MPV) have been shown as hematologic parameters of prognostic significance in acute coronary syndrome. We sought to determine the relation of WBC/MPV ratio with coronary artery disease (CAD) complexity and long-term clinical outcomes in patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI).

Methods: A total of 289 consecutive patients (mean age 56.4 ± 11.8 years, 68.5 % male) with a diagnosis of NSTEMI who underwent coronary angiography were enrolled in the study. Patients were divided into two groups according to median WBC/MPV ratio (>970 or ≤ 970). CAD complexity was assessed with SYNTAX Score. Follow-up data at a median of 311 days post discharge were available. Major adverse cardiac events (MACE) were defined as death, myocardial infarction, ischemia driven revascularization and hospitalization for heart failure.

Results: WBC/MPV ratio was not associated with Syntax Score on multivariate linear regression analysis ($\beta=0.08$, %95 CI=-0.76-2.21, $p=0.14$). WBC/MPV ratio was of prognostic significance on Kaplan-Meier survival analysis in overall patients (log rank $p=0.03$) and in patients with SYNTAX Score <22 (log-rank $p=0.01$). Follow-up data at a median of 311 days post discharge showed that MACE ($p=0.02$), death (<0.001), non-fatal MI ($p=0.03$), ischemia driven revascularization ($p=0.03$) and heart failure ($p=0.04$) were more frequent in the high WBC/MPV group. After adjustment for age, sex, eGFR, troponin levels and GRACE Score in Cox regression models, the association of high WBC/MPV with the cumulative incidence of MACE was preserved (overall patients (HR=1.85, %95 CI 1.1-3.12, $p=0.02$) and patients with SYNTAX Score <22 (HR=2.06, %95 CI 1.15-3.67, $p=0.01$)).

Conclusion: WBC/MPV ratio was not related to CAD complexity in patients with NSTEMI. WBC/MPV ratio was associated with long-term clinical outcomes in patients with NSTEMI who underwent coronary angiography. Easily available from routine hematologic tests, WBC/MPV might provide long-term prognostic information in patients with NSTEMI.

Keywords: White Blood Cell Count to Mean Platelet Volume Ratio, non-ST-elevation myocardial infarction, SYNTAX Score, long-term outcomes.

1. GİRİŞ

ST-segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI) en sık görülen akut koroner sendrom formu olup, akut koroner sendrom tanısı ile perkütan koroner girişim uygulanan en büyük hasta grubunu oluşturmakta, uzun dönem advers sonuçları anlamlı yükseklik taşımakta ve STEMI hastalarına benzerlik göstermektedir (1). Beyaz küre sayısı (BK), inflammasyon ve hiperkoagülabilité belirteci olup, akut koroner sendromda mortalite için öngördürücü olarak bildirilmiştir (2-4). Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit aktivasyonunda artışı gösteren bir belirteç olup, akut koroner sendromda olumsuz prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). The Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) skoru, anjiyografik koroner arter hastalığı yaygınlığının objektif ve tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirilebilmesinde kullanılan; prognoz belirleyici ve uygun revaskülarizasyon yönteminin seçiminde yardımcı bir araçtır (6-8) NSTEMI’da, BK/OTH oranının, SYNTAX skoru kullanılarak koroner arter hastalığı (KAH) yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilişkisini ve hastane içi ve uzun dönem takip sonuçları üzerine etkisi incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT KORONER SENDROM

2.1.1 Tanımı:

Akut miyokard iskemisine bağı gelişen klinik semptomların tümü AKS (Akut Koroner Sendrom) olarak adlandırılır. (9) AKS, kan akımında ani azalma sonucu meydana gelir. (10) Esas patofizyolojik neden aterom plakların bütünlüğünün kaybolması sonucu ortaya çıkan çatlak ya da fissür oluşumudur. Endotel bütünlüğünün bozulması sonucu antitrombotik etkinlik ortadan kalkar. Kollajen gibi subendotel matrix bileşenleri ile etkileşen trombositler, trombüs oluşumunu uyarırlar ve akut koroner sendrom kliniği ortaya çıkar.(11)

Akut miyokard infarktüsü (AMI), akut miyokardiyal iskemiyeye bağı kardiyomiyosit nekrozudur.

Akut MI tanısı için URL nin 99. persentilinin üzerinde bir değere sahip kardiyak biyomarkerda, tercihen hs-troponinde, artış veya azalmaya ek olarak iskemik semptomlar, ekg de yeni veya yeni olduğı düşünölen ST-Tdalga değışiklikleri, patolojik Q dalgalarının gelişimi, yeni veya yeni olduğı düşünölen canlı miyokard kaybının gösterilmesi veya EKO da segmenter duvar hareket kusurunun gösterilmesi, anjiyografi veya otopside intrakoroner trombüs imajının görüntölenmesi kriterlerinden en az birinin eşlik etmesi gerekir.

TIP 1 Miyokard Enfarktüsü

Koroner plak rüptürü, erozyonu veya diseksiyonuna sekonder bir veya daha fazla koroner damarda trombüs oluşumuna bağı koroner kan akımının azalmasıyla veya distal embolizasyona bağı miyokard nekrozudur. Hastaların %5-20'sinde non-obstrüktif aterosklerozis vardır veya Koroner Arter Hastalığı'na (KAH) ilişkin anjiyografik bulgular izlenmez. (12,13)

TIP 2 Miyokard Enfarktüsü

Koroner plak instabilitesinden ziyade miyokard oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Ör: koroner vazospazm, endotelyal disfonksiyon,

taşiaritmi, bradiaritmi, anemi, farmakolojik ajan veya toksinler. (özellikle kritik hastalarda veya major non-kardiyak cerrahi hastalarında) (14,15)

TIP 3 Miyokard Enfarktüsü

İskemik semptomlar, yeni ST yükselmesi, sol dal bloğu (LBBB-Left Bundle Branch Block) veya koroner trombus varlığında görülen ani kardiyak ölümle sonuçlanır. Biyobelirteçler için kan örnekleri alınamadan veya kardiyak biyobelirteçler yükselmeden önce ölen ve otopsi incelemesinde miyokart enfarktüsü saptanan hastalar bu gruba girer.(16,17)

Tip 4 Miyokard Enfarktüsü

Tip 4a: Perkütan koroner girişim ile ilişkili miyokard enfarktüsü. (İşlem sonrası kTn'nin >%20 artış göstermesi veya mutlak bir değer olarak 5x99. persantil ÜRS 'ye yükselmesi gerekir. (18,19)

Tip 4b: Anjiyografi ya da otopsi ile belirlenen stent trombozuna bağlı görülen miyokart enfarktüsüdür.

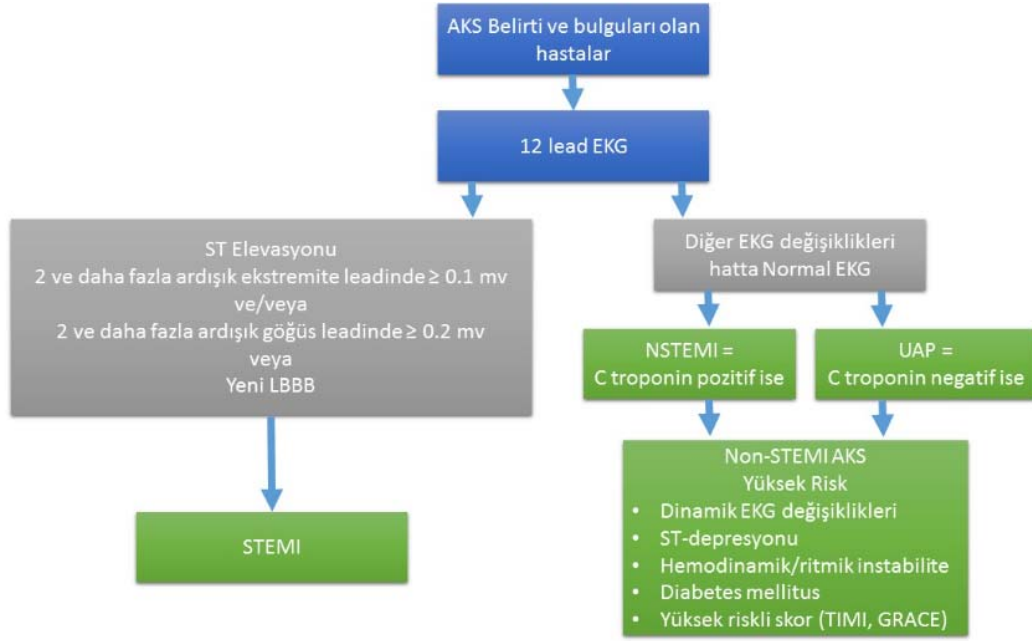
Tip 4c: Anjiyografide stent içi restenoz ya da enfarkt alanında balon anjioplasti sonrası gelişen restrenoza bağlı oluşan miyokart enfarktüsüdür. (20)

Tip 5 Miyokard Enfarktüsü

CABG (Koroner Arter By-pass Graftleme) ile ilişkili miyokard enfarktüsüdür. (İşlem sonrası kTn'nin >%20 artış göstermesi veya mutlak bir değer olarak >10x99. persantilin ÜRS'ye (Üst Referans Sınır) yükselmesi olarak tanımlanır.)

Akut koroner sendromlar, klinik, iskemi derecesi, koroner anatomi ve prognoz açısından heterojen bir grup oluştururlar. Plak rüptürü öncesi ve sonrası koroner arter darlığının derecesi, total oklüzyonun süresi ve hızı, akut kollateral gelişimi, miyokardın oksijen ihtiyacı oluşacak AKS tipini belirler.

Alevlenme dönemlerini kararsız anjina pectoris, ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü, ST yükselmeli miyokart enfarktüsü içeren geniş bir yelpaze oluşturur. (21,22)



Şekil 1: AKS şüpheli hastaya yaklaşım algoritması

Tipik akut göğüs ağrısı olup ısrarcı ST elevasyonu olan hastalar:

Bu duruma ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) denilir ve genellikle akut tam tıkalı koroneri yansıtır. Koroner tıkanıklık ve koroner kan akışında azalmanın sebebi genellikle aterosklerotik plak üstüne eklenen trombüsün arter lümenini tam olarak tıkamasıdır. (23)

Klasik ağrı nitrata yanıtıdır, angina pektoris göre daha şiddetli ve uzundur. Atipik ağrı yaşlılarda, diyabetiklerde, kadınlarda, nokta şeklinde, batıcı, ender olarak kesici tipte nefes darlığı ile birlikte retrosternal baskı hissi gibi ortaya çıkar. Ağrısız infarktüs; bilinç kaybı, senkop ya da ventriküler aritmi ile başvuran hastalarda EKG'deki iskemik değişiklikler ile tanı konur. İki veya daha fazla komşu derivasyonlarda 1mm veya daha fazla ST elevasyonu ve karşı derivasyonlarda resiprokal ST depresyonu gerekir. V2 ve V3 derivasyonlarında erkekte 2 mm, kadında 1,5 mm ST elevasyonu kesin tanı için gereklidir. ST elevasyonu lokalizasyonuna göre anterior, inferior, posterior, septal vb şekilde sınıflandırılır. Gençlerde ve erkeklerde daha sık görülür. Bu hasta grubunda temel tedavi yaklaşımı ilk tıbbi temas sonrası erken antitrombotik, antikoagülan tedavinin başlanarak primer anjiyoplasti ya da fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyondur. (24,25)

Q dalgalı MI: ST segment yüksekliği ile seyreden MI, sıklıkla koroner damarda kollateral dolaşım ile telafi edilmesi mümkün olmayan tam bir tıkanma sonucu görülmekte ve takibinde damarın beslediği alanda nekroz gelişmektedir. Bu alan EKG (Elektrokardiyografi)'de Q dalgasını meydana getirir. Enfarktüs oluştuğunda ST segment değişikliği hemen oluşurken, Q dalgası oluşması için birkaç saat (ortalama 8-12 saat) gerekir. ST segment elevasyonu olan hastaların çoğunun EKG'sinde Q dalgası gelişir. NSTEMI (ST Yükselmesi olmayan MI) ile gelen hastaların ise küçük bir bölümünde Q dalgası gelişir.(26)

Q dalgasız MI: AMI'nın klinik belirtilerinin olduğu ve buna myokard nekrozuna işaret eden enzim yüksekliğinin eşlik ettiği, ancak EKG'de patolojik Q dalgalarının bulunmadığı AMI tipini tanımlamak için kullanılır. Nekrozun subendokardiyal bölgede yer alması yani transmural olmaması, EKG'de daha çok ST segment ve T dalga değişikliklerine sebep olur. Q dalgasız MI, trombüsün koroner arteri tamamına yakın tıkadığı, ancak kısa sürede kendiliğinden veya tedavi ile çözüldüğü durumlarda oluşmaktadır. (27)

Tipik akut göğüs ağrısı olup ST elevasyonu olmayan hastalar :

Bu hastalarda persistan ya da geçici ST depresyonu veya T dalga inversiyonu, T dalga düzleşmesi, T dalga psödonormalizasyonu olabilmekteyken, bazı hastalarda EKG değişiklikleri olmayabilir. Bu gruptaki hastalarda ise genel yaklaşım iskeminin hafifletilmesi, seri EKG çekimi ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin bakılmasıdır. Ölçülen troponin düzeylerine göre hastalar NSTEMI ya da kararsız angina olarak sınıflandırılabilir. (28,29)

Stabil anjina pectoris: Fiziksel efor veya stresle tekrarlayan, dinlenerek ve/veya dil altı nitrogliserin alınarak 5-10 dakika içerisinde rahatlayan göğüs veya kol rahatsızlığıdır. (30)

USAP (Unstabil Anjina Pectoris): Unstabil anjina istirahatte veya minimal egzersizle, kardiyomiyosit nekrozu olmaksızın, miyokardiyal iskemi gelişmesidir. Anstabil angina pektoris plak yırtılması sonucu oluşan trombüs, iskemi ile ilişkili arterde ciddi darlığa

neden olmaktadır. Darlığın derecesi %70'den fazla, %100'den azdır. Unstabil anjina en az 3 özellikten birinin bulunduğu anjina pektoris veya ona denk iskemik rahatsızlık olarak tanımlanır.

- ✓ Dinlenme esnasında veya minimal eforla meydana gelir ve genellikle >10 dakika sürer,
- ✓ Ciddidir ve yeni ortaya çıkmıştır. (örn: son 4-6 hafta içinde)
- ✓ Artan bir şekilde meydana gelir. (örn: bir öncekinden daha ciddi, uzamış ve daha sık şekilde)

NSTEMI hastalarıyla karşılaştırıldığında mortalite daha düşüktür, yoğun anti-platelet tedavi ve erken invaziv stratejiden daha az fayda görürler.

NSTEMI (ST Yükselmesi Olmayan Miyokard İnfarktüsü): USAP'ın klinik özellikleri bulunan hastada, kardiyak biyomarkerların yükselmesi gibi miyokardiyal nekroz kanıtları gelişmesidir. (31,32)

Tablo 1: Akut koroner sendromların klinik özellikleri

	ST YÜKSELMELİ	ST YÜKSELMESİZ
EKG	ST yükselmesi	ST depresyonu ve T dalga inversiyonu
Miyokard hasarı	Geniş	Sınırlı veya yok
Koroner Lezyon	Kalıcı proksimal trombotik	Geçici trombotik oklüzyon
	Total tıkanıklık	Distal embolizasyona neden olan
	Fibrinden zengin	trombüs veya trombotik ciddi darlık
	(kırmızı plak)	Trombositten zengin (beyaz) plak
Tedavi	Anjioplasti veya tromboliz	Aspirin/P2Y12 inh.
	Aspirin/P2Y12 inh.	Düşük molekül ağırlıklı heparin
	Beta bloker	Beta bloker
Miyokardiyal lezyon	Transmural	Transmural olmayan MI veya USAP
Prognoz	Konjestif kalp yetmezliği	Reinfarktüs
	Aritmi	Tekrarlayan iskemi

2.1.2 Akut Koroner Sendrom Epidemiyoloji:

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere rağmen, bu hastalıklar ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almakta ve hayat kalitesini önemli derecede kısıtlamaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar arasında en yaygın olanı ise Koroner Arter Hastalığı (KAH) olup tüm dünyada yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. (33)

Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı ölüm nedenleri listesinde; 2020 yılında KAH birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır . (34)

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından itibaren yürütülmekte olan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 12 yıllık izlemine göre, Türkiye'de 2 milyon kalp hastası bulunmaktadır ve 160.000 kişinin bu sebeple öldüğü tahmin edilmektedir. Ülke genelinde yılda yaklaşık 260.000 civarında koroner olay meydana gelmektedir. (35) AKS olarak değerlendirilen hastaların, 1/3 oranında STEMI olduğu saptanmıştır. Şüpheli AKS ile başvuran hastalarda, %44 'ünde stabil olmayan anjina, %45'inde şüpheli veya dışlanmış MI ve geri kalanı belirlenemeyen göğüs ağrısıdır. (11)

2.1.3 Akut Koroner Sendrom Risk Faktörleri:

1-Majör risk faktörleri:

Değiştirilebilen risk faktörleri: Hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara, dislipidemi (hiperkolesterolemi, HDL kolesterol düşüklüğü)

Değiştirilemeyen risk faktörleri: Yaş, cinsiyet, ırk, ailede koroner arter hastalığı bulunmasıdır.

2-Minör risk faktörleri:

Hipertrigliseridemi, fiziksel aktivite azlığı, obezite, stresli kişilik yapısı.

3-Yeni risk faktörleri:

Koagülasyon eğilimini artıran faktörler (fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1), hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, faktör 7, faktör 8 ve VWF yüksekliği)

Enflamasyon göstergeleri: Fibrinojen, CRP (C-reaktif protein), Cu, Fe, IL-6, TNF- α gibi. (36)

2.1.4 Akut Koroner Sendrom Fizyopatoloji:

Akut koroner sendrom, genellikle aterosklerotik kalp hastalığı zemininde aterom plağın kararsız hale gelmesi, koroner arterde kısa süreli total-subtotal oklüzyon ve rezolüsyon ile karakterize, miyokardın perfüzyonunu bozan, miyokart enfarktüsü ve kardiyak ölüme ilerleme riski olan akut, acil bir durumdur. (37)

AKS aterosklerozun komplikasyonları sonucu oluşur. Esas sebep genellikle rüptüre olan ya da erozyona uğramış plağın akut trombozudur. (37,38)

Nadir sebepler arasında ise, iyatrojenik akut iskemik sendrom [PTCA(Perkütan Translüminal Koroner Anjioplasti), atarektomi] gibi girişimler sırasında intimal flap, disseksiyon ve trombozis gelişimi, non-aterosklerotik nedenler (arteritis, koroner arter disseksiyonu, koroner embolizm, kokain ve amfetamin kullanımı), koroner arter spazmı, hematolojik hastalıklara bağlı in-situ tromboz, konjenital anomaliler yer almaktadır. (39)

Aterosklerotik plaklar temel olarak iki gruba ayrılır. Stabil ve hassas plaklar. Hassas plaklar ince fibröz bir kapsüle sahip olup, düz kas hücrelerinden fakir ve inflamatuvar hücrelerden zengindir. Bu plakların MMP (matriks-metalloproteaz aktivitesi) artmıştır ve rüptüre olmaya eğilimlidirler. (37,40)

1990'lı yıllarda vasküler patoloğlar duyarlı plaklarda 3 karakteristik histolojik özelliği belirlemiştir; büyük bir lipid kor, inflamasyon hücreleri birikimi ve ince fibröz başlık (41). Felton ve arkadaşları 334 insanda aort plaklarını incelemiştir. Çatlamış plaklara sahip aortlarda, duyarlı lezyonlarda kararlı ateromlara göre 4 kat fazla lipid, 8 kat fazla makrofaj alanı ve üçte bir kalınlıkta fibröz başlık göstermişlerdir. (42)

AKS'nin %75'i plak rüptürü sonucu meydana gelir. Bu plakların çoğu hassas olup, darlık derecesi %50 'nin altındadır. Plak rüptürü nedeniyle gelişen akut koroner sendromlarda önemli olan, lezyonun darlık derecesi değil, plağın biyolojisi yani plak hassasiyetidir. Rüptüre olmaya eğilimli pek çok plak koroner anjiyografide (KAG) tespit edilememektedir. Genel olarak aterosklerozun baskın olduğu lezyonlar kronik stabil anjina pektoris kliniğinden sorumlu iken, aterotromboz ise akut koroner sendromlardan sorumlu olan lezyonların ana komponentidir. (37,38) Hassas plağın yırtılması için çoğu zaman tetikleyici bir faktöre ihtiyaç vardır. Plak yırtılmasında ani kan basıncı değişiklikleri, kalp hızı, vazokonstriksiyon, tromboza eğilim, fibrinolizde azalma rol oynamaktadır. Fakat AKS oluşumu için tetikleyici faktör her zaman şart

değildir. Plağın hassas ve büyük olması AKS oluşumu için en önemli rolü teşkil eder. (43)

Plak yırtılmasına karşı dinamik bir trombotik cevap süreci izlenmektedir. Plak rüptürü sonucu açığa çıkan subedotel dokuya trombositler VWF aracılığı ile yapışır ve aktive olmaya başlarlar. Aktive olan trombositlerden mediatörler (ADP, tromboksan A2, serotonin gibi) salınır. Trombositler glikoprotein 2b/3a reseptörleri aracılığıyla birbirlerine yapışır ve kümeleşirler. Oluşan trombosit kümesi koroner arter lümenini tıkayarak AKS 'a neden olur. (44,45) Tromboz ve tromboliz bu süreç içinde birlikte oluşur. Bu süreçte koroner akım tıkanması ve distal emboliler gözlenir. Emboliler nedeni ile koroner arter rekanalize edilse de miyokard reperfüzyonu tam olarak sağlanamaz. Meydana gelen bu durum hastalığın uzun dönem seyrinde oldukça önemlidir. (43)

2.2 ST ELEVASYONU OLMAYAN MİYOKARD ENFARKTÜSÜ(NSTEMI)

Yaygın olan bir aterosklerotik koroner plağın üzerine binen ve farklı derecelerde tıkanmaya yol açan, miyokardın oksijen talebinin artması ve oksijen desteğinin azalması ile meydana gelir. Sorumlu lezyon, sıklıkla yırtılmış veya erozyona uğramış plak içinde tam tıkanıklığa yol açmayan trombosit zengin, beyaz trombüstür. (46)

NSTEMI gelişmesine neden olabilecek 4 patofizyolojik süreç tanımlanmıştır.

- ✓ Plak rüptürü veya erozyonun üstüne binen tıkaçıcı olmayan trombüs
- ✓ Dinamik tıkanma(koroner spazm, Prinzmetal varyant anjina)
- ✓ Progresif mekanik tıkanıklık (restenoz)
- ✓ Artmış miyokard oksijen talebiyle veya azalmış desteğiyle ilişkili sekonder anjina (anemi, tiroid hastalığı)

Hastalar kliniğe şu şekillerde anjina ile başvurabilir.

- ✓ >20 dakika uzun süren anjina
- ✓ Yeni başlayan ağrı (Kanada sınıflamasına göre sınıf 2 veya 3) (47)
- ✓ Stabil olan anjinanın unstable hale gelmesi
- ✓ Post –MI anjina

Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Anjina Sınıflandırması

Sınıf 1: Yürüyüş, merdiven çıkma gibi günlük fiziksel aktiviteler anjinaya neden olmaz. Ağır aktivitelerde anjina ortaya çıkar.

Sınıf 2: Günlük aktivitelerde hafif kısıtlanma vardır. Hızlı yürüyüş veya merdiven çıkma, yokuş çıkma, yemek sonrası, rüzgar veya soğukta yürüme, emosyonel durumlarda veya sadece uykudan uyandırıldıktan sonraki birkaç saat içindeki günlük aktivitelerde ağrı oluşmaktadır. Normal hızda ve normal koşullarda 200 metreden fazla yürüyüş veya bir kattan daha fazla merdiven semptomsuz çıkılabilmektedir.

Sınıf 3: Günlük fiziksel aktivitelerde belirgin kısıtlanma vardır. Normal hızda ve normal koşullarda 100-200 metre yürüyüş ve bir kat merdiven çıkışta semptom oluşmaktadır.

Sınıf 4: En ufak fiziksel etkinlikte, bazen istirahatte semptom ortaya çıkabilmektedir. (48)

2.2.1 Epidemiyoloji:

Türkiye İstatistik Kurumu'nun ICD 10 (Uluslararası Hastalık Sınıflaması) ana tanı kodlarına göre yaptığı araştırmada dolaşım sistemi hastalıkları %39.9 ile (kadınlarda %44.4, erkeklerde %36.2) ölüm nedenleri arasında açık ara en üst sıradadır. (49)

Türkiye genelinde AKS'ye ilişkin oldukça sınırlı veri mevcuttur. 2000'li yılların başında yapılan 52 merkezde 3358 ME hastasını kapsayan TÜMAR (Türkiye Akut Miyokard İnfarktüsü Araştırmacıları) verilerine göre ülkemizde ME tanısıyla yılda toplam 220.000 yatış olmaktadır. Bunların 120.000'i NSTEMI'dir. (50)

NSTEMI akut koroner sendrom tanısını koymak STEMI'ye göre daha zor olduğu için prevalansını belirlemek daha güçtür. Yapılan çalışmalarda yıllar geçtikçe STEMI'ye kıyasla NSTEMI'nin insidansında artış gözlenmektedir. Bu artışta medikal tedavi (aspirin, statin gibi), siganın bırakılması gibi önleyici faktörlerin kullanılması, popülasyonun yaşı, DM ve KBY gibi hastalıkların prevalansının artması rol oynamaktadır. (51)

Dünya çapında 100'den fazla hastayı içeren taramalarda hastanedeki mortalite STEMI hastalarında NSTEMI hastalarına göre daha yüksektir (sırasıyla, %7'ye karşı %

5); fakat 6 ay sonunda her iki durumda da mortalite oranı çok benzerdir (sırasıyla, %12 ve %13). (52)

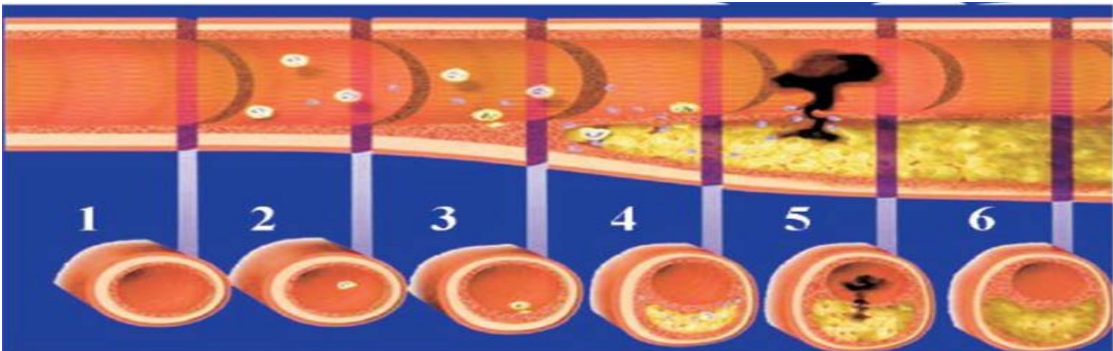
Uzun süreli izlemde ölüm oranlarının NSTEMI bulunanlarda STEMI bulunanlara göre daha yüksek olduğu ve yıl sonunda iki kat fark bulunduğu gözlenmiştir. (53) Orta ve uzun süreli dönemdeki fark hasta profillerinin farklı olmasına bağlı olabilir; çünkü NSTEMI hastaları daha yaşlı olma eğilimi gösterir ve bu hastalarda diyabet ve böbrek yetersizliği gibi komorbiditeler daha sıktır. (54)

UA/NSTEMI'li hastaların neredeyse yarısı kadın iken, STEMI'li hastaların dörtte üçünden fazlası erkektir. Kadınlarda erkeklere oranla iskemik kalp hastalıkları 7-10 yıl daha sonra gelişmesine rağmen, MI kadınlarda en sık ölüm nedenidir. 60 yaş altındaki erkeklerde kadınlara oranla AKS 3-4 kat daha fazla görülür, fakat 75 yaşından sonra kadınlar hastaların çoğunu oluşturur. (55)

AKS'lerin kısa ve uzun dönem mortalite ve morbiditeleri yüksektir. İlk ME sonrası ilk bir yılda kadınlarda %23 erkeklerde %18 olan mortalite, 5 yılda kadınlarda %43 erkeklerde %33'e çıkmaktadır. (56)

2.2.2 Patofizyoloji:

KAH, koroner ateroskleroza bağlı olarak miyokard dokusuna gelen kan akımının azalması sonucu oluşur. Aterosklerozda tipik lezyon, arterlerde aterom plaklarının oluşmasıdır. Endotel disfonksiyonu süreçteki en önemli mekanizmadır. Risk faktörleri (hipertansiyon, sigara, diabetes mellitus, stres, inflamasyon, hiperkolesterolemi vb) süreci başlatır. Endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin göçü, sitokin üretiminin artması plak oluşumuna yol açar. Bu olaylar, aynı zamanda, plağın büyümesine ve ardışık olarak gelişen olayların uyarılmasına neden olur. (57)



Şekil 2: 1- Normal arter 2- subintimada ekstrasellüler lipid 3- Fibrofatty aşaması 4-

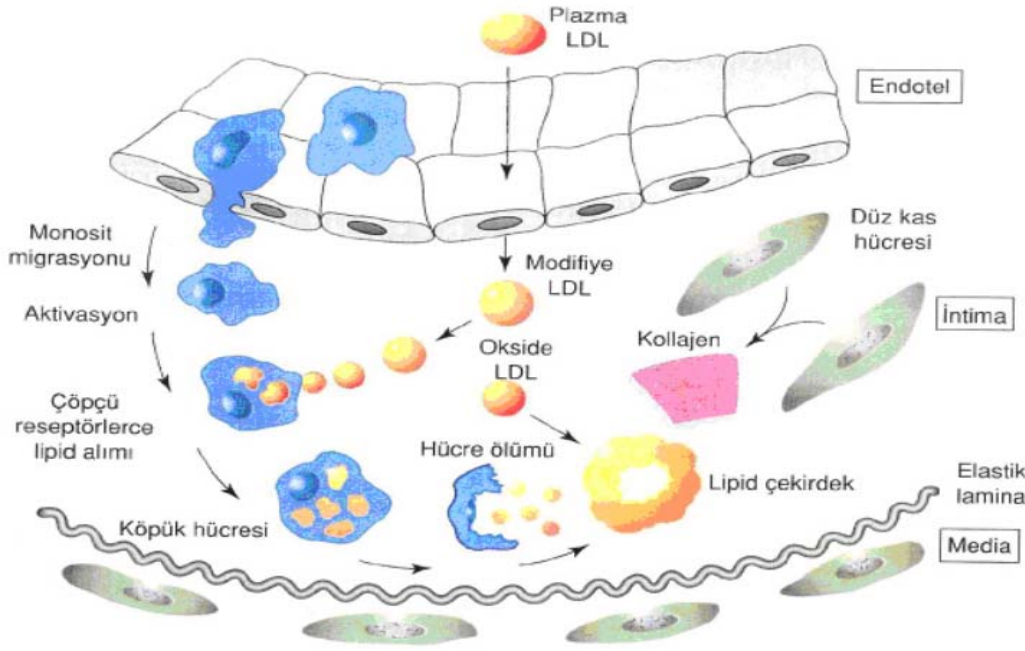
fibröz cap'ın zayıflaması ve prokoagülan salınım 5- pıhtılaşmanın başlamasına yol açan fibröz cap'ın yırtılması 6- trombüs resorpsiyonunu takiben kollojen birikimi ve düz kas hücre büyümesi. (58)

Hiperkolesterolemi ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan en önemli faktördür. Hiperkolesteromide ilk aşamada endotel hücrelerinde intersellüler adezyon molekül 1(ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekül -1(VCAM-1) gibi adezyon molekülleri ile monosit kemotaksisinde önemli rolü olan monosit kemoaktran protein-1 (MCP-1) üretilir. Bunun sonucunda monositler endoteli geçip subendotelyal alana yerleşirler.

Ateroskleroz inflamatuvar bir cevap olarak tanımlanmaktadır. Arter duvarındaki inflamatuvar süreci başlatan faktörlerin; oxLDL, mekanik hasar, immunolojik, toksik veya enfeksiyöz etkenler (Chlamydia enfeksiyonu, herpes virüsler) veya bunların bileşimi olduğu sanılmaktadır. (59) Bu etkenler endotel hücrelerinin yüzey yapısını değiştirir ve endotel hücrelerinin LDL alımı artar. LDL leri başlıca, oksijen serbest radikalleri oksitlemektedir. OxLDL, LDL' nin bağlanamadığı çöpçü reseptörlere (Scavenger reseptör a) ve CD36 reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörler hücre içindeki kolesterol düzeyi tarafından kontrol edilemez ve subendotel yerleşimli makrofajlar oxLDL' yi kontrolsüz bir biçimde hücre içine alarak köpük hücrelerini meydana getirirler Bu köpüksü hücrelerin birikmesiyle arter lümenine doğru çıkıntı oluşturan yağlı çizgilenmeler meydana gelir. Yağlı çizgilenmeler kan akımını etkilemezler. OxLDL, MCP-1 (monosit kemotaktik protein) sekresyonunu arttırarak daha fazla monositin endotel yüzeyine infiltrasyonuna, M-CSF (makrofaj koloni uyarıcı faktör) salınımı ile de daha fazla makrofaj üretilmesine böylece köpük hücre oluşumunun artmasına neden olur. OxLDL'nin düz kas hücrelerine göçü, endotel hücreleri, makrofaj ve düz kas hücrelerinin PDGF salgılanmasını uyarmaları sonucu artar. (60)

Köpük hücrelerinin toplanması ve düz kas hücrelerinde göç ve proliferasyonun artması yağlı lezyonun üzerinde fibröz bir şapka oluşmasına ve intimanın kalınlaşmasına neden olur. Bu, geri dönüşümü olmayan kompleks bir lezyondur. Plak büyümesi sonucunda arteriyel lümen fiziksel veya psikolojik stres periyodları sırasında iskemi gelişmesine neden olacak kadar daralır. Bu iskemi sessiz olabilir veya anginaya neden olabilir. Arteriyal lümenin daralması, vazodilatör kapasitenin daha fazla

bozulmasına yol açar. OxLDL vazokonstriktör endotelin-1 (ET-1) üretimini arttırırken, vazodilatör NO üretimini azaltır. (61)



Şekil 3:Ateroskleroz patofizyolojisi(62)

Fibröz plaklarda lipidler hem makrofaj, köpük hücrelerinde hem de ekstraselüler matriks içerisinde bulunurlar. İntima düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Lipidler ve makrofajlar T lenfosit, bazen B lenfosit ve mast hücreleriyle beraber çekirdek kısmında bulunurken düz kas hücreleri ve matriks subendotelyal bölgede bulunarak diğer hücreleri saran fibröz bir şapka oluştururlar. Makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazların etkisiyle incelen ve zayıflayan fibröz şapkaya, plağın yüzeyinden geçen kan akımının yarattığı (kan basıncı, kalp hızı, intrakoronar diyastolik basınç) gerilim eklendiğinde akut plak rüptürü görülebilir. (63,64)

Lümen genişliğinde % 70'den daha az darlığa neden olan plakların rüptüre olması da muhtemeldir, bunun nedeni bu plakların daha yüksek lipid içermesine, daha ince fibröz şapkaya sahip olmasına ve yüzeyinin daha düzensiz olmasına bağlı olabilir. Plak rüptürü sonucunda arterin daralması veya tamamen tıkanması ile ortaya çıkan klinik durum AKS olarak adlandırılmaktadır. (65)

Rüptür, plak üzerindeki endotel örtüsünün bütünlüğünü bozar ve antitrombotik etkinlik ortadan kalkar. Kandaki trombositler endotel altındaki kollajen ve von

Willebrand faktörü ile karşılaşmalar GP1b reseptörleri ile buralara yapışırlar. Etkinleşen trombositler, GP IIb/IIIa reseptör sayısı ve etkinliğini artırır. Bir fibrinojen molekülü birden fazla reseptöre bağlandığı için trombositler birbirlerine tutunmaya kümeleşmeye başlarlar (agregasyon). Trombositlerden salgılanan ADP ve tromboksan A2 gibi maddeler trombositleri daha da etkinleştirerek trombosit kümesinin büyümesini sağlarken, fosfolipid gibi maddeler de pıhtılaşma kaskadını harekete geçirirler.

Pıhtılaşma kaskadının son ürünü trombin, fibrinojenin fibrine dönmesini sağlayarak buraya birikmesine ve oluşan trombüsün büyümesine yol açar. Aterom plağındaki yaralanma çok büyük değil ise üzerinde oluşan trombüs trombosit ağırlıklıdır, fibrin içeriği azdır. Beyaz trombüs de denilen bu trombüs, kan akımını önemli ölçüde azaltsa bile genellikle tam tıkamaz. Bu durum EKG 'ye yansır fakat kalıcı ST elevasyonu oluşturmaz. Oysa ki aterom plağında derin bir yaralanma var ise oluşan trombüsün fibrin içeriği fazladır. Kırmızı trombüs de denilen bu trombüs koroner arter lümenini tam olarak tıkar ve kan akımının kesilmesine yol açar. Bu durum EKG'ye ST segment yükselmeli MI olarak yansır. (66,67)

2.2.3 Risk Faktörleri:

Tablo 2: Koroner arter hastalığı riskini arttıran özellikler ve yaşam biçimleri.

Değiştirilemeyen Özellikler	Değiştirilebilen Özellikler
✓ Yaş ✓ Erkek cinsiyet ✓ Aile öyküsünde, ✓ Erkek yakınlarda 55 yaşından önce, kadın yakınlarda 65 yaşından önce aterosklerotik damar hastalığı varlığı ✓ Kişinin aterosklerotik damar hastalığı öyküsü ✓ Irk	✓ Kan yağları anormallikleri ✓ Artmış kan trigliseridleri ✓ Hipertansiyon ✓ Sigara içmek ✓ Diabetes mellitus ✓ Obezite ✓ Fiziksel inaktivite ✓ Stresin kötü yanıtları ✓ Doymuş yağ, kolesterol ve kalorisi yüksek diyet ✓ Aşırı alkol tüketimi

* DeTurk ve arkadaşlarından alınmıştır. (68)

2.2.3.1 Yaş:

Ateroskleroz oluşumu için bağımsız ve değiştirilemeyen en güçlü risk belirteci yaştır. Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üstünde olmak, KAH bakımından risk oluşturur. (65)

2.2.3.2 Cinsiyet

Erkek bireyler arasında her 10 yıl yaş artışı ile risk de artar Premenopoz dönemde kadında KAH riski, erkeğe göre 1/7 iken, yaş ilerledikçe bu oran birbirine gittikçe yaklaşır ve 70 yaş itibariyle eşit hale gelir. Östrojen vazodilatasyonu düzenleyip pıhtı oluşumu eğilimini azaltır, kalça ve bacaklarda yağ birikimini düzenler. Menopozla östrojenin KAH'dan kadınları koruyan etkileri kaybedilir. Ancak yine de KAH dünyada kadınların bir numaralı ölüm sebebidir. (65,68-70)

2.2.3.3 Sigara:

Sigara içmek, KVH için önemli bir risk faktörüdür ve KVH ölüm oranlarının, HT'dan sonraki, başlıca ikinci sebebidir (55). KAH riski, sigara içenlerde içmeyenlere göre 4 kat daha fazladır. Sigara, kan içerisinde LDL kolesterolü seviyesini arttırıp HDL kolesterolünü azaltarak, kan basıncını arttırarak, endojen fibrinolizini engelleyip kan pıhtılaşma eğiliminin artmasına sebep olarak koroner arterlerin endotel tabakasında hasara sebep olmaktadır. Sigara içimi aterosklerotik progresyonunu hızlandırmaktadır. Uzun dönem sigara içimi, LDL kolesterolün oksidasyonunu arttırmakta ve endotel bağımlı koroner vazodilatasyonu bozmaktadır. Sigara içen kişilerde koroner spazm ve ventriküler aritmi görülme sıklığı artar. Sigaranın bırakılması; sağlıklı veya AMI geçirmiş hastalarda, yaşam süresini uzatmakta ve yaklaşık 3-5 yıl içinde KAH riskini %50-80 oranında azaltmaktadır. (69,71,72)

2.2.3.4 Genetik

Ailede birinci derece erkek akrabanın 55, kadın akrabanın 65 yaşından önce AMI veya ani ölümle kaybedilmesi, bireyde KAH için bağımsız risk meydana getirir. Ailesel genetik özellikler, KAH ve aterosklerozda rol oynayan lipoprotein mekanizmasına etki ettiği için önemlidir. Birinci derece akrabada erken yaşta KAH öyküsü olan kişilerde ateroskleroz gelişme riski yaklaşık 2 kat artmaktadır. İki veya

daha fazla birinci derece akrabasında KAH olan bireylerde ise bu risk 3-6 kat artmaktadır. (68,70,73,74)

2.2.3.5 Irk:

Afrika kökenli Amerikalılar Kafkas ırkına göre daha ciddi yüksek tansiyon sorunlarına sahiptir ve dolayısıyla KAH riski daha yüksektir. KAH riski Meksika kökenli Amerikalılar, Amerikan yerlileri, Hawaii yerlileri ve bazı Asya kökenli Amerikalılar arasında da yüksektir. Bunun bir nedeni, bu popülasyonlarda obezlik ve şeker hastalığı oranlarının yüksek olmasıdır. (75)

2.2.3.6 Obezite ve Metabolik Sendrom

İnsülin direnci, dislipidemi ve abdominal obeziteyle karakterize metabolik sendrom tablosu da, KAH için belirgin risk oluşturur. (76) Koroner arter hastalığı için obezite bağımsız bir risk faktörüdür. Obezitesi olan kişilerde sol ventrikül hipertrofisi ve iletim bozukluğu gibi kardiyak anormallikler çok yaygındır. Yüksek kardiyak debi, sonunda sol ventrikülde eksentrik hipertrofiye ve diyastolik disfonksiyona neden olur. (77) İnsülin direnci, obeziteyi glikoz intoleransına, HT'a ve dislipidemiye bağlayan ana anahtar faktördür. Bu komponentler ve insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak, yüksek mortalite oranına sahip KAH'a neden olmaktadır. (68)

2.2.3.7 Fiziksel İnaktivite

Haftada 150 dakikalık orta düzeyde fiziksel aktivite uygulaması veya 75 dakika kuvvetli fiziksel aktivite uygulaması yapmamak olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel aktivite, yağ dokusunu ve kan basıncını azaltırken; glukoz toleransını, kardiyovasküler ve pulmoner kapasiteyi de arttırmaktadır. Aktif olmayan bir yaşam tarzı, artmış kan kolesterol seviyelerine ve iç organlarda yağ birikmesine sebep olur. Bu duruma hücrel ve doku seviyelerinde doğuştan gelen ve uyarlanabilen immünolojik yanıt eşlik eder ve ateroskleroz patogenezinde anahtar rol oynayan bir mekanizma olan kalıcı düşük dereceli vasküler inflamasyona yol açar. (78) Fiziksel aktivite ve kardiyovasküler uygunluk düzeyi arttıkça, lipoprotein, kan basıncı, endotelial fonksiyon ve insülin

duyarlılığı gibi faktörlerin de iyileşmesiyle, KVH sebepli ölüm oranları düşük bulunmuştur. (79)

2.2.3.8 Diyabetes Mellitus

Mikro ve makroanjiopatiye sebep olması nedeni ile diyabet kuvvetli bir KV risk faktörüdür. (80) İnsülin direnci ateroskleroz için zemin hazırlayan vasküler yapı değişikliklerine ve endotel disfonksiyonuna neden olur. (81,82) Diyabetik hastalarda ateroskleroz daha sık ve erken yaşta görülmektedir. Diyabet özellikle kadınlarda yaş ve menapozdan bağımsız olarak koroner arter hastalığı riskini artırmaktadır. Koroner arter hastalığı sıklığı diyabetik erkeklerde 2, kadınlarda 4 kat fazladır. Diyabetik hastalarda, hastane içi mortalitenin diyabeti olmayanlara göre %50 daha fazla ve 2 yıllık mortalitenin 2 kat sık olduğu saptanmıştır. (83,84)

2.2.3.9 Hipertansiyon

Artmış sistemik kan basıncı, endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerotik kalp hastalığı ve inme için risk oluşturur. Hem sistolik kan basıncı hem de diyastolik kan basıncı KAH ve ateroskleroz ile doğrudan ilişkilidir. Dinlenme kan basıncının artışı sadece KAH için değil, strok (inme) ve diğer ölümcül hastalıklar için de önemli bir risk faktörüdür. (74)

2.2.3.10 Hiperlipidemi

Lipit metabolizması değişik sebeplerle bozularak, plazma lipoprotein işlevleri ya da düzeylerinde değişikliklere yol açmaktadır. Bu süreç kendi başına ve diğer KVH'ya ilişkin risk faktörleriyle etkileşim yoluyla ateroskleroza sebep olabilmektedir. Total kolesterolün ve LDL kolesterolün yüksekliği, düşük serum HDL (high density lipoprotein)'si, bağımsız risk faktörleridir. (85) LDL, dokulara lipid taşıırken HDL-K lipidleri dokudan karaciğere taşır. (68) HDL kolesterolün plak oluşumuna karşı koruyucu etkileri bulunmaktadır. HDL kolesterol damar duvarındaki kolesterolü çıkarmakta ve katabolizmasını arttırmaktadır. LDL, çapı küçük olduğundan intimaya kolay girer ve birikip modifiye olur. Bu nedenle ateroskleroz sürecinde önemli rol alır. Trigliserid düzeylerinin artışı, serumda HDL kolesterol düzeyinde azalmaya, LDL

kolesterol düzeyinde ve kalıntı lipoproteinlerde artışa yol açar. Böylece ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. (86)

2.2.3.11 Depresyon

Sosyal izolasyon ve kronik stress KAH ile bağlantılıdır. Birçok psikolojik özellik, sempatik aktivasyonu arttıran otonom sinir sistemi uyarıları ile KAH'nı etkiler. Sempatik sistem uyarıları, stresli olaylarda ve dinlenmede kalp hızı ve kan basıncı seviyelerinin yüksek olmasına sebep olur. Bu yanıtlar miyokardın iş yükünü arttırdığı gibi endotelial disfonksiyon ve ateroskleroza tetikler. (68)

2.2.3.12 Homosistein

Plazma homosistein düzeyinin 15-50 µmol/L olmasıyla karakterize ılımlı hiperhomosisteineminin; artmış periferik damar hastalıkları, venöz tromboz, kardiyovasküler hastalıklar ve inme ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bu etkiden endotel disfonksiyonu, LDL kolesterolün hızlı oksidasyonu, trombosit aktivasyonu, monosit kemotaktik proteinin(MCP-1) ve IL-8 miktarının artması ve oksidatif stres sorumlu tutulmaktadır. (87)

2.2.3.13 Lipoprotein (a)

Apo B-100'e disülfid bağıyla bağlanmış bir Apo(a) molekülü içeren lipoproteindir. Hem LDL gibi köpük hücre oluşumuna neden olur, hem de plazminojen aktivitesini engelleyerek fibrinolizi inhibe eder. (88) Plazma Lp(a) düzeyi >30 mg/dL ise, özellikle genç yaşta ortaya çıkan KAH ve inme için önemli bir risk faktörüdür. (89)

2.2.3.14 C-Reaktif Protein

Sistemik ve lokal enflamasyonun belirteci olan bir akut faz reaktanıdır. CRP'nin monositler üzerine kemotaktik etki yaptığı, nötrofillere hızla bağlandığı, makrofajlar tarafından modifiye LDL'nin tutulumunu arttırdığı bildirilmiştir. (90) 10 mg/L'nin üzerindeki değerlerin aktif koroner arter hastalığıyla ilişkisi bilinmekle birlikte, 0,01-10 mg/L CRP konsantrasyonları da koroner arter hastalığı riskini değerlendirme açısından anlamlı bulunmuştur. (91)

2.2.3.15 Fibrinojen

İnflamatuvar yanıt sırasında artan bir akut faz reaktanıdır. Yaş, sigara, obezite, diyabet ve LDL kolesterol düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Fibrinojen değeri yüksek olanlarda KAH riski 1.8 kat artmaktadır. (92)

2.2.3.16 Miyeloperoksidaz (MPO)

Nötrofillerin ve monositlerin aktivasyon ve degranülasyon evresinde salınan ve enzim fonksiyonu da olan bir proteindir. NSTEMI hastalarında MPO düzeylerinin rekürren nonfatal MI ve 30 günlük riski öngörmeye yararlı olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. (93)

2.2.3.17 Gama Glutamil Transferaz (GGT)

LDL'nin oksidasyonunu katalizler. Akut koroner sendromlu hastalarda başvuru esnasındaki serum GGT seviyesinin, hastane majör kardiyovasküler olaylar için risk faktörü olduğu öngörülmektedir. (39)

2.2.3.18 Ürik Asit

Antioksidan olmasına karşın, yüksek konsantrasyonlarda ve düşük PH'da oksidan özellik gösterir, vasküler düz kasları etkileyerek kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar.(94-96)

2.2.3.19 İnflamatuvar Belirteçler

En sık kullanılan inflamatuvar belirteç tam kan sayısından elde ettiğimiz beyaz kan hücre (WBC) sayımıdır. CAPRIE(Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of İskemic Events) çalışmasında WBC sayımı stabil kardiyovasküler hastalarında inme, miyokart enfarktüsü ve vasküler ölüm açısından artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. (97) AKS'lu hastalarda WBC sayısı koroner arter hastalığının genişliği, miyokart perfüzyon derecesi ve mortalite açısından troponine ek prognostik bilgi sağlamaktadır. (98)

MCSF (Makrofaj Koloni Stimulan Kemotaktik Faktör) miyokart hasarı ile direkt ilişkili bulunmuştur. AKS ve stabil KAH hastalarında artmıştır. (99)

IL-6,TNF- α seviyelerinin koroner arter hastalığı için prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir. (100)

Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2(Lp-A2) aterogeneze neden olan inflamatuvar hücrelerden salınmaktadır. (101) Yükselmiş seviyeleri artmış kardiyovasküler olaylar ile ilişkili bulunmuştur. (102)

2.2.4 Klinik ve Fizik Muayene

Hastalarda klasik belirti ciddi, ezici, hasta tarafından sıkıştırıcı ve baskı hissi şeklinde tarif edilen ve sıklıkla sol kol, sol el 4. ve 5.parmaklara yayılan substernal göğüs ağrısıdır. Göğüsteki rahatsızlık hissi boyun, çene, diş, sırtta interskapular alana, omuz, sağ kol, el bileği, parmaklar ve epigastrik bölgeye yansıyabilir. Epigastriuma lokalize olmuş göğüs ağrısı genelde hazımsızlıkla karışır. Hasta baskı, daralma ya da ağırlık hissi sıkıntı hissini tarif eder. Ağrı; boğaz sıkıcı, daraltıcı ya da yanma tarzındadır. AKS'de göğüs ağrısının şiddeti kişiye göre değişir. Hastaların çoğunda ağrı şiddetlidir. Süresi 30 dakikadan fazladır, saatlerce de sürebilir. (103)

İlişkili semptomlar terleme, nefes darlığı, yorgunluk, baş dönmesi, çarpıntı, akut bilinç bulanıklığı hazımsızlık, bulantı ve kusma olabilir. Atipik şikayetler çoğunlukla yaşlı, kadın, diyabetik, kronik renal yetmezliği olan veya demanslı hastalarda görülür. (104-106)

Dikkatli bir anamnez AKS tanısı için çok önemlidir. Hastanın yaşı, risk faktörleri, hastalıkları, geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır.

KAH'nın, spesifik fizik muayene bulgusu yoktur. Fizik muayene normal olabilir. Ayrıca MI presipite eden anemi, tirotoksikoz gibi durumların fizik muayene bulguları (solukluk, terleme, titreme) izlenebilir. Levine's bulgusu (göğüs üzerinde sıkılmış yumruk) görülebilir. (107) İskemi sonucu gelişen sempatik sinir sistemi aktivasyonu, kalp hızı ve kan basıncında artışa neden olurken, bazı hastalarda (genellikle inferior ve / veya posterior duvar iskemisi) vagal tonus artar ve hastada bradikardi- hipotansiyon gelişir. Kusma merkezinin refleks stimulasyonu bulantı ve kusmaya sebep olabilir. İlk 24 saatte miyokardın içindeki inflamatuvar cevaplar sebebiyle ateş gelişebilir ve bir haftadan uzun sürebilir. (68)

Ekstremiteler arasında kan basıncı farkı, düzensiz nabız, jugüler ven distansiyonu, abdominal üfürüm, plevrada sürtünme sesi, göğüs ve batin palpasyonu alternatif tanılar için değerlendirilmelidir. Fizik muayene göğüs ağrısının non-koroner

kardiyak (pulmoner emboli, akut aortik sendromlar, aort stenozu, miyoperikardit) veya non-kardiyak (pnömotoraks, pnömoni, kas-iskelet sistemi ağrıları gibi) nedenlerini ekarte etmekte faydalıdır. Oskültasyonda, akciğer bazallerinde raller, wheezing, kalp seslerinin şiddetinde değişiklikler, S3 ve S4 gallop, mekanik komplikasyonlara bağlı gelişen üfürümler (VSD, İskemik MY) duyulabilir. (108-110)

2.2.5 TANI

2.2.5.1 Ekg (Elektrokardiyografi)

Anjina ile acile başvuran hastaya ilk 10 dakikada 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir.(111) EKG ‘de ST depresyonu, T dalga inversiyonları daha çok hasta semptomatikken izlenir. (112) EKG’nin bir önceki ile karşılaştırılması önemlidir. $\geq 0,05$ mV ST depresyonu olması NSTEMI tanısı için duyarlıdır. (113) Geçici ST elevasyonu olan hastaların %10’unda koroner vasospazm izlenmektedir. Hastaların yarısından fazlasında EKG normaldir. İskemi geçici olarak meydana geldiği için başvuru EKG’leri normal olan hastalarda da semptomlar geçene kadar 20-30 dakikada bir EKG çekilmelidir. (112)

Yüksek riskli NSTEMI hastalarında yapılan anjiyografilerin 1/3’ünde kulprit lezyon CX olarak gözlenmiştir. Bu yüzden nondiagnostik EKG’si olan hastalarda posterior derivasyonlar (v7-v9) çekilmelidir.

Sağ koroner arterin izole olarak akut marjinal dalını içeren lezyonlarda da standart 12 derivasyonlu EKG ‘de herhangi bir bulgu gözlenmediği için şüphe olan hastalarda V3R ve V4R leadları konularak EKG tekrar çekilmelidir. (114)

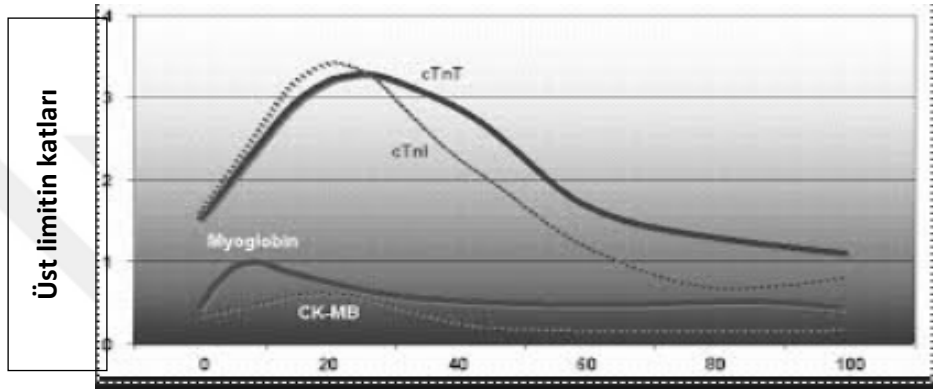
2.2.5.2 Laboratuvar Testleri: Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, NSTEMI hastalarının tanı, risk sınıflandırılması ve tedavisinde klinik değerlendirme ve EKG yi tamamlarlar. Troponinler (I ve T) CK (Kreatin Kinaz),CK-MB (Kreatin Kinaz, Muscle/Brain) ve miyoglobine kıyasla miyosit hasarına daha sensitif ve spesifiktir. (114-116)

MI ile uyumlu bir klinik tabloda 99. persentil üzerindeki kardiyak troponin değerleri MI tanısını doğrular. (114,115) Özellikle hs (high-sensitif)-troponin değerleri semptom başlangıcından itibaren 1. saatte pozitifleşir ve uzun süre pozitif kalırlar.

MI tanısında troponin dışında kullanılabilecek biyomarkerlar CK-MB ve copeptin (vazopressin prohormonun C-terminal ucu) 'dir.

CK-MB kanda troponinden daha erken yükselir. Miyokard hasarının zamanını öngördürmede ve re-infarkt tanısında önemlidir. (114-116) Copeptin ise hs-troponin kullanılmayan merkezlerde troponine ek olarak MI tanısını erken dönemde dışlayabilmek amacıyla kullanılabilir. (117-120)



Şekil 4: Başvuru sonrası geçen saat

Hs-cTn kullanımının klinik sonuçları

Standart troponin ile karşılaştırıldığında hs-cTn :

- ✓ Akut MI için negatif prediktif değeri yüksektir.
- ✓ Troponinin negatif olduğu intervali kısaltarak Akut MI tanısının daha erken konulmasını sağlar.
- ✓ Tip-1 MI tanısında %4 kesin, %20 rölatif artışa USAP tanısında ise aynı şekilde azalmaya neden olmuştur.
- ✓ Tip-2 MI tanısında 2 kat artışa neden olmuştur.

Hs-cTn düzeyi kardiyomiyosit hasarının kantitatif göstergesi olarak değerlendirilebilir:

URL in 5 kat üstündeki artışların Tip-1 MI tanısında yüksek pozitif prediktif değeri (PPD) vardır (>%90). URL nin 3 katına kadar olan artışların ise Tip-1 MI tanısındaki PPD'i sınırlıdır (%50-60). Troponin yüksekliğinin diğer nedenleri de düşünülmelidir. Troponin düzeylerindeki artış ve düşüşler akut kardiyomiyosit hasarını kronik hasardan ayırır. Fark ne kadar fazlaysa Akut MI olma olasılığı o kadar yüksektir. (114-116,121 -126)

Tip 1 akut miyokart enfarktüsü dışında, kardiyak troponin düzeyinde yükselme ile ilişkili diğer durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar; kalp yetmezliği, taşiaritmiler, miyokardit, Tako-Tsubo kardiyomiyopatisi, aort diseksiyonu, hipertansif acil durumlar, koroner spazm, pulmoner embolizm, böbrek fonksiyon bozuklukları, pulmoner hipertansiyon, şok, sepsis, yanık gibi ağır hastalıklar, akut nörolojik olaylar (İnme ya da subaraknoid kanama), kardiyak kontüzyon veya kardiyak girişimler (CABG, PKG, ablasyon, pil takılması, kardiyoversiyon, endomiyokardiyal biyopsi), miyokardiyal ilaç toksisitesi ya da zehirlenme (herseptin, 5-fluorourasil..), hipotiroidizm ya da hipertiroidizm, infiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz), rabdomiyoliz'dir. (127)

Acil servise anjina ile başvuran hastalarda 0h/3h ve 0h/1h algoritmaları hs-cTn ile birlikte Akut MI tanısı için kullanılabilir. 0h/3h protokolünde URL (Üst Limit) belirgin bir yükselme gösteriyorsa, bu hastalarda yüksek olasılıkla NSTEMI tanısı söz konusudur.

0h/3h protokolünde ise hasta ağrıdan 6 saat sonra başvurduysa ve troponin değeri negatifse alınan tek troponin hastanın akut olayını dışlamak için yeterlidir. Bu hastalarda ağrı geçmiş ve GRACE değeri <140 ise hasta taburcu edilir ve sonra stres testi uygulanır. Eğer ağrı sonrası 6 saat geçmemişse ve ilk değer negatif olmasına rağmen ağrı devam ediyorsa 3.saat troponinine bakılır. (128-135)

2.2.6 AYIRICI TANI

Acile göğüs ağrısı ile başvuran hastaların %5-10'u STEMI,%15-20'si NSTEMI,%10'u unstable angina ve %50'si non-kardiyak durumlardır. (136-138)

NSTE-AKS ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmesi gereken hastalıkları aort diseksiyonu, pulmoner emboli ve tansiyon pnömotoraks'tır.

Hemodinamisi unstable olan ve kardiyak orijin düşünülen tüm hastalara acil TTE uygulanmalıdır. (139)

NSTE-AKS tanısı şüpheli olan tüm hastalara pnömoni, pnömotoraks, kosta fraktürü ve diğer torasik olayları ekarte etmek için göğüs filmi mutlaka çekilmelidir. (128)

Aşağıdaki tabloda ayırıcı tanıda düşünülecek durumlar gösterilmiştir.

Tablo 3: Göğüs ağrısı olan hastada ayırıcı tanı (140)

Kardiyak	Pulmoner	Vasküler	Gis	Ortopedik	Diğer
Miyoperikardit Kardiyomiyopati (KMP)	Pulmoner emboli	Disseksiyon	Ösafajit, reflü	Travma	Anksiyete bozuklukları
Taşiaritmiler	Tansiyon pnömotoraks	Semptomatik aort anevrizması	Peptik ülser	Kas inflamasyonu	Herpes zoster
Hipertansif aciller	Bronşit	İnme	Gastrit	Kostokondrit	Anemi
Kapak hastalıkları	Pnömoni		Pankreatit	Servikal spinal patolojiler	
Tako-Tsubo KMP	Plörit		Kolesistit	Kas-iskelet bozuklukları	
Koroner Spazm					
Kardiyak travma					

2.2.7 NONİNVAZİF GÖRÜNTÜLEME TESTLERİ

2.2.7.1 FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME

2.2.7.1.1 Transtorasik Ekokardiyografi (TTE)

Ekokardiyografi AKS’de de en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Tanı koymada ve tedavi planı yapmada, risk ve prognozu değerlendirmede önem taşır. (141) TTE acil serviste bulunmalı ve NSTE-AKS tanısı ile yatışı düşünülen tüm hastalara uygulanmalıdır. TTE ile EKG değişiklikleri ortaya çıkmadan perfüzyonun bozulması, miyokardiyal iskemi veya nekrozun kanıtı olarak bölgesel duvar hareket kusurları, diyastolik fonksiyon bozuklukları ve iskemiye bağlı gelişen kapak yetmezlikleri, mekanik komplikasyonlar tespit edilebilir. (142,143)

Ayrıca göğüs ağrısının ayırıcı tanısında bulunan aort disseksiyonu, perikardiyal efüzyon, aort stenozu, hipertrofik kardiyomiyopati, pulmoner emboliye sekonder RV dilatasyonu ve disfonksiyonu görülebilir. (144)

2.2.7.1.2 Stres Ekokardiyografi

EKG’de iskemik değışikliğı olmayan, troponin değeri negatif olan ve takip edildiğı saatler boyunca göğüs ağrısı olmayan hastalara taburculuktan önce veya taburculuktan hemen sonra iskemi araştırılması amacıyla stress EKO uygulanabilir. Egzersiz, farmakolojik testlere kıyasla daha fizyolojik bir ortam sağlar ve egzersiz süresi, iş yükü gibi ek fizyolojik veriler sunduğı gibi; kalp hızı, kan basıncı ve EKG’deki değışiklikler hakkında da bilgi sağlar. Bu nedenle, yapılabiliyorsa egzersiz tercih edilmesi gereken tetkiktir. (145) Stres ekokardiyografisi egzersiz (treadmill veya bisiklet ergometrisi) veya farmakolojik ajanlarla (dipiridamol, dobutamin) yapılır. Hasta yeterince egzersiz yapamayacaksa veya istirahat TTE ‘de anlamlı duvar hareket bozukluğı varsa canlılık değeri için dobutamin farmakolojik stres testi tercih edilir. Kontrast ajanlar (17 segmentli LV modelinde) istirahatte iki veya daha fazla bitişik segmentin yeterli görüntülenemediğı tüm hastalarda her tür stres ekokardiyografi yönteminde kullanılmalıdır. (146,147)

2.2.7.1.3 Kardiyak Magnetic Rezonans Görüntüleme (CMR):

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, sol ve sağ ventriküler hacimlerin hesaplanması ve atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu ve miyokard kitlesi hakkında doğru ölçümlerin yapılmasına olanak sağlar. (148)

CMR, perfüzyon ve duvar hareket bozukluklarını değeri için kullanılabilir. CMR, miyokard infarktüsü ile Tako-Tsubo kardiyomiyopatisi ve miyokardit ayırıcı tanısında kullanılabilir. Dobutamin infüzyonu ile uygulanan kardiyak manyetik rezonans (KMR) stres testi, iskeminin tetiklediğı duvar hareket bozukluklarını teşhis etmede kullanılabilir. Dobutamin stres KMR, akustik penceresi uygun olmayan hastalarda, özellikle adenosin ile farmakolojik perfüzyon görüntülemesi yapılması kontrendike ise yararlı olabilir. (149)

2.2.7.1.4 Miyokart Sintigrafisi

Kardiyak troponin pozitifliğı ve EKG değışikliğı olmayan hastalarda da miyokard sintigrafisi kullanılabilir. Fix perfüzyon defektleri ve myokardiyal nekrozu saptamada yardımcıdır. Teknesyum-99m radyofarmasötiğı, semptomla sınırlı bisiklet ergometrisi veya treadmill egzersiz testiyle yapılan tek foton emisyonlu bilgisayarlı

tomografide (SPECT) en sık kullanılan işaretleyicidir. Bu teknikte, miyokart hipoperfüzyonu stres sırasında istirahate göre işaretleyici tutulumunun daha az olması şekilde tanımlanır. (150) Stres testleri ile kombine edilerek, iskeminin daha geniş değerlendirilmesine olanak tanır. Farmakolojik stres testi ile yapılan perfüzyon sintigrafisi, yeterli egzersiz yapamayan hastalarda gereklidir veya egzersiz stresine alternatif olarak kullanılabilir. Kullanılan farmakolojik ajanlar: adenozin, dobutamin ve regadenosondur. Dobutamin ve regadenoson selektif adenozin 2A reseptör agonistidir ve bronkospazmı tetiklemez. (151)

2.2.7.2 ANATOMİK DEĞERLENDİRME

2.2.7.2.1 Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografik Koroner Anjiyografi

EKG ‘de iskemik değişiklikleri olmayan, troponin değerleri sınırda olan ve AKS açısından düşük-orta riski olan hastalarda koroner arter hastalığını dışlamak için kullanılabilecek güvenilir bir yöntemdir.

Kontrast ajanın intravenöz enjeksiyonu sonrasında BT (Bilgisayarlı Tomografi) ile koroner arter lümeni görüntülenir. Sadece nefesini yeterince tutabilecek, ciddi obezitesi olmayan, kalsiyum skoru (örn. Agatston skoru <400) ve dağılımı uygun, sinus ritminde ve kalp hızı ≤ 65 vuru/dk hastalarda koroner BTA (Bilgisayarlı Tomografik anjiyografi) düşünülmelidir. (152-154)

Koroner arter hastalığı veya revaskülarizasyon öyküsü olan hastalarda önerilmez. Metalin yarattığı artefaktlar nedeni ile koroner stenti olan hastalarda koroner BTA kullanılmamalıdır. Koroner arter baypas greftlerinin (CABG) değerlendirilmesi oldukça doğru sonuçlar verirken, baypas ameliyatı olmuş hastalarda nativ koroner arterlerin değerlendirilmesi güçtür ve yanlış pozitif sonuç alma olasılığı yüksektir. Ayrıca tedavi edilmediği takdirde hayati risk oluşturabilecek Aort Diseksiyonu, Pulmoner Emboli, Pnömotoraks gibi göğüs ağrısı ile prezente olabilecek diğer durumların ayırıcı tanısında da faydalıdır. (155,156)

2.2.8 İNVAZİF GÖRÜNTÜLEME

2.2.8.1 Koroner Anjiyografi (KAG)

KAH’ın, koroner anatominin görüntülenmesi, tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi ve prognozun kestirilmesi amacıyla yapılır. Koroner anjiyografi halen

obstrüktif koroner aterosklerozun ve diğer daha az sıklıkla görülen angina nedenleri arasında sayılabilecek olan koroner arter spazmı, koroner anomalileri, Kawasaki hastalığı ve primer koroner arter diseksiyonu tanıları için en güvenilir ve kesin yöntemdir. Koroner anjiyografide kullanılan yeni yöntemler ve kazanılan deneyim sayesinde komplikasyon oranları çok azalmış ve hospitalizasyon süreleri kısalmıştır. Rutin diyagnostik kateterizasyonda ortaya çıkabilecek majör komplikasyon oranı % 1-2 civarında, ölüm, miyokard infarktüsü (MI) ve inme insidansı % 0.1-0.2 arasındadır. Bu veriler koroner anjiyografinin güvenli bir inceleme olduğunu ortaya koymaktadır. (55)

KAG'nin mutlak kontrendikasyonu yoktur. Göreceli kontrendikasyonlar akut böbrek yetmezliği, akut gis kanama, akut inme, akut kapak endokarditi, şiddetli anemi, gebelik, kontrast maddeye allerji, açıklanamayan ateş, kontrol edilemeyen psikosomatik hastalık ve iletişim bozukluğudur. (157)

NSTEMI tanısı almış hastaların %85'inde en az bir majör koroner arterde >%50 daralma vardır. Hastaların %10'unda ana koroner arter lezyonu, %35'inde üç damar hastalığı, %20'sinde iki damar hastalığı, yaklaşık %20'sinde tek damar hastalığı vardır. Çoğunluğu kadın olmak üzere %15'inde koroner obstrüksiyon yoktur. Bu hastalarda NSTEMI'nin endotel disfonksiyonu, mikrovasküler koroner obstrüksiyonu ve vasospazmla ilişkili olduğu düşünülür. (55)

İntravasküler ultrason (IVUS) ve optik koherans tomografi (OCT) plak morfolojisi ile ilgili bilgi veren iki kesitsel görüntüleme yöntemidir. Klinikte daha çok stent yerleştirilirken kullanılır.

2.2.8.2 İntravasküler Ultrasonografi (IVUS)

IVUS görüntülemesine özgü birçok özellik aterosklerotik koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Aterom plağın varlığı ve volümü, koroner dallanmadaki lokalizasyonu ve dağılımı, plak yapısı (içeriği), fibröz kapsül kalınlığı hakkında bilgi verir. Ultrasonun tomografik görüşü lümenin 360°lik görüntülenmesine olanak verir. Aynı zamanda kesit görüntülerinde lümen alanının planimetrik olarak ölçek kullanmaya ihtiyaç duyulmadan ve anjiyografide olduğu gibi görüş açısı bağımlılığı olmadan ölçülebilmesi önemli bir özelliğidir. (158,159)

Konvansiyonel anjiyografi teknikleri ile aterosklerozun ciddiyetini değerlendirmenin zor olduğu yaygın hastalıklı segmentlerde, bifürkasyon noktalarında,

osteal bölgelerde ve egzantrik yerleşimlerde, tomografik görüş açısına sahip ultrasonun avantajı büyüktür. Bütün bu durumlarda özellikle anatomik yapıların üstüste gelmesi ve 'foreshortening' (kısalma, damarın tam olarak görüntülenememesi) olayı doğru anjiyografik değerlendirmeyi engellemektedir. IVUS ise bu gibi faktörlerden etkilenmeden lezyonun doğru tanımlanmasını sağlar. (160)

2.2.8.3 Optik Koherans Tomografi (OCT):

Optik koherans tomografi, IVUS'a göre yaklaşık 10 kat daha yüksek çözünürlüğe sahiptir. Damar duvarındaki intima, media, adventisya tabakaları, internal ve eksternal elastik membran, aterosklerotik plağın yapısı (lipid yükü, kalsifikasyonu, makrofaj yoğunluğu) plak erozyonu, plak rüptürü, trombüs yapısı (kırmızı veya beyaz trombüs), stent açılımı, stent trombozu, stent malapozisyonu, diseksiyon, stent strutları arasından doku prolapsusu ve restenoz gibi birçok önemli parametre açısından çok detaylı anatomik bilgiler sağlayabilmektedir. Ayrıca lümen çapları ve alan ölçümleri de objektif bir şekilde yapılabilir. (160)

2.2.9 RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.9.1 Klinik Prezantasyon

Hastanın başvurusundaki klinik durumu erken prognozun önemli belirleyicisidir. İstirahatte göğüs ağrısı, taşikardi, hipotansiyon, kalp yetersizliği bulguları, yeni gelişen mitral yetersizliği kötü prognoz göstergeleridir ve acil tanı ve girişim gerektiren durumlardır. (161-164)

2.2.9.2 Elektrokardiyogram:

Ardışık 2 veya daha fazla derivasyonda $\geq 0,05$ mV ST depresyonu uygun klinik varlığında NSTEMI-AKS yi destekler. (165) ST segment depresyonu olan hastalar normal EKG ye sahip hastalara göre daha kötü prognoza sahiptir. (165,166)

ST segment depresyonu gelişmiş derivasyon sayısı ve depresyonun büyüklüğü iskeminin şiddeti ile uyumludur ve hastanın erken invaziv tedaviden daha fazla fayda göreceğini gösterir. ST segment depresyonuna eşlik eden geçici ST segment elevasyonu kötü prognozun habercisiyken (167), ST depresyonuna eşlik eden veya izole T dalga değişikliklerinin prognoza etkisi yoktur. (166)

2.2.9.3 Biyobelirteçler:

Hs-cTn düzeyleri kısa ve uzun dönem mortalite hakkında bilgi verir. HS-cTn düzeyleri yüksek olan hastalarda ölüm daha sıktır. Kardiyak troponin T ve I'nın diagnostik doğruları benzerken, troponin T'nin prognostik doğruluğu daha iyidir. (168,169)

Tüm NSTEMI-AKS hastalarında serum kreatinin bakılmalı, e-GFR (Glomerüler Filtrasyon Hızı) hesaplanmalıdır. Bu değerler hem prognoz hakkında bilgi verir hem de GRACE 2.0 risk skorlamasında kullanılır. Prognoz hakkında bilgi veren diğer bir marker natriüretik peptidlerdir.

Hs-CRP (High Sensitif C-Reaktif Protein), pro-adrenomedullin, büyüme faktörü 15 ve copeptin tespit, tedavi yönetimi ve prognoza ek katkısı olmadığı için bakılması önerilmez. (170)

2.2.9.4 İskemik Risk Değerlendirilmesi:

NSTEMI'de hastaların riskinin değerlendirilmesi ve tıbbi tedavilerin yönlendirilmesi için birçok skorlama sistemi üretilmiştir. Buradaki önemli nokta, bu skorlara göre hangi hastaların erken invazif tedaviden veya konservatif yaklaşımdan fazla fayda göreceğinin belirlenmesidir. Skorlar ile kantitatif risk değerlendirmesi tek başına klinik değerlendirmeden daha üstündür. Önerilen iki risk skorlaması vardır: TIMI ve GRACE. (171,172)

GRACE risk skorlamasının doğruluğu daha üstündür. Hastane içi, 6. ay, 1 yıl ve 3 yıllık mortalite hakkında bilgi verir. Hem hasta kabul hem de hastaneden çıkışta riskin en doğru sınıflamasını sağlar. TIMI risk skorunda ilk bir aylık mortalite dikkate alınmaktadır. Tanıları ayırt etmedeki doğruluk derecesi GRACE risk skoruna göre daha düşüktür. Bunun nedeni ise kalp hızı, sistolik kan basıncı, KILLIP sınıflaması gibi anahtar risk faktörlerini hesaba katmamasıdır. (172,173)

Grace risk skorlamasında kullanılan parametreler

- ✓ Yaş
- ✓ Sistolik kan basıncı
- ✓ Kalp hızı
- ✓ Serum kreatinin düzeyi
- ✓ Başvurudaki KILLIP sınıfı

- ✓ Başvuruda kardiyak arrest
- ✓ Yükselmiş kardiyak biyomarkerlar
- ✓ ST segment deviasyonu

Tablo 4: GRACE risk skoru ve mortalite ilişkisi

Risk kategorisi	GRACE risk skoru	Hastanede mortalite (%)
Düşük	≤ 108	<1
Orta	109-140	1-3
Yüksek	>140	>3
Risk kategorisi	GRACE RİSK SKORU	Hastaneden çıkıştan itibaren 6. aya kadar mortalite (%)
Düşük	≤ 88	<3
Orta	89-118	3-8
Yüksek	>118	>8

TIMI risk skorlamasında kullanılan parametreler

- ✓ ≥ 65 yaş
- ✓ ≥ 3 KAH risk faktörü
- ✓ Bilinen KAH
- ✓ Ciddi anjina (son 24 h içinde ≥ 2 anjinal atak)
- ✓ Son 7 gün içerisinde aspirin kullanımı
- ✓ Yüksek kardiyak marker
- ✓ $\geq 0,5$ mm ST segment değişikliği

Risk faktörü varlığında 1 puan yokluğunda 0 puan (toplam 7 puan)

Tablo 5: TIMI risk skoru ve MACE (Major advers kardiyak olay) ilişkisi

Skor	Ölüm, yeni veya tekrarlayan Mi veya revaskülarizasyon gerektiren
Tekrarlayan iskemi sıklığı	
0/1	%4.7
2	%8.3
3	%13.2
4	%19.9
5	%26,2
6/7	%0.9

ESC (European Society of Cardiology) 2015 NSTEMI kılavuzunda akut koroner sendrom şüphesi ile başvuran hastanın değerlendirilmesine yönelik şu ifadeler yer almaktadır; Hasta hızlıca değerlendirilmeli ve olumsuz kardiyovasküler olaylara yönelik risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirme öykü ve fizik muayeneyi içermeli, AKS için yüksek risk özelliklerine odaklanılmalıdır. Hasta troponin ve görüntüleme (TTE vs) bulguları birlikte değerlendirilerek devam eden miyokardiyal iskemisi olan hastalar tespit edilmeli, takip edileceği servis (koroner yoğun bakım, normal servis vs) ve tedavisi (anti-trombotik tedavi /koroner anjiyografi zamanlaması) düzenlenmelidir. (174,175)

- ✓ Hemodinamik instabilite
- ✓ Major aritmi
- ✓ LVEF <%40
- ✓ Başarısız reperfüzyon
- ✓ Major damarlarda devam eden kritik koroner stenoz
- ✓ Perkütan reperfüzyona bağlı komplikasyon

Bu kriterlerin hiç birinin olmadığı hastalar düşük riskli NSTEMI hastalarıdır.

≥1 tanesinin olduğu hastalar ise orta veya yüksek riskli NSTEMI hastalarıdır.

Düşük riskli NSTEMI hastaları ara yoğun bakım veya koroner yoğun bakımda ≤ 24 h veya revaskülarize edilene kadar monitorize takip edilmelidir.

Orta-yüksek riskli NSTMI hastaları intensif koroner yoğun bakımda veya ara yoğun bakımda >24 h monitorize takip edilmelidirler. (176,177)

2.2.10 TEDAVİ:

2.2.10.1 FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Birinci basamak tedavi en az nitratlar, beta blokerler, aspirin, klopidoğrel ve antikoagulanlardan oluşmalıdır; ancak antikoagülanların türü tedavi stratejisine bağlıdır. (55)

Ağrının giderilmesi son derece önemlidir; çünkü ağrı sempatik sistem aktivasyonu ile ilişkilidir ve bu da vazokonstriksiyona yol açarak kalbin iş yükünü artırır. Nitrata dirençli ağrıda tercih edilecek analjezik morfindir ve ayrıca hastayı sakinleştirici etkilerinden dolayı sedasyon kullanımı gerekliliğini azaltır. Kapasitans venlerinin dilatasyonuna yol açtığı için, pulmoner konjesyonda ek fayda sağlayabilir. İntravenöz 3-5 mg dozunda başlanır ve ağrı geçene kadar birkaç dakikada bir tekrarlanır. Ancak morfin kullanımı oral antiplatelet ilaçların (klopidoğrel, tikagrelor ve prasugrel) yavaş emilimine, geç etki etmesine ve etkilerinin azalmasına neden olur. Bu da eğilimli hastalarda tedavide erken yetersizliklere neden olabilir. Protrombotik etkilerinden dolayı non-steroid antiinflatuvar ilaçlardan (NSAİİ) kaçınılmalıdır. (178-180)

Akut göğüs ağrısı hastalarında hipoksi, dispne veya kalp yetmezliği bulguları olmadıkça oksijen desteği önerilmez. Oksijen, arteriyal oksijen satürasyonu (SaO₂) $< 90\%$ ise endikedir. Bazı veriler hiperoksinin komplike olmayan MI'da miyokardiyal hasarını arttırarak zarar verdiğini öne sürmüştür. Bu nedenle SaO₂ ≥ 90 ise rutin oksijen önerilmez. (181-183)

Kaygı, ağrının doğal bir sonucudur. Giderilmesi önemlidir. Kaygılı hastalarda orta derecede kuvvetli bir sakinleştirici kullanılması (genellikle benzodiazepin) uygundur.

Farmakolojik ajanlara rağmen ağrısı devam eden hastalarda EKG ve troponin değerlerinden bağımsız olarak acil koroner anjiyografi endikasyonu vardır.

2.2.10.1.1 ANTİ-İSKEMİK TEDAVİ

Bu ajanlar miyokard oksijen tüketimini azaltır (kalp atım hızını azaltır, kan basıncını düşürür veya sol ventrikül kontraktilitesini baskırlar) ve damar genişlemesini sağlarlar. (55)

2.2.10.1.1.1 Nitratlar

Aktif metaboliti NO ile arteriolar ve venöz dilatasyon yaparak anjında semptomatik rahatlama sağlarlar. Nitratlar; sublingual veya iv olarak kullanılabilirler. Iv nitrat semptom gidermede ve ST depresyonunu geriletmekte daha üstündür. Hastanın şikayeti gerileyene kadar veya hipertansif hastalarda tansiyon kontrolü sağlanana kadar titre edilerek uygulanabilir. Nitratların semptom gidermek dışında bir endikasyonu yoktur.(184) Nitratların en sık yan etkisi baş ağrısı, en ciddi yan etkisi ise hipotansiyondur. .Bu yüzden PDE-5 inh ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Son 24 saat içinde sildenafil ve vardenafil ve 48 saat içinde tadalafil alan hastalara nitrat verilmemelidir. (185)

2.2.10.1.1.2 Beta Blokerler

B-blokerler kalp hızını, kan basıncını ve miyokard kontraktilitesini azaltarak miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır. Non- iskemik miyokard alanlarında vasküler rezistansı arttırarak ve diastol süresini uzatarak iskemik miyokardın perfüzyonunu arttırır. (184)

Kardiyojenik şok gelişme riski yüksek olan , >70 yaş, kalp hızı >110, sistolik kan basıncı <120 mm Hg olan ve LVEF (Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu) bilinmeyen hastalarda erken dönemde (24 saat içinde) kullanımı önerilmez. Ayrıca kokain kullanımı olan veya vazospastik anjina düşünülen hastalarda da kullanımı önerilmez. (186)

2.2.10.1.1.3 Kalsiyum Kanal Blokerleri

Beta bloker altında rekürren anjinası olanlarda veya B-blokerlerin kontrendike olduğu ya da ciddi yan etkilerinin olduğu durumlarda kullanılır. Vazospastik anjinası olanlarda uzun etkili nitratlarla birlikte kullanımı önerilir. Nifedipin ve diğer dihidropiridinler; beta bloker ile kombine edilmedikçe kullanılmamalıdır. Sol ventrikül

disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği belirti ve bulguları, hipotansiyon ve atriyoventriküler ileti bozukluklarında kullanımı kontrendikedir. (55)

2.2.10.1.1.4 Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Hipotansiyon, akut böbrek yetmezliği ve başka kontrendikasyon bulunmayan her hastaya 24 saat içerisinde başlanması gerekmektedir. Bu ilaçların mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir. ACE inhibitörleri sol ventrikül disfonksiyonu olan ve ya klinik KKY (Konjestif Kalp Yetmezliği) olan hastalarda sürekli kullanılmalıdır. (187)

2.2.10.1.1.5 İvabradin

Sinüs nodunda I(f) pacemaker akımını selektif olarak inhibe ederek kalp hızını düşürür. Sinüs ritminde, kalp hızı 60 atım/dk geçen, b-blokerlerle yeterli derecede kontrol edilemeyen veya b-blokerleri tolere edemeyen kronik kararlı anjina pectoris tedavisi için onaylanmıştır. (188)

2.2.10.1.1.6 Ranolazin

Geç sodyum akımının seçici inhibitörüdür. Günlük 500-2000 mg dozu anjinayı azaltır, kalp hızı ve kan basıncında değişiklik yapmadan efor kapasitesini artırır. (189,190) İlk basamak ilaçları (β -bloker ve /veya KKB) tolere edemeyen veya yetersiz gelen özellikle HbA1c düzeyi yüksek olan hastalarda diğer anti-anjinal ilaçlara ek olarak kullanılabilir. Ranolazin atılımı renal ve hepatik yetersizlikte azalır. Ranolazin QTc'yi uzatır. Bu nedenle uzun QT si olan veya QTc'yi uzatan ilaç alanlarda dikkatli kullanılmalıdır. (191)

2.2.10.1.1.7 Trimetazidin

β -blokaja eklenen trimetazidin eforla ilişkili miyokard iskemisini iyileştirmektedir. Hemodinamik değişiklikler olmadan metabolik etki gösterir. (192) Parkinson hastalığı, hareket bozuklukları ve ciddi böbrek yetersizliğinde kontrendikedir. (193)

2.2.10.1.1.8 Antilipid tedavi

Statinler, HMG-KoA (Hidroksi Metil Gluteril CoA) redüktaz aktivitesini

arışmalı inhibisyon yoluyla inhibe ederek, karaciğerdeki kolesterol sentezini engellemektedir. Hücre içinde kolesterol konsantrasyonunun azalması, hepatositlerin yüzeyinde LDL-R (Low Density Lipoprotein - Reseptörü) ekspresyonunun artmasını tetiklemekte, buna bağlı olarak kandan daha fazla LDL-K (Low Density Lipoprotein Kolesterol) alımı olurken plazma LDL-K konsantrasyonu ve TG (Trigliserit) 'den zengin partiküller dahil olmak üzere diğer apoB (Apoprotein-B) içeren lipoproteinlerin konsantrasyonu azalmaktadır. (194)

AKS'nin ilk günlerinde başladığında, statinler majör istenmeyen kardiyak yan etki insidansını azaltmaktadır. Statinlerin akut dönemde kullanılmasının aterom plağını kararlı hale getirmede önemli rol üstlendikleri de unutulmamalıdır. Bu noktada statinler lipid düşürücü etkiye ilave olarak koroner arterdeki yangını baskılamakta, endotel disfonksiyonunu ve protrombotik faktörleri azaltmaktadır. Koroner bakım ünitelerinde başlanan statin tedavisinin uzun vadede mortaliteyi olumlu etkilediği de gösterilmiştir. (195,196)

Kontrendike değilse, AKS semptom başlangıcından itibaren ilk 24 saatte LDL kolesterol düzeyinden bağımsız tüm hastalara statin tedavisi başlanmalıdır.

Statinlerin en ciddi yan etkisi kas sistemi üzerinedir. (197) Statinle indüklenen miyopatinin en şiddetli formu olan rabdomiyoliz şiddetli kas ağrısı, kas nekrozu ve böbrek yetmezliği ile ölüme neden olma potansiyeli bulunan miyoglobüriyle karakterizedir. Rabdomiyolizde, kreatin kinaz (CK) düzeyleri en az 10 kat yükselmekte, sıklıkla normal üst sınırın 40 katına ulaşmaktadır. (198) Kaslarla ilgili olarak daha yaygın bildirilen bir advers etki formu da CK yükselmesi veya majör fonksiyon kaybı olmaksızın ortaya çıkan kas ağrısı ve hassasiyetidir. Ancak bu advers etkinin gerçek sıklığı net değildir ve bildirimler arasında değişkenlik göstermektedir. (199) RKÇ'lerin meta analizlerinde statin tedavisi alan gruplarda sıklık artışı gösterilmemiştir. Öte yandan, gözlemsel çalışmalarda bildirilen sıklık %10 ile %15 arasında değişmektedir. (200,201)

Daha çok potent statin veya yüksek doz kullananlarda olmak üzere, statin tedavisi alan hastaların %0.5-%2.0'ında hafif ALT yükselmesi görülmektedir. Klinik açıdan anlamlı ALT yükselmesine ilişkin genel tanım, iki kez normal üst sınırın üç katı kadar artış olması şeklindedir. Hafif ALT yükselmesinin gerçek hepatotoksisiteyle veya karaciğer fonksiyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmemiştir. Karaciğer

yetmezliğine progresyon son derece nadir olduğu için, statin tedavisi sırasında rutin ALT izlemi artık önerilmemektedir. Steatoz nedeniyle hafif ALT yükselmesi bulunan hastalar statin tedavisi sırasında değerlendirilmiş ve statinlerin karaciğer hastalığında daha fazla kötüleşmeye yol açtığına dair bir göstergeye rastlanmamıştır. (202)

2.2.10.1.2 ANTIPLATELET TEDAVİ

2.2.10.1.2.1 Aspirin:

Aspirin plateletlerdeki COX-1 i irreversibl inhibe eder ve tromboksan A2 üretimini engeller. Siklooksijenaz inhibisyonu geri dönüşsüzdür böylece antiplatelet etkisi trombositlerin yaşam süresi boyunca devam eder. Birçok çalışmada, ASA'nın yararlı etkileri ortaya konulmuştur ve USAP/NSTEMI hastalarında ölüm ve MI riskinde %50'den fazla azalma sağlandığı gösterilmiştir. (203)

Oral yükleme dozu olarak 150-300 mg enterik kaplı olmayan formül önerilir. İv dozu 150 mg dir.

Asetilsalisilik asitin mutlak kontrendikasyonları; belgelenmiş ASA allerjisi, aktif kanama ve bilinen trombosit fonksiyon bozukluğudur. Alerjisi olan ve ASA'yı tolere edemeyen hastalara klopidoğrel kullanımı önerilmektedir. (204-206)

2.2.10.1.2.2 P2Y12 inhibitörleri

Trombosit reseptörlerinde ADP'yi inhibe ederek trombosit agregasyonunu önlerler. Antiagregan etkilerini, ADP'nin trombositlerdeki reseptörlerinin özellikle P2Y12 komponentine bağlanmasını inhibe ederek gösterirler. (204,205)

Klopidoğrel:

İnaktif ön ilaçtır. Hepatik sitokrom p-450 enzim sistemi tarafından aktiflenir. Alınan ilacın sadece %15 'i aktif metabolit olarak dolaşıma katılır. Plateletlerdeki P2Y12 reseptörlerini irreversibl olarak inhibe ederek ADP-aracılı trombosit agregasyonunu önler. 300-600 mg po yükleme, 75mg/gün po önerilen idame dozudur. (207,208) Aspirin ve klopidoğrel ile tedavi edilen NSTEMI hastaları, sadece aspirin ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında tekrarlayan iskemik olayların azaldığı izlenmiştir. Fakat bu AKS hastalarının ~ %10 nda 1 yıl içinde tekrarlayan iskemik olay izlenir. Bunun nedeninin sitokrom enzim sistemindeki polimorfizm olduğu düşünülür.

Klopidogrel bir ön ilaç olup karaciğerde iki aşama halinde aktif metabolitine dönüştürülür. Yaş, diyabet durumu ve böbrek fonksiyonu gibi diğer faktörler klopidogrelin emilimi ve metabolizmasını etkilediğinden klopidogrelin etkisi kişiler arasında varyasyon göstermektedir. (209,210)

Klopidogrel tedavisinin yan etkileri kanama, mide-bağırsak bozuklukları (diyare, karında rahatsızlık hissi) deri döküntüsüdür. Nadiren trombotik trombositopenik purpura ve kan diskrazileri de oluşabilmektedir. Klopidogrel alerjisi tedavisinde klopidogrelle karşı duyarsızlaştırma seçeneği kullanılabilmektedir.

Prasugrel:

Ön ilaçtır. P2Y12 reseptörünü irreversibl olarak klopidogrelle kıyasla daha hızlı ve daha yoğun olarak inhibe eder. TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction)’de PCI düşünülen AKS (STEMI+NSTEMI) hastalarında klopidogrel ile prasugrelin etkinliği karşılaştırılmıştır. Prasugrel’in tekrarlayan kardiyovasküler olayları (özellikle MI kolunda) azaltırken, kanama komplikasyonlarını (özellikle erken ACBG uygulanan hastalarda) arttırdığı izlenmiştir.

Prasugrel stroke öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. 75 yaşından büyük ve 60 kg’ın altında olan kişilerde ek bir faydası gösterilememiştir. Bu yüzden önerilmez. Prasugrel özellikle uygun klopidogrel kullanımına rağmen stent trombozu gelişen hastalarda düşünülmelidir. (211)

Ticagrelor:

Aktif ilaçtır. P2Y12 reseptörüne reversibl bağlanır. Aynı zamanda ENT1 (Equilibrative nucleoside transporter) reseptörü aracılığıyla adenosin geri alımını inhibe eder. Plazma yarılanma ömrü 6-12 saattir. Prasugrel veya klopidogrel ile karşılaştırıldığında etkisi daha çabuk ve tutarlı biçimde başlar. Ayrıca, ilaç kesildiğinde trombosit fonksiyonunun normale dönmesi de daha hızlı olmaktadır. (212)

PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) çalışmasında, STEMI ve NSTEMI hastalarında klopidogrel ile ticagrelorun etkinliği karşılaştırılmıştır. Ticagrelor tüm primer sonlanım noktalarında (kardiyovasküler ölüm, MI ve stroke) ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde medikal takip edilen hasta grubu dahil- klopidogrelle üstün

bulunmuştur. Ticagrelor kolunda minör kanama ve CABG ilişkisiz major kanamalarda artış izlenmiştir. Fakat hayatı tehdit edici kanama / fatal kanamalarda anlamlı fark görülmemiştir. (213) Ticagrelor'un kanama dışında bronkospazm olmaksızın dispne, asemptomatik ventriküler pause ve ürik asit yüksekliği gibi yan etkileri de mevcuttur. (214)

Kanagrelor:

İntravenöz ATP(Adenozin trifosfat) analogudur. P2Y12 reseptörüne reversibl olarak bağlanır. Plazma yarı ömrü 10 dakikadan kısadır. İnfüzyonu kestikten sonraki 1-2 saat içinde platelet fonksiyonları normale döner. (215)

2.2.1.10.1.2.3 P2Y12 İnhibitörlerinin Başlanma Zamanı ve Kullanım Süresi

Tedavi stratejisinden bağımsız olarak NSTE-AKS tanısı konulur konulmaz P2Y12 inhibitörü, tercihen ticagrelor verilmelidir. Prasugrel'in ise koroner anatomi görülmeden başlanması önerilmez. (141,216)

Platelet fonksiyon testleri veya genetik test ile P2Y12 inhibisyonunun rutin monitorizasyonu önerilmez. Stent trombozu öyküsü olan hastalar, kritik koroner segmentte (Sol ana koroner arter vs) stenti olup kanama riski yüksek olan hastalar, anti-platelet tedavi altında platelet reaktivitesi yüksek olan hastalarda düşünülebilir. (204)

Aspirin ve p2y12 inhibitörlerinin dual olarak kullanım süresi iskemik riski yüksek olanlarda 12 ay, kanama riski yüksek olanlarda 6 ay olarak önerilmiştir. Önerilen süre tamamlanmadan DAPT (Dual antiplatelet tedavi)'nin kesilmesi durumunda özellikle kesildikten sonraki ilk 1 ay içinde stent trombozu riski yüksektir. Ertelenemeyen non-kardiyak cerrahi nedeniyle DAPT'nin kesilmesi gerekiyorsa BMS (Bare metal stent) takılan hastalarda 1 ay, DES (Drug eluting stent) takılan hastalarda 3 ay DAPT kabul edilebilir. (217)

Acil, yüksek riskli cerrahilerde (nöroşirurji gibi) ve lokal tedavilere yanıtız major kanamalarda DAPT kesilmelidir. Alternatif tedavi seçeneği yoktur. DMAH (Düşük molekül ağırlıklı heparin) düşünülebilir; fakat etkinliği kanıtlanmamıştır. Mümkünse aspirine devam edilmelidir. (218)

Yeni stent takılan hastada non-kardiyak cerrahi için DAPT ‘in kesilmesi durumunda köprü olarak GPIIb/IIIa inhibitörleri düşünülebilir. Bu gibi durumlarda cerrahinin katater laboratuvarı olan bir hastanede uygulanması gerekir. (219,220)

Elektif non-kardiyak cerrahilerde ticagrelor için 3, klopidoğrel için 5 gün, prasugrel için 7 gün beklemek yeterlidir. Kanama riski yüksek durumlarda ise ticagrelor için 7, klopidoğrel ve prasugrel için 10 gün beklemek gerekir. (218) Kanama riski düşük, orta riskli olan operasyonlarda ise cerrah işlemi DAPT altında yapması için cesaretlendirilmelidir.

2.2.10.1.2.4 Glikoprotein 2B/3A İnhibitörleri:

Trombosit agregasyonu, glikoprotein 2b/3a reseptörlerinin trombosit yüzeyinde aktive olmasını gerektirir. Komşu trombositlerin GP2b/3a reseptörleri, fibrinojen moleküllerini bağlayarak trombositlerin çapraz bağlanmasına yol açar ve sonrasında trombüs oluşumunu başlatır. GP2b/3a reseptör blokajı trombosit agregasyonunu inhibe eder ve trombüs oluşumunu azaltır. (221)

Abciximab, eptifibatide, tirofiban kullanılan glikoprotein 2b/3a antagonistleridir. Abciximab, insan Gp2b/3a reseptörlerine karşı murine monoklonal antikorun fab kısmıdır, bu reseptörlere sıkıca bağlanır ve ilaç İnfüzyonu kesildikten günlerce sonra bile trombosit agregasyonunu inhibe eder. Eptifibatide yılan zehirinden elde edilen bir siklik peptid inhibitördür, hızlı etki başlangıcına ve kısa yarı ömre sahiptir. Kısa yarı ömründen dolayı maksimum trombosit agregasyonu inhibisyonu sağlamak için sürekli İnfüzyonu gerekir. Tirofiban’ın yarılanma ömrü 8-10 saattir. Iv bolus ve infüzyon şeklinde uygulanır. Eptifibatide ve tirofiban GP2b/3a reseptöründe geri dönüşümlü inhibisyona yol açarken, absiksimab geri dönüşümsüz inhibisyona yol açar.

Gp2b/3a inhibitörleri önemli intrakraniyal kanamaya yol açmadan, majör kanama ile ilgili komplikasyonları artırır. Ticagrelor ve prasugrel ile tedavi edilen hastalarda bail-out durumlar dışında kullanılması önerilmez. (222)

Tablo 6: Böbrek işlevleri normal olan ve bozulmuş hastalarda GP2b/3a inhibitör dozlaması (208)

İlaçlar	Öneriler			
	Böbrek işlevleri normal ya da Evre 1-2 KBH (eGFR $\geq$ 60ml/dk/1.73m ²)	Evre 3KBH (eGFR30-59ml/dk/1.73m ²)	Evre 4KBH (eGFR15-29ml/dk/1.73m ²)	Evre 5 e(GFR)<15ml/dk/1.73m ²)
Eptifibatide	Bolus 180µ/kg iv İnfüzyon 2µ/kg/dk	Bolus ayarlanmaz, eGFR<50ml/dk/1.73m ² ise infüzyon hızı 1µ/kg/dk'ya düşürülür.	Önerilmez.	Önerilmez.
Tirofiban	Bolus 25µ/kg veya 10µ/kg iv, infüzyon ya da 0.15µg/kg/dk	Doz ayarlaması yapılmaz.	Bolus dozu ayarlanmaz, infüzyon hızı 0.005µ/kg/dk'ya düşürülür.	Önerilmez.
Absiksimab	Bolus 0.25µ/kg iv, infüzyon 0.125 µ/kg/dk	Doz ayarlamasına ait özel bir öneri bulunmamaktadır. Kanama riskinin dikkatli bir biçimde değerlendirilmesi gerekir.		

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı,i.v:İntravenöz KBH:Kronik böbrek hastalığı
kg:Kilogram vücut ağırlığı

2.2.1.10.1.3 ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ:

Antikoagülanlar trombin oluşumunu engellemek amacıyla anti-platelet tedaviyle birlikte kullanılırlar.

2.2.1.10.1.3.1 Unfraksiyone Heparin(UFH)

Antikoagulan aktivitesini antitrombin (AT) üzerinden gösterir. Antitrombin yoluyla faktör Xa'yı inhibe eder.

PCI sırasında 70-100 IU/kg iv bolus olarak uygulanır. ACT 250-350 sn arasında tutulması gerekir. Ek olarak GPIIb/IIIa inhibitörü kullanılacaksa i.v bolus dozu 50-70 IU/kg olmalıdır. Bu durumda istenen ACT 200-250 sn dir. (223,224)

2.2.1.10.1.3.2 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin(DMAH)

Ortalama molekül ağırlıkları 5000 Da olup, unfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir. Her bir düşük molekül ağırlıklı heparin farklı depolimerizasyon yoluyla hazırlandığı için farmokokinetik özellikleri ve antikoagulan etkileri farklılık gösterir. Standart heparinlerden farkı faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir. (225)

NSTE-AKS hastalarında en sık kullanılan DMAH molekülü enoxaparin 'dir. Günde 2 defa 1mg/kg subkutan olarak uygulanır. eGFR<30 olan hastalarda ise günde tek doz 1mg/kg 1x1 subkutan uygulanır. Normalde monitorizasyon gerekmez. Hasta 100kg'ın üstünde veya GFR 15-30 arasında ise anti-Xa aktivitesi önerilir.

Perkutan koroner işlem sırasında, son uygulanan subkutan doz üzerinden 8 saatten az zaman geçtiyse geçmişse ek doza ihtiyaç yoktur. 8 saatten fazla süre geçtiyse 0.3 mg/kg iv bolus ek doz gerekir. Yapılan metaanalizlerde DMAH kanama ve tromboz gibi konularda UFH e üstün bulunmuştur. (226,227)

2.2.1.10.1.3.3 Fondaparinux

Aktif faktör Xa'nın sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz 2,5 mg/ gün subkutan uygulanır. eGFR <20 olan hastalarda önerilmez. (204)

Fondaparinux ile katater trombozu sık olduğu için PCI sırasında ek 70-85 IU/kg i.v bolus UFH uygulanması önerilir. Erken invaziv girişim düşünülüyorsa fondaparinux kullanımı önerilmez. Platelet faktör 4 ile etkileşimi bulunmadığı için trombositopeniye neden olmaz. (228)

DMAH ile karşılaştırıldığında kanama ve hastane içi mortalite sonuçları daha iyi bulunmuştur. Fakat antidotu yoktur. (229)

2.2.1.10.1.3.4 Bivaluridin

Bivaluridin direkt trombin inhibitörüdür. Dolaşımda serbest olarak bulunan ve fibrine bağlı olan trombine bağlanarak trombin aracılı fibrinojenin fibrine dönüşümünü engeller. Böbrekler tarafından elimine edilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 25 dakika'dır. Antikoagülan aktivitesi ACT ve aPTT değerleri ile ölçülebilir. (230)

LMAH ve UFH ile karşılaştırıldığı çalışmada (ISAR-REACT3) iskemik olaylarda fark izlenmezken, bivaluridin kolunda kanama komplikasyonları daha az izlenmiştir. (231)

Tablo 7: Böbrek işlevleri normal ve bozulmuş olan hastalarda antikoagülanların dozlaması (208)

İlaç	Öneriler		
	Böbrek işlevleri normal ya da evre 1-3 KBH (eGFR $\geq$ 30ml/dk/1.73m ²)	Evre 4 KBH (eGFR15-29ml/dk/1.73m ²)	Evre 5 KBH (eGFR<15ml/dk/1.73m ²)
Unfraksiyone Heparin	Koroner anjiyografi işlemi öncesi:60-70IU/kg i.v. (maks. 5000IU) ve infüzyon (12-15IU/kg/sa.) (maks.1000IU/s),aPTT'nin kontrolün 1.5-2.5 katı olması hedeflenmelidir. Perkütan koroner girişim sırasında:70-100IU/kg (GP2b3a inhibitörleriyle eş zamanlı veriliyorsa 50-70IU/kg i.v)	Doz ayarlaması yapılmaz.	Doz ayarlaması yapılmaz.
Enoksaparin	1mg/kg s.c günde iki kez	1mg/kg s.c günde bir kez	Önerilmez
Fondaparinux	2.5mg s.c günde bir kez	eGFR<20ml/dk/1.73m ² olması durumunda önerilmez	Önerilmez
Bivalirudin	Bolus 0.75mg/kg i.v infüzyon 1.75mg/kg/sa.	Bolus dozu ayarlanmaz, infüzyon hızı 1mg/kg/sa.'ya düşürülür.	Diyalizde bolus dozu ayarlanmaz, infüzyon hızı 0.25mg/kg/sa'ya düşürülür.

IU: Uluslararası birimi,i.v:intravenöz,s.c:subkütan,eGFR:tahmini glomerüler filtrasyon hızı

2.2.10.2 İnvaziv Koroner Anjiyografi Ve Revaskülarizasyon

Revaskülarizasyon, NSTEMI geçiren hastalarda semptomları giderir, hastanede yatış süresini kısaltır ve prognozu iyileştirir.

KAG, NSTEMI’de hasta yönetiminde santral rol oynamaktadır. Obstrüktif koroner arter darlığına bağlı AKS tanısını doğrulamada veya dışlamada faydalıdır. Böylelikle anti-trombotik tedavinin yönlendirilmesini sağlar. Gereksiz anti-trombotik ajan kullanımını önler. Ayrıca sorumlu lezyonun belirlenmesini sağlar. Koroner revaskülarizasyon endikasyonunu ve şeklini (PCI veya ACBG) belirlemede yardımcıdır. Hastanın kısa ve uzun dönem riskini belirlemede faydalıdır. (204)

Trombüs ile uyumlu intraluminal dolum defekti (kontrast tutulumu olan konveks veya künt sonlanımlı lezyon), plak ülserasyonu(lümende kontrast takılması ve hazzy görünüm), irregüler plak (düzensiz sınırlı plak), disseksiyon, azalmış akım özelliklerinden iki veya daha fazla olması sorumlu lezyonu tanımlar. (232-234)

NSTEMI hastalarının %20 ‘sinde lezyon yok veya non-obstrüktif lezyon varken, %40-80 ‘inde çok damar hastalığı vardır. (252) Hastaların dörtte birinde koronerde akut tam oklüzyon bulunur ve bunların üçte ikisinde anjio sırasında kollateral oluşmuştur. Bu nedenle birden fazla damarda kritik hastalık varlığında culpirit lezyonu bulmak zor olabilir. TTE’da duvar hareket kusuru ve EKG de ST değişikliğinin olduğu derivasyonlar culpirit lezyonu tespit etmeye yardımcı olabilir. (55)

V4-V6 da daha belirgin olmak üzere prekordiyal derivasyonlarda diffüz ST depresyonu LAD’nin mid bölge lezyonlarını, (235) V2-V3 te daha belirgin olmak üzere prekordiyal derivasyonlarda diffüz ST depresyonu CX lezyonlarını, AVR de ≥ 1 mm ST elevasyonu, diğer tüm derivasyonlarda diffüz ST depresyonu sol ana koroner veya LAD’nin proksimal lezyonu ve üç damar hastalığını gösterebilir. (236,237) Sol dominans, yaygın damar hastalığı, distal yerleşimli culpirit lezyon varlığında EKG ‘nin belirleyiciliği zayıftır.

STEMI ve NSTEMI hastalarında en sık culpirit damar LAD(Sol ön inen arter) ‘dir. LAD nin proksimal ve mid segmentleri eşit sıklıkta tutulur. Hastaların %5-10’unda LMCA veya by-pass greftlerinde sıkıntı vardır. (238,239)

2.2.10.2.1 NSTEMI' de FFR (Fraksiyone akım rezervi)'in Kullanımı

Epikardiyal koroner darlık ciddiyetinin, intrakoroner basınç yoluyla değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Kalp hızı, kan basıncı gibi hemodinamik parametrelerden etkilenmez. Sistemik heparinazasyon sonrası kılavuz kateterle ortalama aortik basınç ve basınç kaydedici telle ortalama darlık distalindeki basınç ölçülerek hesaplanır. Ölçümler istirahat ve maksimal hiperemi sırasında yapılır. Hiperemik ajan olarak en sık intrakoroner papaverin ile intrakoroner ve intravenöz adenozin tercih edilmektedir. Normal koroner arterde FFR için normal değer 1.0 olarak kabul edilmektedir. (240) The Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation (FAME-2) çalışması, stenozu olan ve $FFR \leq 0.80$ olan KKAH (Kararlı koroner arter hastalığı) hastalarının OTT (Optimal tıbbi tedavi)'ye ek olarak PKG (Perkütan koroner girişim) ile revaskülarizasyondan fayda gördüğünü göstermiştir. (241)

FFR klinik pratikte özellikle, anjiyografik olarak ara lezyonların ciddiyetini belirlemede, çoklu damar hastalığında revaskülarizasyon stratejisini belirlemede (PKG/CABG) LMCA stenozunun ciddiyetini belirlemede kullanılır. (242)

NSTEMI'li hastalarda koroner lezyonun dinamik doğası ve akut mikrovasküler disfonksiyon sebebiyle FFR ile sağlanan maksimum hiperemi tahmin edilemeyebilir. Sonuç olarak lezyonları olduğundan daha fazla veya koroner lezyonun hemodinamisi ile ilgili olarak sonuçları gerçek değerinden daha az olarak gösterebilir.

2.2.10.2.2 İnvazif Strateji Zamanlaması

İnvaziv koroner anjiyografi kuşkusuz NSTEMI'li olguların takip ve tedavisinde en önemli role sahiptir. Tıkayıcı koroner arter hastalığının varlığını tespit etmek, iskemiden sorumlu lezyonu saptamak, revaskülarizasyonun gerekliliğine ve tipine karar vermek ve uzun dönem hasta takibinde yön belirlemek için koroner anjiyografinin değeri tartışılmaz. NSTEMI erken invazif strateji özellikle orta yüksek derecede riskli olan hastalarda MI ve ölüm veya MI oranını azaltır. Bu grup da hastaların %75'ini oluşturur. (243)

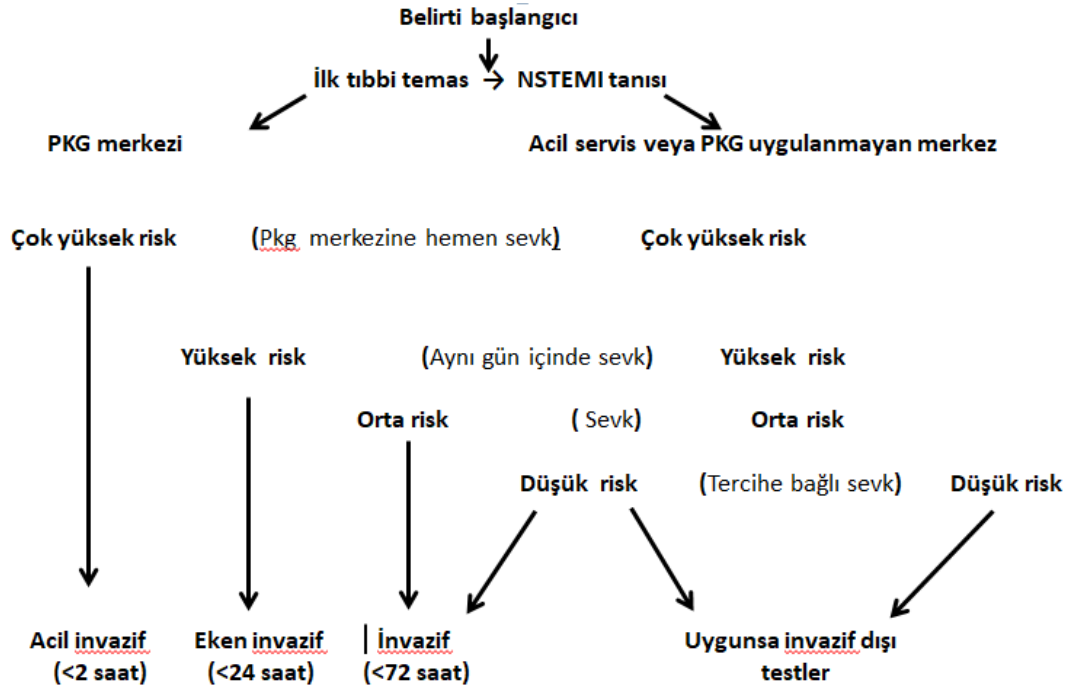
Erken tanı hastaların erken taburcu edilmesini, daha az tekrarlayan angina oluşunu, daha az ilaç, daha az tekrar hastane yatış sağlar. Bunun için hastalar çok yüksek, yüksek, orta ve düşük riskli olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

Hemodinamik instabilite veya kardiyojenik şok, hayatı tehdit eden aritmi veya kardiyak arrest, medikal tedaviye dirençli göğüs ağrısı, akut kalp yetmezliği, mekanik komplikasyon varlığı, özellikle geçici ST elevasyonunun eşlik ettiği tekrarlayan dinamik ST değişikliği gibi çok yüksek risk kriterlerinden en az bir tane olması durumunda 2 saatten kısa bir süre içinde koroner anjiyografi yapılmalıdır. (244)

Dinamik ST-T değişikliği, troponin değerinde anlamlı artış veya azalma, GRACE skoru>140 olması gibi yüksek risk kriterlerinden en az bir tanesi olması durumunda 24 saatten kısa bir süre içinde koroner anjiyografi yapılmalıdır. (245-247)

Diyabetes mellitus, kronik renal yetmezlik (GFR<60), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 veya konjestif kalp yetmezliği olması, stent öyküsü, ACBG öyküsü, erken Post-MI anjina, GRACE skoru 109-140 arasında olması gibi orta risk kriterlerinden en az birinin olması durumunda invazif strateji 72 saatten kısa bir süre içinde yapılmalıdır. (248,249)

Çok yüksek, yüksek ve orta risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hastalar düşük riskli NSTEMI-AKS hastalarıdır. Bu hastalara koroner anjiyografi öncesi iskemi araştırılması önerilir. Önerilen yöntem stres ekokardiyografidir. İskemi tespit edilmesi durumunda 72 saat içinde koroner anjiyografi önerilir. (250)



Şekil 5: NSTEMI’de risk sınıflamasına göre tedavi stratejisi

2.2.10.2.3 Konservatif Tedavi

Çok yaşlı, fragil, demans, kronik renal yetmezlik veya malignite gibi ciddi ek komorbiditeleri olan invazif stratejinin riskli olduğu hastalarda medikal takip kararı alınabilir. Normal koroner veya non-obstrüktif koroner arter hastalığı olan ya da revaskülarizasyona uygun olmayan ciddi, yaygın koroner arter hastalığı olan hastalarda da medikal takip kararı alınır. (251)

PLATO çalışmasında medikal takip kararı verilen hastalarda ticagrelor'un kardiyovasküler ölüm, MI ve inmeyi önlemede klopidoğrele üstün olduğu ve Non-ACBG TIMI major kanamalardaki artışının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. (252) Ticagrelor'un kontrendike olduğu grupta klopidoğrel aspirine ek olarak kullanılabilir. Prasugrel medikal olarak takip edilen hastalarda önerilmez.

Non-obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalar genç ve çoğunluğu kadındır. Diyabetes mellitus, stent ve miyokart enfarktüsü öyküsü nadirdir. 30 günlük ve 6 aylık ölüm ve MI oranları obstrüktif KAH olanlara göre daha düşüktür. (251)

Ciddi, yaygın, revaskülarizasyona uygun olmayan koroner arter darlığı olan hastalar yüksek mortaliteye sahiptir. Bu hastalarda medikal tedavinin esas amacı refrakter anjinayı rahatlatmaktır.

Normal koroner anjiyografi nedeniyle medikal takip kararı verilen hastalarda etyoloji Tako-tsubo kardiyomiyopatisi, koroner tromboembolizm [AF (atriyal fibrilasyon), AFL (antifosfolipit), PFO (patent foramen ovale) nedeniyle], vazospastik anjina, mikrovasküler hastalık olabilir. (253)

2.2.10.2.4 Perkütan Koroner Girişim

Diğer KAH larında olduğu gibi AKS da önerilen perkütan koroner girişim stentlemedir. Pci uygulanan NSTEMI hastalarında anjiyografi başarı oranı %95'e ulaşmıştır. (55) Geçici veya kesintisiz yan dal kaybı, distal embolizasyon, ani tıkanma, no-reflow gibi periprosedürel komplikasyonlar ilk 30gün boyunca 4-5 kat artmıştır. Stent implantasyonu balon anjioplastiye bağlı restenozları engeller. Restenoz oranları ve tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacı daha az olduğundan yeni jenerasyon DESler, BMS 'e tercih edilir. DES'lerde geç stent trombozu dual antiplatelet tedavi 12 ay boyunca kullanılmadığında sorun oluşturmaktadır.(254-256)

Evorolimus kaplı yeni jenerasyon stentler, sirolimus ya da paklitaksel kaplı stentlere göre stent rombozu, restenoz ve diğer iskemik olaylarla ilgili daha faydalı bulunmuştur.(257) Üstelik bu stentlerle dual antiplatelet tedavi süresinin kesilmesi gündeme gelebilir. Fakat henüz NSTEMI'li hastaları kapsayan büyük topluluklarda araştırılmamıştır. Restenoz diyabetli hastalarda, küçük çaplı arterlerde, stenozun yetersiz dilatasyonunda, tıkalı damarlarda, tıkalı ven greftlerde, sol ön inen koroner arterde ve trombüs bulunan stenozda daha yaygındır.

PKG ile ilişkili kanama riskini azaltmak için, özellikle kadınlarda ve yaşlı hastalarda antikoagülan dozları vücut ağırlığına ve böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Radyal yaklaşım tercih edilmelidir. Radyal yaklaşımın femoral yola göre girişim yerinin cerrahi onarım ihtiyacı, kan ürünleri transfüzyonu, major kanama, ölüm, MI, stroke, tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha düşük olması gibi avantajları vardır. (258)

Gastrointestinal kanama riski ortalamasının üzerinde olan (gastrointestinal ülser, kanama, antikoagülan tedavi, kronik NSAİİ/kortikosteroid kullanımı, dispepsi, GÖR, H.pylori enfeksiyonu ve kronik alkol kullanımı, 65 yaşından büyük kişilerde ve ikili antiplatelet tedavi altındaki hastalarda proton pompası inhibitörleri kullanılmalıdır. (259,260)

OAK kullanmakta olan kişilerde, perkütan koroner girişim VKA(Vitamin K antagonistleri) ve NOAK'lar (Yeni nesil oral antikoagülanlar) kesilmeksizin gerçekleştirilmelidir. VKA almakta olan kişilerde INR değerinin>2,5 olması durumunda UFH (Unfraksiyone heparin) verilmemelidir. NOAK almakta olan hastalarda, NOAK'ın en son veriliş zamanından bağımsız olarak tedaviye düşük doz paranteral antikoagülasyon (ör: enoksaparin 0.5mg/kg i.v. ya da UFH 60 IU/kg) eklenmelidir. Aspirin kullanılır fakat p2y12 inhibitörleriyle ön tedavi uygulamaktan kaçınılmalıdır. GP2b/3a inhibitörleriyle sadece periprosedürel komplikasyonlara bağlı olumsuzlukları önlemek için kullanılır. (261-263)

Başarılı PCI vakaların >95'inde anjinada etkili rahatlama sağlar ve bunun 2 yıla kadar tıbbi tedaviden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Başarılı PCI (Perkütan koroner girişimler), CABG'den daha az invaziv ve maliyetlidir. Genellikle hastanede 1-2 gün yatış gerektirir. İşe erken dönüşü ve aktif bir yaşama yeniden başlamayı sağlar. (55)

NSTEMI hastalarının %40-80'inde multidamar hastalığı vardır. Çoklu koroner arter hastalığına sahip NSTEMI hastalarında revaskülarizasyonun komplet/inkomplet veya zamanlaması eş zamanlı/aşamalı ile ilgili randomize kontrollü çalışma yoktur.

Orta- yüksek riskli AKS hastalarında rezidü SYNTAX skorunun >8 olması 30 günlük ve 1 yıllık prognozu olumsuz etkilemiştir. Bu nedenle çoklu KAH olan NSTEMI- AKS hastalarında kritik lezyonların komplet revaskülarizasyonu önerilir. (264,265) Fakat yapılan perkütan girişimin riskini arttıracak veya ACBG ihtiyacı doğurabilecek kompleks koroner hastalıkta (ör: kompleks kronik total oklüzyon) hastanın yaşı, kliniği ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak komplet revaskülarizasyon kararı verilmelidir. Tüm kritik lezyonlara eş zamanlı veya aşamalı girişim kararının ise hastanın klinik prezentasyonu, komorbiditeleri, ventrikül fonksiyonları, koroner anatomisi ve revaskülarizasyon yöntemine göre verilmesi gerekir.

2.2.10.2.5 Koroner Arter By-pass Greftleme

Bir veya iki internal mammary arterinin veya bir radial arterin obstrüktif lezyonun distalindeki koroner artere anastomozu yapılır. Bir artere by-pass edilemeyen diğer obstrüktif lezyonun distalindeki koroner arter arasında bağlantı kurmak üzere venin bir bölümü (genellikle safen) kullanılır. Venöz greftin oklüzyonu ilk postopetif yılda %10-20, 5 ila 7 yıl takibi sırasında yılda yaklaşık %2 ve bu tarihten sonra yılda %4 hastada gözlenir. Uzun süreli açıklık oranları internal mammary ve radyal arteri implantasyonunda önemli ölçüde daha yüksektir.

Sağkalım sol ana koroner arter stenozu olan hastalar kadar proksimal sol ön inen koroner arterde önemli obstrüksiyonla veya üç damar hastalığı olan hastalarda operasyonla yükseltilebilir. Sağkalım faydası anormal LV fonksiyonu olan hastalarda daha yüksektir. Sağkalım ani kardiyak ölümden kurtulmuş veya ventriküler taşikardiye yol açmamış obstrüktif KAH hastaları, daha önce CABG olmuş ve önemli obstrüksiyonla çoklu safenöz ven greft, özellikle sol ön inen koroner artere sağlayan greft stenozu olan hastalarda, PCI ardından tekrarlayan stenozlu hastalar ve noninvazif testlerde yüksek risk kriterlerini karşılayan hastalarda geliştirilebilir. (55)

NSTEMI hastalarının yaklaşık %10 unda ACBG gerekir. (266) Cerrahinin zamanlaması, perioperatif antitrombotik tedavi yönetimi, iskemik risk ve kanama riski arasındaki dengenin kurulması açısından zorlu bir hasta grubudur. Elektif cerrahi ile

kıyaslandığında; hastalar daha yaşlı ve kadındır. LMCA hastalığı daha sık eşlik eder, ventrikül disfonksiyonu daha sıktır. (267)

ACBG de operasyonun kendisiyle ilgili önlenemeyen gecikmeler, kardiyopulmoner by-pass ve kardiyoplejik arrestin iskemik miyokard üzerine olan olumsuz etkilerinden dolayı acil miyokardiyal revaskülarizasyon gereken grupta önerilen yöntem PCI'dır. Erken revaskülarizasyon miyokardiyal nekroz, ödem ve no-reflow fenomenini azaltır.

Devam eden iskemi, hemodinamik olarak instabilite, akut kalp yetersizliği bulguları ve ventriküler aritmisi olan hastalarda acil revaskülarizasyon gereklidir. Bu hasta grubunda ACBG, PCI'nın başarısız olduğu veya uygun olmadığı durumlarda düşünülmelidir ve platelet fonksiyonlarının normale dönmesi beklenmeden acil olarak uygulanmalıdır.

Hemodinamik olarak stabil fakat rekürren iskemi atakları olan veya kritik koroner anatomisi olan hastalar mümkün olan en kısa zamanda tercihen 24 saat içinde alınmalıdır. Yüksek risk kriterlerinin hiç birinin olmadığı, hemodinamik olarak stabil olan AKS hastalarında platelet fonksiyonlarının normale dönmesini beklemek önerilir. Tikagrelor CABG'den 3 gün, klopidoğrel 5 gün önce, prasugrel 7 gün önceden kesilmelidir. Aspirinin kesilmesi önerilmez; fakat redo-ACBG, kombine kompleks işlem gibi kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda 3-5 gün öncesinden kesilmesi düşünülebilir. İskemik riski çok yüksek hastalarda ise (Ör: yeni DES implantasyonu gibi) ise operasyona kadar GPIIb/IIIa inhibitörleri veya cangrelor infüzyonu ile köprü düşünülebilir. (268,269)

2.2.10.2.6 Cerrahi Yaklaşım ve Perkütan Koroner Girişim Karşılaştırması

PCI' ın avantajları hızlı revaskülarizasyon, stroke, major kanama ve renal hasarın daha az olması, kardiyopulmoner by-pass ve kardiyoplejik arrestin iskemik miyokard üzerine olumsuz etkilerinin olmamasıdır. Fakat PCI ile tekrar koroner anjiyografi ve tekrar revaskülarizasyon gerektiren anjina riski daha fazladır. Bu yüksekliğin nedeni stent takılan segmentteki restenoz (büyük oranda DES'lerle çözümlenmiş olan) ve koroner damarların stent takılmamış kısımlarında yeni stenozların gelişimidir. PCI'da sorumlu lezyonlara odaklanırken, hedef damara by-pass

grefti yapılmasının nativ damara anastomoz yapılan greftin proksimalindeki gelecek sorumlu lezyonlara conduit sağladığı savunulmaktadır. (55)

ACBG’ de ise planlanmayan revaskülarizasyon ve MACE oranları daha düşüktür. Üç damarı hasta (veya proksimal sol inen koroner arter dahil iki damarı hasta) ve global sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan diyabetes mellitus olan hastalar veya sol ana koroner arter hastalığı veya kateter tabanlı prosedürlere uygun olmayan diğer lezyonları olanlar için CABG ilk revaskülarizasyon yöntemi olarak düşünülmelidir. (270)

Son yapılan metaanalizlerde ortalama 5.9 yıllık takip sonunda ACBG ve PCI arasında mortalite açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. SENERGY ve FREEDOM çalışmaları üçte biri Unstable anjina ve NSTEMI hastası olan çokdamar hastaları karşılaştırılmıştır. (271-273) SYNTAX skoru ölüm, miyokart enfarktüsü, revaskülarizasyon tahmini için PCI yapılan NSTEMI hastalarında yararlı bulunmuş ve revaskülarizasyon stratejisine karar vermede yardımcı olmuştur. (274)

SYNTAX çalışması 1800 hastayı kapsayan randomize kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışma de-novo left main üç damar hastalarında optimum revaskülarizasyonu (CABG veya birinci kuşak DES’lerle yapılan PCI) değerlendirmeyi amaçlamıştır. Hastalar 3 alt grupta tanımlanmıştır. Ana koroner hastalığı olan (izole veya ek damar hastalığını içeren), 3 damar hastalığı içeren (ana koroner hariç) ve bunlarla birlikte diyabetik olan hastalar. 897 hasta CABG, 903 hasta PCI koluna randomize edilmiştir. Lezyonların anatomik kompleksitesi SYNTAX skoru kullanılarak hesaplanmıştır. CABG grubunun ortalama SYNTAX skoru 29.1, PCI grubunun 28.4 idi. 5 yıllık takip sonucunda PCI yapılan hastalarda, MI, tekrarlayan revaskülarizasyon, ölüm, inme veya MI kombinasyonu CABG yapılan hastalara göre önemli derecede fazlaydı. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve stroke farklı değildi. Kardiyak ölüm PCI grubunda fazlaydı. Ana koroner arter hastalarının olduğu subgrupta toplam MACE oranları farklılık göstermezken, üç damar hastalığı ve diyabetik hastaların olduğu subgrupta CABG yapılanlarda MACE düşük bulunmuştur.

5 yıl takip sonunda MACCE oranları düşük SYNTAX grubuna sahip hastalarda farklı değilken, orta ve yüksek SYNTAX skoruna sahip hastalarda CABG grubunda anlamlı olarak daha azdı. 3 damar hastalığı sub grubunda da aynı durumla

karşılaştırırken, ana koroner arter hastalık subgrubunda düşük/orta SYNTAX grubunda farklılık yokken, yüksek SYNTAX grubunda CABG grubunda MACE azalmıştır.

Düşük SYNTAX skoru olan hastalarda, klinik sonuçlarında her iki grup açısından fark yokken, orta SYNTAX (23-32) skoru olanlarda mortalite hariç, MI ve tekrarlayan revaskülarizasyon CABG kolunda anlamlı olarak azalmış, yüksek SYNTAX skoru olan grupta stroke hariç tüm klinik sonuçlarında CABG kolunda anlamlı azalma saptanmıştır.

SYNTAX çalışması kompleks lezyonlarda CABG ve PCI'yi karşılaştıran ilk randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışma göstermiştir ki kompleks lezyonları olan damar hastalarında cerrahi hala standart tedavidir. Daha az kompleks lezyonlarda (Düşük veya orta SYNTAX skoru hesaplanan ana koroner lezyonlarında, düşük SYNTAX skoru alan 3 damar hastalarında) cerrahiye alternatif tedavi olarak PCI güvenilirdir. (275)

BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diyabetes)

çalışması, stabil koroner arter hastası olan ve yoğun medikal tedavi alan hastalarla, yoğun medikal tedaviye ek olarak revaskülarize edilen hastaları karşılaştırmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölüm, miyokart enfarktüsü ve stroke oranı, medikal tedaviye ek olarak CABG yapılan hastalarda önemli oranda azalmışken, PCI kolunda azalma olmamıştır.

Çalışma grubu 1 Ocak 2001 ile 31 Mart 2005 arasındaki tip 2 DM ve miyokardiyal iskemi kanıtı olan hastalardan seçilmiştir. 2368 hastadan, 818 hasta dışlanmış (anjyografiye uygun olmayan, daha önce revaskülarize edilen, KAG'ye uygun olmayan hastalar) ve 1550 hastanın SYNTAX skoru analiz edilmiştir. 1219 hasta düşük SYNTAX skoru(<22), 331 hasta orta/yüksek SYNTAX skoru (≥ 22) değeri almıştır. CABG kolunda, SYNTAX skoru yüksek olan hasta sayısı daha fazla olarak görülmüştür. 577 hasta CABG, 973 hasta PCI koluna ayrılmıştır. CABG koluna ayrılan hastalardan 286 tanesi medikal tedavi edilmiş, 291 tanesine medikal tedaviye ek olarak hızlı revaskülarizasyon tedavisi uygulanmış, PCI koluna ayrılan hastalardan 486 tanesi medikal tedavi edilmiş, 487 tanesine medikal tedaviye ek olarak hızlı revaskülarizasyon uygulanmıştır. Primer sonuçlar noktası majör kardiyovasküler olay, tüm nedenlere bağlı ölüm, MI ve stroke, sekonder sonuçlar noktası tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyak ölüm ve MI olarak belirlenmiştir. 5 yıllık takip sonucunda 166 hasta ex olmuş,

150 hasta en az bir kere MI geçirmiş, 38 hasta en az bir kere stroke geçirmiştir. 5 yıl sonunda stroke hariç diğer MACE SYNTAX skoru orta/yüksek grupta görülmüştür. CABG kolunda 5 yıllık takip sonunda SYNTAX skoru düşük olan hastalarda medikal tedavi ve revaskülarize edilen hastalarda MACE açısından önemli fark saptanmazken, orta/yüksek SYNTAX skoru alan hastalarda revaskülarize edilen hastalarda medikal tedavi alan gruba göre anlamlı MACE düşüşü izlenmiştir. PCI kolunda SYNTAX skoru düşük veya orta/yüksek de olsa medikal ve revaskülarize edilen hastalarda MACE yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

BARI-2D Çalışması, SYNTAX skorunun koroner arter ciddiyetini ve yaygınlığını değerlendirmede önemli bir ölçüm olduğunu ve diyabetik koroner arter hastalarında uzun dönem klinik sonuçları tahmin ettirebileceğini onaylamıştır. Bu çalışmanın sonucu direkt CABG ve PCI 'yı karşılaştıran SYNTAX ve FREEDOM gibi randomize çalışmalarla da uyumludur. (276)

2018 Avrupa Kardiyoloji Derneği ESC/EACTS Miyokart Revaskularizasyon Kılavuzunda; sol ana koroner arter darlıklarında PKG endikasyonları: SYNTAX skoru ≤ 22 ise sınıf I, SYNTAX skoru 23-32 ise sınıf IIa, SYNTAX skoru ≥ 33 ise PKG yapılmamalıdır. DM olmaksızın üç damar hastalığı olanlarda PKG endikasyonları: SYNTAX skoru ≤ 22 ise sınıf I, SYNTAX skoru > 22 ise PKG önerilmemektedir. Diyabetik olup üç damar hastalığı olanlarda; SYNTAX skoru ≤ 22 ise sınıf IIb, SYNTAX skoru > 22 ise PKG önerilmemektedir. (277)

2.3 SYNTAX SKORU

Ateroskleroz nedeniyle oluşan KAH ciddiyetini belirlemede altın standart yöntem koroner anjiyografidir. Koroner anjiyografi hem tanı hem de tedavi yöntemidir. Bu nedenle anjiyografi görüntülerine dayalı bazı skorelama sistemleri geliştirilmiştir. SYNTAX skoru koroner arter hastalığının anatomik ciddiyetini derecelendirmede kullanılan skorelama sistemlerinden biridir. (278)

Hangi hastaya PKG (perkütan koroner girişim), hangi hastaya by-pass greft operasyonu yapılacağına karar vermede kullanılır. Koroner arter hastalığı olup revaskülarizasyon yapılan hastalarda işlem sonrası kısa ve uzun dönem sonuçların tahmininde kullanılır. (279) Syntax 1 ve Syntax 2 olmak üzere 2 çeşittir.

SYNTAX 1 skoru bir bilgisayar programı aracılığı ile ardışık bir dizi soru ile hesaplanır. 12 temel soruyu içerir. Koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemede anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyon bölgesi gibi özellikler kullanılarak hazırlanan SYNTAX skarlama sistemi, klinisyene önemli bilgiler vermektedir. (280)

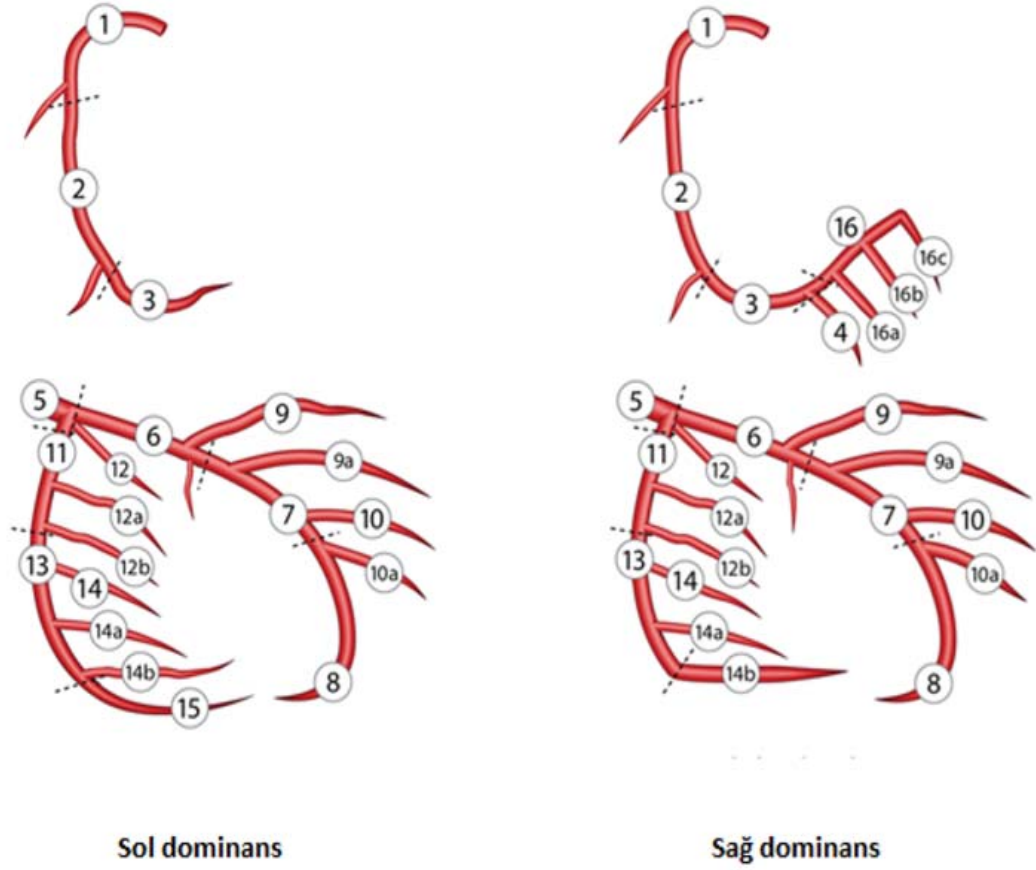
SYNTAX 1 skorunun CABG ile değil PKG ile tedavi edilen hastalarda başlıca istenmeyen kardiyak ve serebrovasküler olayların, MACE (Majör advers kardiyak olay) bağımsız bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır. Bu skarlama sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arterde (LMCA) anlamlı lezyonu olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla planlanan ‘Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) isimli çalışma için hazırlanmıştır. (281)

SYNTAX 1 skoru lezyon temellidir. Her lezyon için ayrı skor hesaplanır. Yapılan çalışmada, %50’nin üzerindeki darlıklar değerlendirmeye alınmıştır. Darlığın total olup olmadığı, darlığın seviyesi, boyutu, kollateral akım varlığı, bifurkasyon, trifurkasyon lezyonu olma durumu, şiddetli kıvrımlı damarlar, ağır kalsifikasyon gibi kriterler değerlendirilmiştir. Her lezyondan ayrı ayrı edinilmiş toplam puan SYNTAX 1 skoru olarak hesaplanır. (282)

SYNTAX 1 skoru çeşitli değerlendirme ölçütleri temel alınarak geliştirilmiştir;

1. “Arterial Revascularization Therapies Study” (ARTS) çalışması için düzenlenen AHA koroner damar segment sınıflama sistemi
2. Leaman skoru
3. ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi
4. Tam tıkanıklık sınıflama sistemi
5. Bifurkasyon lezyonları için Duke ve ICPS sınıflama sistemi
6. Uzman görüşleri

Koroner damar segmentlerinin tanımlanması: AHA (American Heart Association) tarafından belirlenen (283) ve ARTS I ile ARTS II çalışmaları için yeniden düzenlenen şekliyle koroner damar segmentleri tanımlanmıştır. (284)



Şekil 6: Amerikan Kalp Derneği'nin koroner arteriyel ağaç sınıflandırması

1-RCA proksimal 2-RCA mid 3-RCA distal 4-Posterior desending (RCA' dan) 5-Sol ana 6LAD proksimal 7-LAD mid 8-LAD distal 9-Diyagonal 1 9a-Ek diyagonal 1 10Diyagonal 2 10a-Ek diyagonal 2 11-CX proximal 12-İntermediate/Anterolateral 12a, 12b-Obtus marginalis 13-Distal CX 14, 14a, 14b -Sol posterolateral (CX' den) 15Posterior desending (CX' den) 16, 16a, 16b, 16c –Posterolateral (RCA' dan)

Sağ baskın bir sistemde; sol ventrikülün % 16' sını sağ koroner arter (RCA), % 56'sını sol ön inen arter (LAD) ve % 28' ini sirkümfleks arter (CX) beslemektedir. Sol baskın bir sistemde ise RCA, LV'ü beslemez, bu nedenle LV'ün % 66' sını LAD, % 33' ünü ise CX besler. (285)

Leaman skoru: Lümen çapındaki daralmanın ciddiyeti ve bu darlığın olduğu damar segmentinin sol ventriküle olan kan akımına katkısı gözönüne alınarak belirlenir. (285)

Tablo 8: Leaman skorlamasındaki segment ağırlık faktörleri

SEGMENT NO	SAĞ BASKIN SİSTEM	SOL BASKIN SİSTEM
1 RCA proksimal	1	0
2 RCA orta	1	0
3 RCA distal	1	0
4 Arka inen arter	1	-
16 RCA posterolateral dalı	0,5	-
16a RCA posterolateral dalı	0,5	-
16b RCA posterolateral dalı	0,5	-
16c RCA posterolateral dalı	0,5	-
5 Sol ana koroner arter	5	6
6 LAD proksimal	3,5	3,5
7 LAD orta	2,5	2,5
8 LAD apikal	1	1
9 Birinci diagonal	1	1
9a Birinci diagonal (yan dal)	1	1
10 İkinci diagonal	0,5	0,5
10a İkinci diagonal (yan dal)	0,5	0,5
11 Cx proksimal	1,5	2,5
12 Intermediate arter	1	1
12a Obtuse marginal dalı	1	1
12b Obtuse marginal dalı	1	1
13 Cx distal	0,5	1,5
14 Sol posterolateral	0,5	1
14a Sol posterolateral	0,5	1
14b Sol posterolateral	0,5	1
15 Arka inen arter	-	1

RCA: Sağ koroner arter, LAD: Sol ön inen koroner arter, Cx: Sirkumflex arter

Skorlamaya alınan lezyonlar tam tıkanmaya (%100 darlık) neden olan ve olmayanlar (%50-99 darlık) olarak ikiye ayrılır. Tam tıkalı lezyonların çarpım faktörü 5 iken tam tıkalı olmayanların 2'dir.

ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi: Bu lezyon sınıflama sistemi, uzunluk, egzantrisme, açılanma, kalsifikasyon, yan dal tutulumu, pıhtı varlığı ve darlığın ciddiyeti

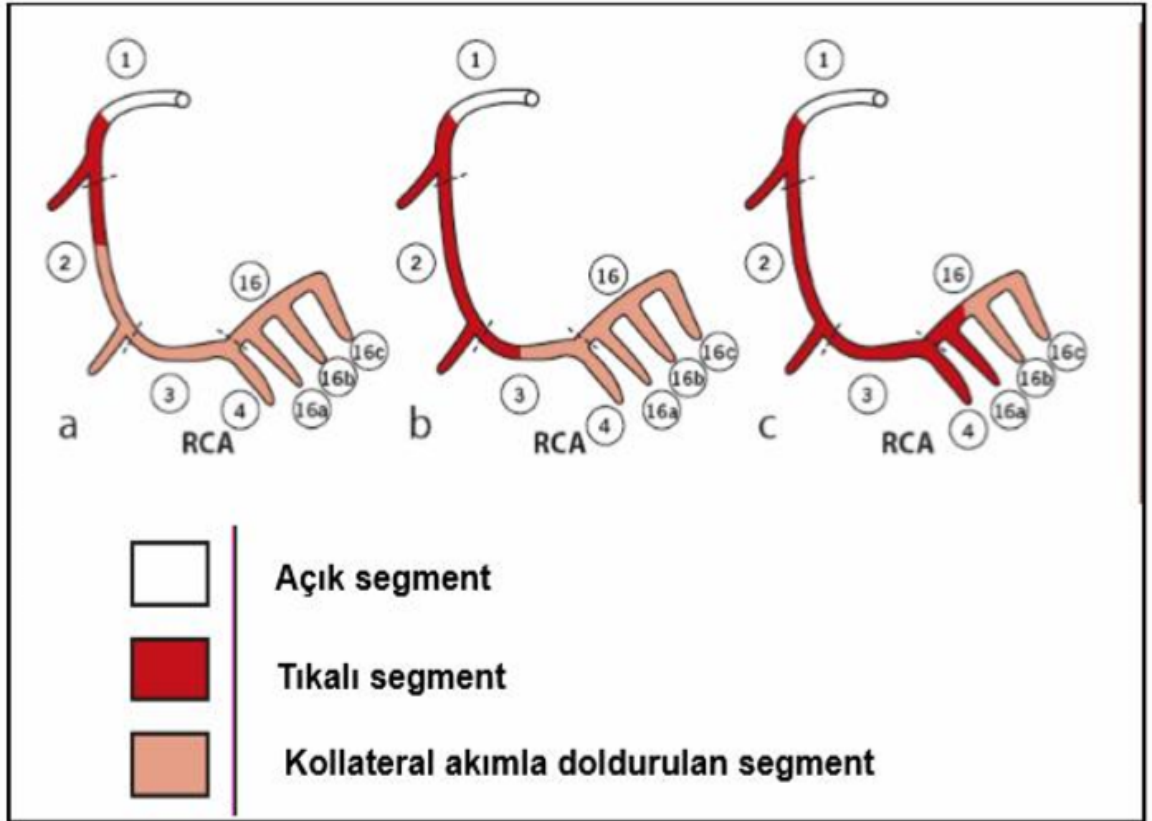
gibi parametreler kullanılarak oluşturulmuştur. (286) Lezyonlar ise Tip A (yüksek başarı ve düşük risk), Tip B (orta düzeyde başarı ve risk) ve Tip C (düşük başarı ve yüksek risk) olarak sınıflandırılmıştır. Bu bireysel parametrelerin çoğunluğu SYNTAX skorlama sistemine dahil edilmiştir .(Tablo 9)

Tablo 9: Syntax skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri

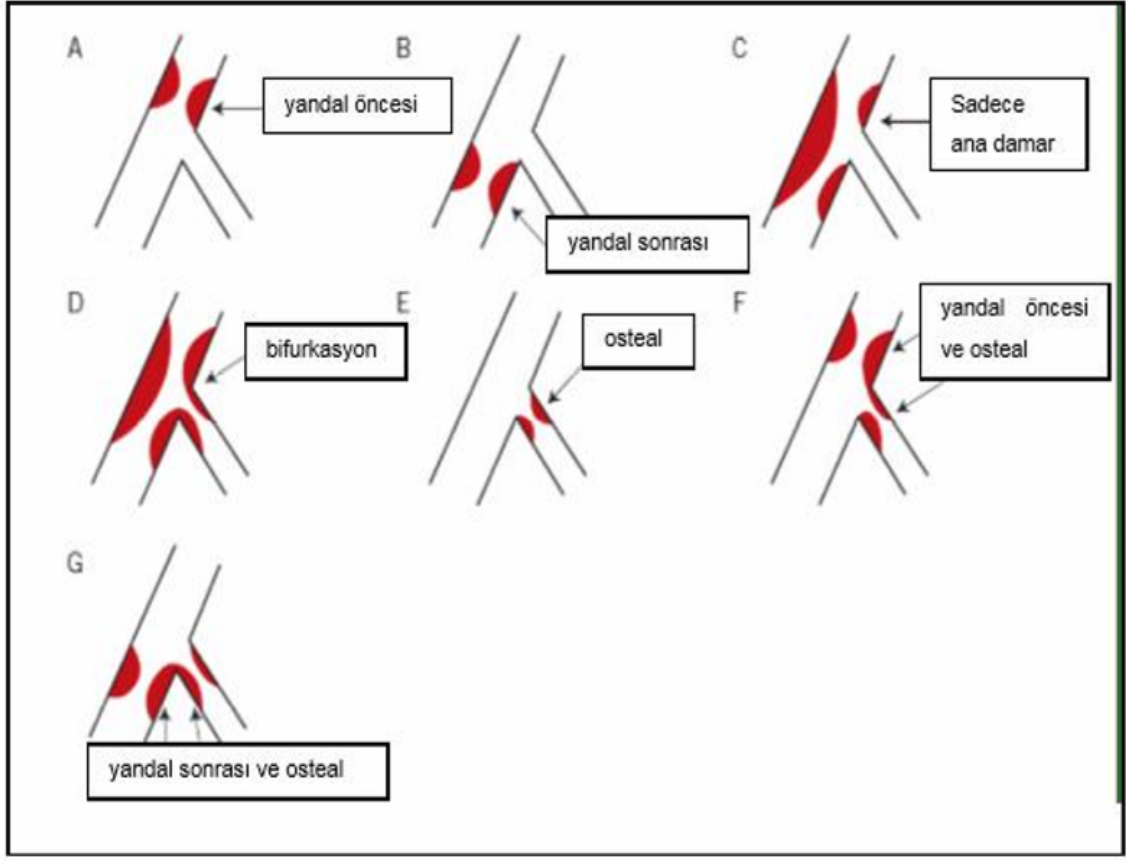
Özellikler	Skorlamaya katkısı
Çaptaki daralma	
- Tam tıkanma	x5
- Kritik lezyon (%50-%99)	x2
Tam tıkanma (Total oklüzyon)	
- Süre >3 ay veya bilinmiyor	+1
- Kör sonlanma	+1
- Köprüleşme	+1
- Tam Tıkanma sonrası görünen ilk segment	+1/görünmeyen her segment için
- Yan dal	+1
Trifurkasyon	
- 1 hastalıklı segment	+3
- 2 hastalıklı segment	+4
- 3 hastalıklı segment	+5
- 4 hastalıklı segment	+6
Bifurkasyon	
- Tip A, B, C	+1
- Tip D, E, F, G	+2
- Açılanma < 70	+1
Aorta osteal darlık	+1
Cıddı kıvrımlı damar yapısı	+2
Lezyon uzunluğu > 20 mm	+1
Cıddı kalsifikasyon	+2
Trombüs (pıhtı)	+1
Yaygın hastalık/küçük damarlar	+1/her segment için

Tam tıkanma sınıflama sistemi: Darlık distalinde ileri doğru akım gözlenmediğinde lezyon tam tıkanma olarak nitelendirilmektedir. (287) Bununla birlikte tıkanmanın olduğu bölgenin distalindeki segmentler köprüleşme, aynı taraflı veya karşı taraflı kollateral damarlar ile beslenebilir. Tam tıkanmayı tanımlayan; tıkanıklığın süresi (> 3 ay), kör sonlanma, tıkanıklık bölgesinde yan dal olması ve bu yan dalın genişliği, köprüleşme, kollaterallerin varlığı ve tıkanıklığın uzunluğu gibi parametreler SYNTAX 1 skorlamasında kullanılmaktadır.

Duke ve ICPS bifurkasyon sınıflama sistemi: Ana damar ve yan dalın (>1.5mm) birleşim noktasına bifurkasyon denmektedir. Sadece 5/6/11, 6/7/9, 7/8/10, 11/13/12a, 13/14/14a, 3/4/16 ve 13/14/15 numaralı segmentlerin oluşturduğu birleşim noktaları bifurkasyon olarak kabul edilmektedir. (288,289)



Şekil 7: Tıkalı Segment Uzunluğunun Heaplanması



Şekil 8: Duke bifurkasyon sınıflaması

Trifurkasyon sınıflama sistemi

Bir ana damar ve iki yan dalın (>1.5mm) oluşturduğu üç damarın birleşim yeri trifurkasyon olarak adlandırılmaktadır. Bir trifurkasyon lezyonunda bir, iki, üç ya da dört damarda da lezyon olabilir. Bu durumun en sık görüldüğü lezyon LMCA, LAD, CX ve intermedier arterler tarafından oluşturulur. Sadece 3/4/16/16a, 5/6/11/12, 11/12a/12b/13, 6/7/9/9a ve 7/8/10/10a numaralı segmentlerin oluşturduğu birleşim noktaları trifurkasyon olarak kabul edilmektedir.

Aorto-osteal lezyonlar

Eğer lezyon koroner damarın aorttan köken aldığı noktada ise aorto-osteal lezyon olarak adlandırılmaktadır. Normal şartlar altında sadece 1 ve 5. segmentlerde gözlenir. Ancak LMCA'nın olmadığı hastalarda 6 ve 11. segmentlerde de aorto-osteal lezyon bulunabilir.

Yaygın hastalık/küçük damarlar

Damar segmentinin distalinde hastalık bulunmasından bağımsız olarak, lezyonun distal kısmındaki segment uzunluğunun % 75'inden fazlası 2 mm' nin altında ise yaygın hastalık olarak kabul edilir. Bu durum cerrahi revaskülarizasyon tekniğini zorlaştırmaktadır.

Syntax skortlama algoritması: Syntax skoru, ardışık ve interaktif bir dizi sorudan oluşan bilgisayar programı vasıtasıyla hesaplanmaktadır. Bu algoritma on iki temel sorudan oluşmaktadır.

Skortlama sistemindeki sorular esas olarak iki gruptan oluşmaktadır;

- İlk üç soru; baskın damar sistemini, toplam lezyon sayısını ve lezyon başına düşen toplam segment sayısını tanımlamaktadır.
- Son dokuz soru ise lezyon niteliklerini sorgulamaktadır ve her lezyon için bu sorular tekrarlanmaktadır.

- 1) Baskın damar sistemi (dominans)**
- 2) Lezyon sayısı**
- 3) Lezyon başına düşen segment sayısı**
- 4) Tam tıkanma**
 - Etkilenen segment sayısı
 - Süre (> 3 ay veya bilinmiyor)
 - Kör sonlanma
 - Köprüleşme
 - Tam tıkanma sonrası görünen ilk segment (anterograd veya retrograd)
 - Yan dal tutulumunun varlığı
- 5) Trifurkasyon**
 - Hasta segment sayısı
- 6) Bifurkasyon**
 - Tipi
 - Ana damar ve yan dal arasındaki açılanma < 70
- 7) Aorta osteal darlık**
- 8) Ciddi kıvrımlı damar yapısı**
- 9) Lezyon uzunluğu > 20 mm**
- 10) Ciddi kalsifikasyon**
- 11) Trombüs (pıhtı) varlığı**
- 12) Yaygın hastalık/küçük damarlar**
 - Etkilenen segment sayısı

Tablo 10: Syntax Skortlama Algoritması

SYNTAX 1 skortlama sisteminde her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve toplam SYNTAX skoru tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilir. Syntax skoru 0-22 düşük, 23-32 orta, 33 ve üzeri yüksek olarak kabul edilir. (290) Buna göre özellikle diyabetik, sol ana koroner hastalığı ya da çoklu damar hastalığı olan hasta grubu perkutan koroner girişim veya koroner arter baypas greft operasyonu açısından değerlendirilir. Yüksek SYNTAX skoru mortalite ve morbidite artışının bir öngördürücüsüdür. (291)

SYNTAX 2: Anatomik ve klinik özellikleri (yaş, kreatin, EF, cinsiyet, KOAH ve periferik vasküler hastalık) birleştirir. CABG veya PCI kararı vermede standart skora göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Bu skortlama hastanın PKG veya KABG'ye gitmesi durumunda 4 yıllık tahmini mortaliteyi vermektedir.

Rezidü SYNTAX skoru: Hastanın yapılan koroner anjiyografisi sonrasında varsa revasklize edilen darlığın yok sayılarak tekrar hesaplanması ile saptanır.

2.4 UZUN DÖNEM RİSK VE PROGNOZ

NSTEMI hastalarında yaş, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı ciddiyeti, revaskülarizasyon durumu, non-invazif testlerde rezidüel iskemi varlığı, non-kardiyak komorbiditeler (ileri yaş>75, diyabet, morbid obezite, eşlik eden periferik ve serebravasler hastalık, nceki MI) uzun dönem risk ile ilişkilidir. (55)

Koroner arter hastalığı kronik bir durumdur ve sonrasında yeni olay gelişme ve erken ölüm riski yüksektir. NSTEMI-AKS hastalarında 1 yılda lm, MI, tekrarlayan AKS sıklığı>%10 ve taburculuk sonrası mortalite oranları çok daha yüksektir. Erken dönemde bunlardan koroner plak rüptürü ve bununla ilişkili tromboz sorumluyken ilerleyen dönemlerde koroner veya sistemik aterosklerozun ilerlemesi sorumludur. (292,293)

Hastane içi mortalite STEMI hastalarında NSTEMI hastalarına göre daha yüksektir (sırası ile %7-%5), 6.aydaki ölüm hızları (sırası ile %12-%13) her iki durumda da çok benzerdir. (284,295) Hastaneye ulaşılabilen hastalarda yapılan uzun süreli takiplerde 4.yılda NSTEMI tanılı hastaların ölüm oranlarının STEMI tanılı hastalara göre 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. (296) Orta ve uzun vadedeki bu fark hasta profillerindeki fark nedeniyle olabilir. NSTEMI hastaları daha yaşlıdır ve

özellikle diyabetes mellitus ve böbrek yetersizliği olmak üzere, eşlik eden daha fazla hastalığa sahiptirler. Bu fark aynı zamanda inflamasyon gibi devamlı tetikleyici bir faktöre veya koroner arter hastalığının daha büyük tutulumlu olması dolayısıyla olabilir. (297,298)

AKS sonrasında sağlık durumundaki bozukluklara, bağımsızlığın azalması ve fiziksel fonksiyon kaybı da dahil olabilmektedir. Bu durum, prognoz ve yaşam kalitesini de etkilemektedir. Örneğin; anjina sebebiyle oluşan fiziksel fonksiyon kaybı ile MI sonrası ölüm oranları arasında bağımsız ilişki bulunmuştur. Kardiyak debiyi etkileyen ventriküler fonksiyondaki değişiklikler bu hastaların fonksiyonel aerobik kapasitesinin azalmasından sorumlu olabilir. Fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi için yaygın olarak egzersiz testi kullanılmaktadır. (299)

Kardiovasküler değerlendirmede, hastaların çalışma kapasitesini saptamak amacıyla çeşitli egzersiz testleri kullanılmaktadır. Bunlar master basamak testi, bisiklet ergometresi testi ve koşu bandı testidir. Yine kalp hastalarının fonksiyonel statüsü, egzersiz toleransı ve oksijen harcaması hakkında bilgi sağlayan bir test de 6 dakika yürüme testidir. Fiziksel kısıtlamalar uygun egzersiz stresine engel olduğunda, görüntülemeli farmakolojik stres testi önerilir. (300)

2.5 NSTEMI SONRASI UZUN DÖNEM TEDAVİ

Hastaneden taburculuk zamanı NSTEMI hastaları için ‘öğretilme zamanı’dır. Risk faktörü modifikasyonu anahtar rol oynar. Tüm hastalara yaşam tarzı değişikliklerinin (sigaranın bırakılması, düzenli fiziksel aktivite, kilo verilmesi ve sağlıklı beslenme dahil) tavsiye edilmelidir. Hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet teşhis edilmeli ve agresif olarak tedavi edilmelidir. (55)

Aterotrombotik sürecin farklı bileşenlerini hedef alan beş sınıf ilacın uzun dönem tedavideki faydaları kanıtlanmıştır. Beta blokerler anti-iskemik tedavi için uygundur ve MI’nü tetikleyen faktörleri azaltmada yardımcı olabilir. Kontrendikasyonları yoksa $SoVEF \leq 40$ olan hastalarda beta bloker tedavisi önerilir. (298-301)

ACE inhibitörleri ve statinler uzun dönem plak stabilizasyonu için tavsiye edilmektedir. $SoVEF \leq 40$ olan hastalarda veya kalp yetersizliği, hipertansiyon ya da

diyabeti olanlarda önerilir. ACE inhibitörlerinin tolere edilemediği hastalarda ARB alternatif olabilir. (302,303)

Statin tedavisinin lipid düşürücü etkilerinin dışında anti-inflamatuvar, antioksidan ve antirombotik etkileri de vardır. Statinlerin maksimum tolere edilebilir dozlara rağmen LDL kolesterolünün daha fazla düşürülmesi için statin dışı bir ilaç (ezetimib, pcsk9 inh.) kullanılması düşünülmelidir. (55)

İkili antiplatelet tedavi 12 ay boyunca tavsiye edilmektedir ve sonrasında aspirinle hayat boyu devam edilmektedir. Böylece plak rüptürü olduğunda oluşabilecek herhangi bir trombozun ciddiyeti engellenir veya azaltılır. (304)

Aldesteron reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmada (EPHESUS) kardiyovasküler ölüm ve kardiyovasküler olaylarla hastaneye yatışta belirgin azalma sağlanmıştır. SoVEF $\leq$ 40 olan ve hiperkalemi olmayan ve yeterli doz ACE inh. kullanan ve kalp yetmezliği veya diyabeti bulunan hastalara verilebilir. (305)

Antianjinaller (nitratlar, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, ranolazin, trimetazidin gibi) semptom düzelmesi için kullanılmalıdır. Bütün hastalara miyokardiyal iskeminin kötüleştiğini düşündüren semptomlar hakkında açık ve net bilgi verilmelidir. Hastalara ek olarak dilaltı veya sprey şeklinde nitrogliserin verilmeli ve nasıl kullanıldığı öğretilmelidir.

Tansiyon kontrol altına alınmalı, sistolik kan basıncı <140 mm Hg, diyastolik kan basıncı <90 mm Hg (diyabetik hastalarda <85mmhg) olmalıdır. (306) Diyabetik hastalarda HbA1c değeri <7 hedeflenmelidir. (307)

Akut olaydan sonra 40 günden fazla ideal medikal tedaviye rağmen ağır SoV işlev bozukluğu olan ve revaskülarizasyon seçeneğinin olmadığı semptomatik hastalarda QRS süresine göre CRT-D (Kardiyak resenkrizasyon terapisi) veya ICD (implante kardiyak defibrilatör) düşünülmelidir. Revaskülerize edilebilen hastalarda ise sol ventrikül yeniden biçimlenme açısından hastaya 6 ay zaman tanınmalıdır. (308)

Kardiyak rehabilitasyon total ve kardiyovasküler mortalityi azaltmaktadır. Sıklıkla MI geçirmiş, revaskülarizasyon uygulanmış hastalara önerilse de tüm koroner arter hastalarında düşünülmelidir. Yıllık influenza aşısı KAH hastalarında ve özellikle yaşlılarda önerilmektedir. (308,309)

Sekonder koruma amaçlı folik asit, E vitamini, C vitamini ve beta karoten kullanımının faydası bulunamamıştır. Homosistein düzeylerini düşürmesine rağmen,

MI'ı takiben folik asit ve vitamin B12 kombinasyonunun rekürren kardiyovasküler olay, stroke, mortalite ve kanser tanısında azalma sağlamadığı gösterilmiştir. (310,311)

Östrojen artı progestin, veya tek başına östrojen ile hormon tedavisi, NSTE-AKS sonrası postmenopozal kadınlara koroner olaylar için sekonder korunma amaçlı yeni ilaç olarak verilmemelidir. (312)

Ağrı kesici kullanımında da dikkatli olmak gerekir. Asetaminofen, nonasetil salisilatlar, tramadol, ufak dozlarda narkotikler, veya nonselektif NSAİD (Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar) 'ler ile tedavi kabul edilebilir düzeyde ağrı hafifletme sağlıyorsa, artan düzeyde rölatif siklooksijenaz selektivitesi olan NSAİD'ler, kronik muskuloskeletal rahatsızlığı bulunan NSTE-AKS hastalarına verilmemelidir. (313)

2.6 Akut Koroner Sendromda Hematolojik Parametrelerin Rolü

Koroner arter hastalığı tüm dünyada en çok ölüme yol açan ateroskleroz sonucu oluşan bir hastalıktır. Ateroskleroz lipid bağımlı immün inflamatuvar bir hastalıktır. (13) İnflamasyon koroner arter hastalığına sebep olan sistemik faktörlerden birisidir.

Dutta ve arkadaşları (314) tarafından yapılan çalışmalar miyokart enfarktüsünün artmış myeloid aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Miyokart enfarktüsü indüklendiğinde sempatik sinir sistemi aktive olur. Kemik iliğinden hematopoetik stem cell (HSPCs) salınır ve bu durum aterosklerotik plaktaki sistemik stimülasyona neden olur.

İnflamasyonun ana sebepleri diyabetes mellitus, hiperlipidemi, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonudur. (315) Düşük dereceli kronik inflamasyon aterosklerotik plağın gelişiminde rol oynar, trombüs formasyonu ile plak instabilitesinin gelişimine yol açar. Bu nedenle İnflamasyon klinik kullanımda yeni inflamatuvar biyomarkerların kullanımına yol açmıştır.

Hematolojik indekslerin avantajları; ucuz ve günlük klinik pratikte kolay ulaşılabilir olmalarıdır. Koroner arter hastalığı, akut ve kronik kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, kardiyak aritmiler, pulmoner hipertansiyon gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta diagnostik ve prognostik değer sağlarlar. (316)

2.6.1 Beyaz kan hücrelerinin sayısı (BK)

Lökositler AKS patofizyolojisinde anahtar rol oynarlar. İnflamasyonu mediate

eder, endotelial hücelere proteolitik ve oksidatif zarar verir, mikro damarları tıkar, hiperkoagubilityi indükler.

Lökositler kırmızı kan hücelerinden ve trombositlerden daha büyük oldukları için AMİ'li hastalarda nekrotik hasarı takiben mikrovasküler hasarlı alana göçüp burada minik damarları tıkayarak iskemiye tetikleyip infarkt bölgesini büyütürler. (317)

Monositler, lenfositler, eozinofiller ve nötrofiller gibi değişik inflamatuvar hücre tiplerinin KAH'da rol oynadığı gösterilmiştir. (318,319)

Endotelial yaralanmadan sonra, endotel hücelerini geçip, tunica intimaya ulaşır ve aktive olurlar. Monositler lipitleri fagosit eder ve metalloproteinaz enzimler (kollojenaz, elastaz) sekrete eden makrofajlara dönüşür. (320) Proteazları sekrete eden veya indükleyen nötrofiller ve mast hüceleri plak içinde toplanır. (321) Zamanla inflamatuvar hücre miktarının artması, adventisya ve intimada yeni damar oluşumuna neden olur. (322) Böylece aterosklerotik plak daha hassas hale gelir ve kardiyovasküler olaylar ortaya çıkar.

Birçok çalışmada lökositozun kardiyovasküler mortalite oranını artırdığı gözlenmiş olup, ayrıca lökositozun klinik sonuçları değerlendirmede prognostik önemi olduğu ortaya çıkmıştır. (323-325)

Sabatine ve arkadaşlarının çalışmasında AKS hastalarında beyaz küre yüksekliğinin ilk 30 gün ve 6 aylık takipte mortalite için bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir. (319) Cannon ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada ise BK değerinin 10.000 'in üstünde olmasının AMI ve UA hastalarında mortaliteyi artırdığı ortaya çıkmıştır. (326)

Anjiyografik olarak dökümente edilmiş koroner arter stenozu olan hastalarda yapılmış bir çalışmada, hem bazal lökosit hem de bazal nötrofil sayısı ile koroner stenozun sayısı, derecesi, ciddiyeti ve yaşam süresi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. (327)

2.6.2 Nötrofil /Lenfosit Oranı (NLO)

AKS'da prognostik ve diagnostik bilgi verme açısından en iyi değerlendirilmiş hematolojik parametrelerden birisidir. Nötrofiller plak rüptürünün başlamasında doğrudan rol oynamaktadır. (316)

PMN 'ler kulprit lezyonun kenarında NETs(neutrofil extracellular traps) salgırlar. NETs oldukça kuvvetli proinflamatuvar ve protrombotiktir. Lökositleri

yakalar ve tromboz oluşturur. NETs infarkt boyutuyla pozitif, ST segment rezolüsyonula negatif ilişki gösterir. (328) Aksine B2 ve yardımcı T lenfositler inflamasyonu sınırlarlar. AKS ve kalp yetmezliği olan hastalardaki düşük lenfosit sayısı aterosklerozun ilerlemesi ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. (329,330) NLO yüksekliği artmış inflamasyon ve yetersiz immün cevap ile ilişkilidir.

Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde anjiyografi yapılan veya kardiyak revaskülarizasyon yapılan hastalarda kardiyovasküler olaylar ve ve tüm nedenlere bağlı mortalitede NLO'nun bir prediktör olduğu görülmüştür. (331) Tamhane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PCI yapılan hastalarda hastane içi ve 6 aylık mortalitede NLO'nun bir prediktör olduğu ve yüksek NLO değerlerinin diyabet ve kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (332) NLO klinisyenlere STEMI hastalarındaki stent trombozu ve mortalite oranları hakkında da bilgi verir. (333)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda NLO değerinin, STEMI (333,334) ve NSTEMI (335) hastalarında kısa ve uzun dönem mortalitede prediktif değeri olduğu da yayınlanmıştır.

2014 yılında Soylu ve arkadaşları (336) tarafından 317 hastayı kapsayan 'NSTEMI'li hastalarda nötrofil/lenfosit oranının kompleks koroner lezyon ve mortalite tahmini' adlı çalışmada NLO yüksekliğinin GRACE ve SYNTAX skorlarıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Hastalar NLO değerine göre 3 gruba ayrılmıştır. ($NLO < 2.6$, $NLO = 2.6-4.5$, $NLO > 4.5$) $NLO > 4.5$ olan grupta hastalar daha yaşlı, yüksek serum glukozu, düşük hemoglobin, düşük ejeksiyon fraksiyonu, yüksek kalp hızı, ileri KILLIP sınıflaması, yüksek troponin ve kreatin seviyelerine sahipti. SYNTAX ve GRACE skorları da NLO ile uyumluydu. Yüksek NLO grubunda hastane içi mortalite de yüksekti. Çoklu değişken analizde BK'nin mortalite için bağımsız bir prediktör olduğu görüldü. Diğer bağımsız değerler yaş, Killip sınıflaması ve Troponin I'ydı.

Üstelik $NLO = 4,5$ değerinin, $GRACE = 140$ değeri ile kıyaslandığında prognoz açısından daha yüksek spesifiteye sahip olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışma düşük GRACE değerine sahip olan yetersiz değerlendirilen hastalar için yardımcı olabilir.

2.6.3 Eritrosit Dağılım Genişliği (EDG)

EDG, kırmızı kan hücrelerinin volümündeki varyasyonları ölçer. Yüksek EDG anizositoz olarak bilinir. Bu duruma hastalardaki B12, demir ve folat eksikliği yol açar.

Patel ve arkadaşları, EDG değeri 14%'ün üstünde olmasının azalmış kırmızı kan hücre deformabilitesi ve mikrosirkülasyondaki bozulmuş kan akımı ile yüksek ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu durum yüksek EDG değerinin dokuya oksijen sunumunu azaltarak, olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkisini açıklar. (337) Birçok çalışma yüksek EDG oranının periferik arter hastalığı (338), kronik obstruktif akciğer hastalığı (339), renal yetmezlik (340), sepsis ve septik şok (341), stroke (342), serebral aterosklerozla (343) ilişkili olduğunu kanıtlar.

Tonelli ve arkadaşları, yüksek EDG oranının daha önce MI geçirmiş (kalp yetmezliği olmayan) hastalarda ölüm ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkisi olduğunu açıklamıştır. (344) Üstelik EDG değeri ile troponinin kombine edilmesi AKS tanısında teşhisin sensitivitesini %99'a yükseltir. (345)

2.6.4 Trombosit İndeksleri: TLO, TDG ve OTH

Plateletler endotel düzenlenmesi ve aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Kardiyovasküler mortalite platelet sayısı ve onların agregasyon yeteneğiyle yakından ilişkilidir. Plateletler AKS patofizyolojisinden anahtar rol oynarlar. Koroner trombüs, plateletlerin fibrinle kombine formudur. (13)

CADILLAC çalışması platelet sayısının, stent trombozu ve restenoz insidansı ile ilişkili olduğunu, elde edilen platelet fonksiyonunun lokal olduğu kadar genel inflamatuvar cevabı ve aspirin rezistansını etkilediğini göstermiştir. (346) OTH ve EDG, platelet aktivasyonu sırasında yükselen önemli ve basit elde edilen markerlardır. (347)

Bu indeksler tromboembolik hastalıkları değerlendirmeye yardımcıdır.

2.6.4.1 Trombosit /Lenfosit oranı (TLO)

Sistemik inflamatuvar cevabı değerlendirmek için kullanışlı bir parametredir. NSTEMI hastalarında mortalite ile ilişkilidir. (348) Sun ve arkadaşlarının yaptığı 5886 STEMI hastasını kapsayan TLO oranının rekürren miyokart enfarktüsü, stroke, kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. (349) Üstelik TLO, PCI sonrası no-reflow sendromu gelişebilecek yüksek riskli hastaları belirlemede ve perkutan koroner girişimin uzun dönem sonuçları hakkında fikir vermede klinisyene yardımcı olabilir.

2.6.4.2 Trombosit Dağılım Genişliği (TDG)

TDG, platelet boyutunun çeşitliliğini gösterir. İmmatur platelet sayısının AKS de fazla miktarda olması, artmış kemik iliği aktivitesinin bir sonucudur. Yüksek TDG (>17%) AKS hastalarında koroner arter hastalığının ciddiyetini ve MI sonrası uzun dönem mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir. (350)

2.6.4.3 Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)

Koroner ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogeneğinde trombositler ve damar duvarı ile etkileşimleri büyük önem taşımaktadır. Dolaşımdaki trombositlerin artmış reaktivitesinin neden olduğu proaterojenik ya da trombojenik durum, iskemik kalp hastalığı ve komplikasyonlarının ana nedenlerinden biridir. (13) Akut miyokard infarktüsü ve ani kalp ölümleri daha çok sabah saatlerinde olmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda trombosit agregasyonunun günün sabah saatlerinde arttığı gösterilmiştir.

OTH, platelet boyutu ve reaktivitesi için yaygın olarak kullanılan bir markerdir. Stabil koroner arter hastalarında tromboz ve inflamasyon olmadığından dolayı OTH ideal bir marker değildir. STEMI tanısı için diagnostik bir rolü olmasa da, koroner girişimin başarı oranı ve trombolitik tedavi sonrası reperfüzyon oranının belirlenmesinde prediktif bir değeri olduğu görülmüştür. OTH, PCI yapılan STEMI hastalarında bozulmuş reperfüzyon ve 6 aylık mortaliteyi gösteren güçlü ve bağımsız bir prediktördür. (351)

Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi büyük ve yoğun değildirler. Aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler. (352) Trombositlerin büyüklük ve yoğunluğu trombosit yaşı arttıkça azalır. Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak ortalama trombosit hacmi de yükselir. Aterotromboz ve inflamasyon sırasında plateletlerin tüketimi, kemik iliğinden daha büyük, enzimatik olarak daha aktif ve protrombotik (tromboxane A₂, platelet faktör 4, alfa granül, p selektin ve platelet bağımlı faktör) immatüre plateletler üretilmesine neden olur ve bu yüzden antiplatelet tedaviye yanıtları kötüdür. (353) Daha büyük trombositlerin daha aktif olması nedeni ile trombosit hacmi, trombosit fonksiyonunu belirler. (354,355) Restenoz gelişen ve dual antiplatelet tedaviye kötü yanıt veren hastalarda OTH düzeyi yüksektir. (356)

2016 yılında Taşkesen ve arkadaşlarının (357) yaptığı 213 NSTEMI hastasını kapsayan retrospektif bir çalışmada artmış OTH değerinin, daha ciddi koroner lezyon, düşük platelet sayısı ve yüksek OTH/PLT oranıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu, NSTEMI’de inflamasyonun sonucu olarak artmış platelet tüketimini ve kemik iliğinden daha koagülan platelet üretimini açıklar. Bu çalışma yüksek OTH değerinin troponin değeriyle birleştirilerek kullanılmasının ciddi koroner lezyonları tespitinde yalnızca troponine göre çok daha duyarlı olduğunu da göstermiştir.

2.7 BK/OTH ORANI

BK sayımı, ST-segment elevasyonu olan (358) ya da olmayan (359) akut miyokard enfarktüsü tanısı olan hastalarda mortalitenin güçlü bağımsız bir öngördürücü parametresidir. AKS hastalarında normal BK aralığında bile daha yüksek BK düzeyleri daha kötü sonuçlar anlamındadır. BK sayısının akut koroner sendromda arttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir. (323-325)

BK platelet aktivasyonunu gösteren başka bir inflamatuvar markerdir. AKS hastalarında prognostik olduğu kanıtlanmıştır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsü (360), kararsız angina pectoris (361), iskemik kalp hastalığında (362) artmış olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda BK/OTH olarak adlandırılan BK ve OTH arasındaki ilişkide incelenmiştir. NSTEMI (363) ve STEMI (364) hastalarıyla yapılan çalışmalarda BK/OTH ve majör advers kardiyak olaylar ve uzun dönem mortalite arasındaki ilişki diğer hematolojik parametrelerden (OTH, EDH, TLO-NLO ve BK-OTH kominasyonları) daha güçlü görüldüğü için son zamanlarda daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. Üstelik BK/OTH klinisyene risk sınıflaması hakkında da bilgi verir. Yüksek BK/OTH değeri olan hastalar daha yoğun medikal tedavi almalı ve daha sıkı takip edilmelidir.

2017 yılında, Güneydoğu Asya’da, Adam ve arkadaşlar ı(365) tarafından yapılan ‘akut koroner sendromda kan parametrelerinin prognostik değeri ‘adlı toplamda 217 AKS (UA, STEMI, NSTEMI) hastasıyla yapılan çalışmada yükselmiş BK/OTH değerinin tüm kan parametreleri içinde MACE riskinde artış ve kısa dönem mortalite ile ilgili doğruluğu en yüksek marker olduğu gösterilmiştir. Hastalar grup A (BK/OTH<1) ve grup B(BK/OTH>1) olarak iki gruba ayrılmıştır. 29.5 gün takip edilmiş ve toplam 41

hasta kardiyovasküler olay nedeniyle ex olmuştur. İki grup arasında hipertansiyon, diyabet, ailesel koroner arter hastalığı ve MI açısından fark yoktu. Non-fatal MI, kardiyak aritmi ve hospitalizasyon oranları da benzerdi. Çok damar hastalığı, TIMI skoru ve mortalite insidansı grup B’de fazlaydı. Ayrıca grup B’de NSTEMI ve STEMI insidansı, grup A’da UA insidansı fazlaydı. Grup B daha geniş infarkt alanı ya da multidamar hastalığına sahipti. Daha ciddi kardiyak durum yüzünden bu grupta lökosit sayısı, troponin ve CK-MB daha yüksekti.

MACE negatif ve pozitif gruplar karşılaştırıldığında ise, MACE pozitif grupta BK, lenfosit ve platelet sayısı, BK/OTH ve TLO, NLO oranları yüksek bulunmuştur. Yüksek BK/OTH hepatik ve renal hasar ve disfonksiyonla da ilişki bulundu. Üstelik kısa dönem sonuç tahmininde CK-MB ve troponin gibi iki spesifik kardiyak enzimden çok daha sensitif bulunmuştur. Sensitif olmasının yanında kardiyak enzimler gibi elde edilmesi için birkaç saat geçmesi gerekmez, çok kısa sürede elde edilmesi de avantajdır. 2016 yılında, İran’da Deghani ve arkadaşları (363) tarafından yapılan bir çalışmada metabolik sendromu olan veya olmayan AKS hastalarında BK/OTH oranının prognostik bir faktör olup olmadığı araştırılmıştır. 331 NSTEMI hastasını kapsayan prospektif bir çalışmadır. Hastalar 2 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalar BK/OTH değerine göre ($BK/OTH < 720$ veya $BK/OTH \geq 720$ olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. $BK/OTH \geq 720$ olan grupta sigara içicisi daha fazla, açlık plazma glukozu daha yüksek, trigliserit, hemoglobin, platelet sayısı, BK sayısı daha fazla olarak görülmüştür. Yine bu gruptaki hastaların BMI daha yüksekti ve takipte MACE (koroner arter hastalığı, non-fatal MI, herhangi bir sebeple ölüm) insidansı önemli ölçüde fazla saptanmıştır. Fakat metabolik sendromu olmayan hastalarda bu artış gözlenmemiştir. BK sayısı ve platelet sayısı metabolik sendromlu hastalarda yüksek bulunmuş, OTH değeri ise metabolik sendromu olmayan hastalarda yükselme eğiliminde bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda BK/OTH değerinin yeni bir inflamatuvar marker olarak, metabolik sendrom eşlik eden NSTEMI hastalarında kardiyak olaylar açısından uzun dönem takipte MACE tahmininde önemli bir prediktör olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.

Tablo 11:Hematolojik indekslerle yapılan bazı çalışmaların özeti(313)

ÇALIŞMA TİPİ	ÇALIŞMA	HASTA BÜYÜKLÜĞÜ	ANA BULGULAR
BK			
Retrospektif	Gurm ve ark(2003)	4450 hasta(PKG)	PCI yapılan hastalarda yüksek BK oranının artmış uzun dönem mortalite ile ilişkisi
Prospektif	Chia ve ark.(2009)	363 hasta (STEMI)	Yüksek lökosit ve nötrofilin olumsuz kardiyak olaylarla ilişkisi
NLO			
Retrospektif	Chatterjee ve ark. (2011)	30.798 hasta (anjio yapılan)	Yüksek BK ve nötrofil sayısının PCI yapılan hastalarda önemli ventriküler aritmilerle ilişkisi
Prospektif	Yaylak ve ark (2016)	213 hasta (inferior MI)	NLO, PCI yapılan inf. MI hastalarında RVD için bağımsız bir risk faktörüdür.
EDG			
Prospektif	Işık ve ark. (2012)	135 hasta (STEMI)	EDG uzun dönem prognoz için önemli bir markerdir.
TLO			
Prospektif	Kurtul ve ark.(2014)	1016 hasta (AKS)	Yüksek TLO, yüksek SYNTAX skoru olan ve ani kardiyak arrest olan hastalar için bağımsız bir prediktördür.

Prospektif	Vakili ve ark. (2017)	215 hasta (STEMI)	TLO ve NLO, PCI ile tedavi edilen STEMI hastalarında no-reflow ile ilişkilidir.(Tablonun devamı bir sonraki sayfadadır.)
TDG			
Retrospektif	Çelik ve ark. (2015)	306 hasta (STEMI)	TDG ve OTH'nin bazal değerleri PCI yapılan STEMI hastalarında no-reflow ve hastane içi MACE'i ön görür.
Prospektif yaygınlığı	De Luca ve ark. (2010)	1882 hasta (KAG) 359 hasta (MIT)	TDG, koroner arter hastalığının ve IMT değeri ile uyumlu bulunmamış yaş,kilo,bel çevresi diyabet prevalansı ile ilişkisi bulunmuştur.
OTH			
Prospektif	Niu ve ark. (2015)	506 hasta (AKS)	Yüksek OTH değeri AKS hastalarında 6 aylık mortalite için bağımsız bir değerdir. Ayrıca OTH, GRACE modeline eklenerek prediktif değeri geliştirilmiştir.
Vaka-kontrol	Huczek ve ark. (2010)	36 STEMI vakası ve 72 kontrol grubu	Bazal platelet sayısı AKS hastalarında erken gelişen stent trombozu ve gelecekteki rezidü platelet aktivitesi ile koreledir.
Retrospektif	Wan ve ark (2014)	297 hasta	Diyabet, sigara kullanımı, hemoglobin ve OTH değeri SCF ile uyumlu bulunmuştur.

AKS: Akut Koroner Sendrom, MI: Miyokard İnfarktüsü, NSTEMI: Non-ST Eleve MI, STEMI: ST Eleve MI, BK:Beyaz Kan Hücresi, EDG:Eritrosit Dağılım Genişliği, OTH:Ortalama Trombosit Hacmi, TLO:Trombosit Lenfosit Oranı, TDG: Trombosit Dağılım Genişliği, EDG:Eritrosit Dağılım Genişliği, PCI: Perkütan Koroner Girişim, RVD: Sağ Ventrikül Disfonksiyonu, MACE: Major Advers Kardiyak Olay, GRACE: Akut Koroner Olayların Global Kaydı. SCF: Yavaş Koroner Akım KAG: Koroner Anjiyografi, IMT: İntima Media Kalınlığı, PKG: Perkütan Koroner Girişim



3. MATERYAL VE METOD

NSTEMI tanısı ile hastanemize Şubat 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran 719 hastanın demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri retrospektif olarak hastane elektronik veritabanından toplandı. Çalışma, hastane Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Komisyonu ve Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi onayı alınarak ve Helsinki deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi. NSTEMI tanısı, ESC ST-segment elevasyonsuz akut koroner sendrom kılavuzuna göre tanımlandı (3). Koroner revaskülarizasyon (bypass cerrahisi veya perkütan girişim) öyküsü, ciddi karaciğer hastalığı, malignite, kan transfüzyonu öyküsü, hematolojik hastalık, akut ya da kronik infeksiyon, otoimmün hastalık saptanan ve immünsupresif tedavi alan 430 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak koroner anjiyografi uygulanan 289 hasta çalışma grubunu oluşturdu.

Hastalar median BK/OTH oranına göre iki gruba ayrıldı (≥ 970 veya < 970). Başvuruda alınan venöz kan örnekleri 60 dakika içinde test edildi. Tam kan sayımı için otomasyonlu kan hücre sayıcısı kullanıldı (MIND-RAY BC-6800, ÇİN). Biyokimya parametreleri (ARCHITECT PLUS CI-4100, ABD) kullanılarak ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) başvuru sırasında yapılan ekokardiyografi ile değerlendirildi. GRACE Risk skoru (yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin düzeyi, Killip sınıfı, kardiyak arrest, ST segment deviasyonu, artmış kardiyak belirteçler) hesaplanarak üç risk grubuna ait hastalar belirlendi (< 109 , $109-140$, > 140) (364). KAH yaygınlığı ve ciddiyeti iki tecrübeli kardiyolog tarafından hesaplanan SYNTAX skoru ile değerlendirildi (365). Takip süresi median 311 gün olurken, doğrudan hastane başvuruları veya hastanın kendisi ya da ailesi ile yapılan telefon görüşmeleri yoluyla değerlendirildi. Majör advers kardiyak olay (MACE); mortalite, MI, iskemiye bağlı revaskülarizasyon ve hastane yatışı gerektiren kalp yetersizliği olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. İki yönlü p değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik değişkenler sıklık (yüzde) olarak belirtildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SD olarak verildi (normal dağılım için Shapiro-Wilk testi kullanıldı). Normal dağılım göstermeyen kantitatif veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik

değişkenler Ki-kare veya Fischer exact testi, sürekli değişkenler için grup ortalamaları bağımsız örnekler t testi ile karşılaştırıldı. SYNTAX skoru belirteçlerini tespit etmek için, genel lineer model kullanılarak tek değişken analizi yapıldı. P değeri <0.15 saptanan değişkenler çok değişkenli regresyon model analizine dahil edildi. Çok değişkenli modelde p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi. Kümülatif MACE insidansına göre, tüm hasta grubu ve sonrasında SYNTAX Skoruna göre hastalar ayrılarak (<22 veya ≥ 22), Kaplan-Meier metoduyla survi analizi yapıldı ve log-rank testi ile karşılaştırıldı. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş Hazards Oranları Cox regresyon modelleriyle hesaplandı. Tek değişkenli modellerde p değeri <0.20 olan değişkenler olası etkileyici unsur (cofounder) olarak değerlendirildi. P değeri <0.05 olan faktörler final modelde bırakıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya NSTEMI tanısı almış ve koroner anjiyografi uygulanan ardışık 289 hasta (ort yaş 56.4 ± 11.8 yıl, % 68.5 erkek) dahil edildi. Çalışılan hastalarda, BK/OTH oranına göre (<970 veya ≥ 970) temel değişkenler, tedavi stratejileri ve klinik sonuçlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

BK/OTH oranı yüksek hastaların daha genç olduğu ($p=0.01$) ve bu hasta grubunda ACEI/ARB ilaç kullanımının ($p=0.04$) yüksek, başvuru sistolik kan basıncının ($p=0.03$), eGFR değerinin ($p=0.02$) düşük ve Troponin I düzeylerinin ($p<0.001$) artmış olduğu görüldü. İki grup arasında kardiyovasküler risk faktörleri ve diğer başvuru bulguları benzer bulundu. Laboratuvar değerleri incelendiğinde, lipid parametreleri, serum glukoz ve kreatinin değerleri bakımından yüksek ve düşük BK/OTH oranı olan hastalarda anlamlı fark saptanmadı.

Hematolojik parametreler değerlendirildiğinde, yüksek BK/OTH oranı olan grupta, beyaz küre sayısı ($p<0.001$), nötrofil ($p<0.001$), lenfosit ($p<0.001$), hemoglobin ($p=0.02$), kırmızı küre sayısı ($p<0.001$), trombosit sayısı ($p<0.001$) ve ortalama trombosit hacminin ($p<0.001$) artmış olduğu görüldü. GRACE skoruna göre belirlenen üç risk grubu (<109 , $109-140$ ve >140), iki grupta benzer sıklıkta saptandı. Anjiyografik bulgular incelendiğinde; çok damar hastalığı ve SYNTAX skoru >22 olan hasta yüzdesi, her iki grupta da anlamlı farklılık göstermezken, koroner revaskülarizasyonun (bypass cerrahisi veya perkütan girişim) iki gruba da benzer oranda uygulandığı görüldü (Tablo 12).

Hastane içi ilaç tedavisi bakımından iki grup arasında farklılık saptanmadı. Hastane içi yatış süresi ve hastane içi takipte MACE, ölüm, MI ve akut kalp yetersizliği gelişme riski iki grupta benzer bulundu. Sadece majör kanama yüksek BK/OTH oranı olan hastalarda daha sık görüldü ($p=0.04$) (Tablo 12).

Troponin I değerleri çoklu değişken lineer regresyon analizinde SYNTAX skoru belirteci olarak izlendi ($\beta=0.008$, %95 CI= $-0.76-5.21$, $p=0.14$). BK/OTH oranı, çoklu değişken lineer regresyon analizinde SYNTAX skoru belirteci olarak saptanmazken ($\beta=0.12$, %95 CI= $0.00-0.09$, $p=0.04$), uzun dönem sürvi analizinde (median 311 gün) tüm hasta grubu (log rank $p=0.03$) ve SYNTAX Skoru <22 olan hastalarda (log-rank $p=0.01$) anlamlı bir prognoz belirleyicisi olarak saptandı (Şekil 9A ve 9C). Hastane dışı

uzun dönem takip sonuçlarında, MACE ($p=0.02$), mortalite (<0.001), MI ($p=0.03$), iskekiye bağı revaskülarizasyon ($p=0.03$) ve kalp yetersizliği ($p=0.04$), yüksek BK/OTH olan grupta daha fazla görüldü (Tablo 12).

Cox regresyon analizi modellerinde; yaş, cinsiyet, eGFR, troponin ve GRACE skoru için düzeltilme yapıldıktan sonra da yüksek BK/OTH oranı ve MACE ilişkisinin sürdüğü saptandı (Hazards Oranları (HR), tüm hasta grubu için ($HR=1.85$, %95 CI 1.1-3.12, $p=0.02$) ve SYNTAX Skoru <22 olan hastalar için ($HR=2.06$, %95 CI 1.15-3.67, $p=0.01$). (Şekil 10).

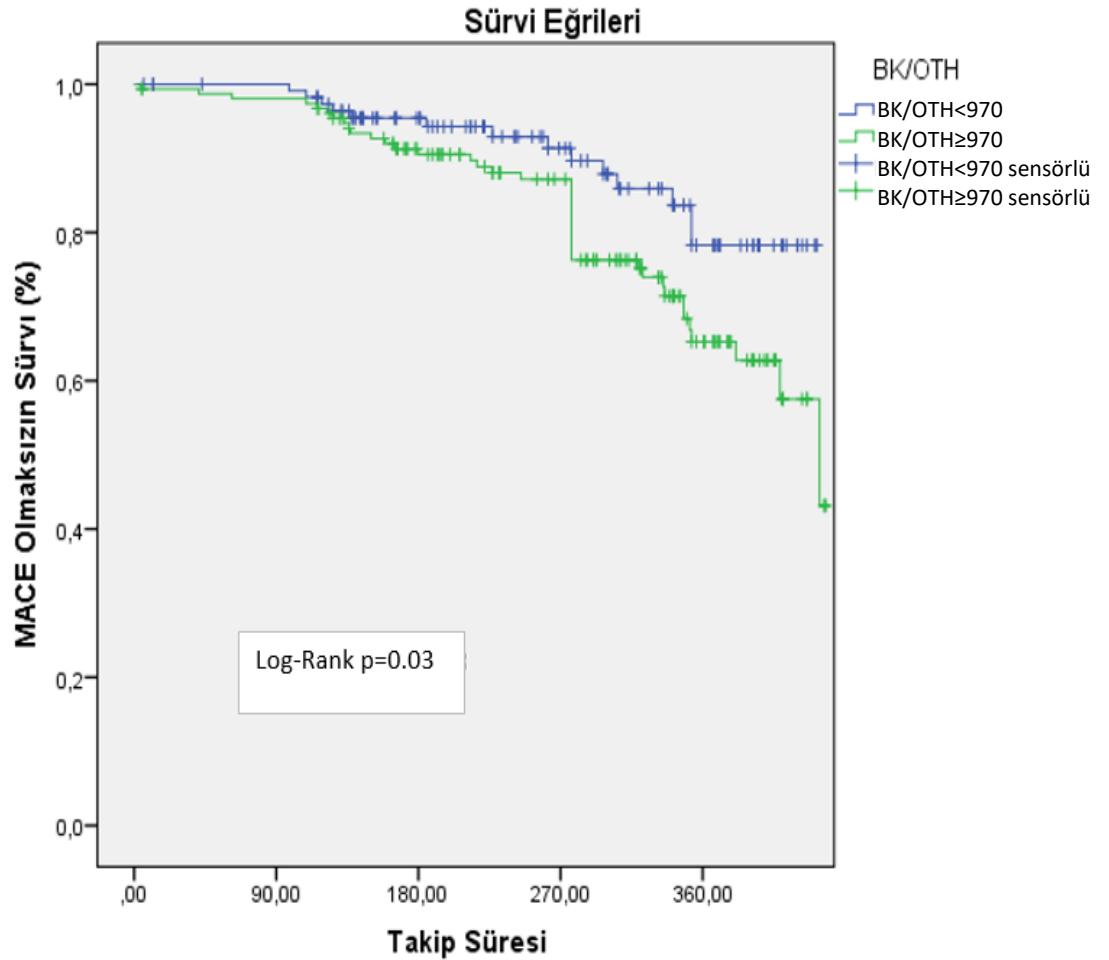


Tablo 12: Çalışılan Hastalarda Temel Değişkenler, Tedavi Stratejileri ve Sonuçları

DEĞİŞKENLER	ALL(n:289)	BK/OTH≥970 n:146	BK/OTH<970 n:143	P DEĞERİ
Yaş,yıl	56.4±11.8	54.7±12.4	58.3±10.9	0.01
Erkek,n(%)	198(68.5)	101(0.69)	97(67)	0.80
Hipertansiyon,n(%)	129(44.6)	61(41.8)	68(47.6)	0.32
Geçirilmiş Kah,n(%)	36(12.5)	13(8.9)	23(16.1)	0.07
Periferik Arter Hastalığı,n(%)	2(0.7)	1(0.7)	1(0.7)	1.00
Geçirilmiş Svo,n(%)	3(1)	1(0.7)	2(1.4)	0.98
Diyabetes Mellitus,n(%)	90(31)	43(29.5)	47(32.9)	0.53
Dislipidemi,n(%)	139(48.1)	64(43.8)	75(52.4)	0.14
Obezite,n(%)	94(32.5)	43(29.5)	51(35.7)	0.26
Sigara Öyküsü,n(%)	213(73.7)	114(78.1)	99(69.2)	0.08
İlaç Öyküsü				
Aspirin,n(%)	29(10)	12(8.2)	17(12)	0.29
Beta Bloker,n(%)	32(11.1)	14(9.6)	18(12.6)	0.41
Statin,n(%)	19(6.6)	6(4.1)	13(9.1)	0.08
Ace/Arb,n(%)	66(22.8)	26(17.8)	40(28)	0.04
Anjina,n(%)	270(93.4)	134(91.8)	136(95.1)	0.25
Killip Sınıflaması,n(%)	3(1)	3(2)	0(0)	0.22
Resüstasyon,n(%)	1(0.3)	1(0.7)	0(0)	1
Kalp Hızı,bmp	81.6±14.6	82.5±15.3	80.7±13.8	0.31
Sistolik BP,mmHg	135.9±19.2	133.5±19.5	138.3±18.6	0.03
St Segment Deviasyonu,n(%)	105(36.3)	57(39)	48(33.6)	0.33
Troponin I ,ng/μL	1.04[7.5]	2.2[16]	0.5[2.9]	<0.01
GFr,ml/min/1.73m ²	88.5±20	85.7±18.8	91.3±20.8	0.02
LVEF(%)	53.6±9.1	54.1±9.2	53.2±9.6	0.46
GRACE Skoru				
<109,n(%)	214(74)	109(74.7)	105(73.4)	0.80
109-140,n(%)	68(23.5)	31(21.2)	37(25.9)	0.70
>140,n(%)	7(2.4)	6(4.1)	1(0.7)	0.12
Total Kolesterol,mg/dl	193.6±47.8	195.7±51.1	191.4±44.4	0.45
LDL,mg/dl	121.7±38.5	123.4±39.7	119.9±37.4	0.46
HDL,mg/dl	35.5±9.39	35.1±9.4	35.9±9.3	0.46
Trigliserid,mg/dl	154[98]	152[94]	157.5[108]	0.98
Glukoz,mg/dl	119.5±47.5	119.3±46.5	119.8±48.7	0.93
Serum Kreatini,mg/dl	0.9±0.5	0.95±0.18	0.89±0.2	0.41
BK sayısı,x10 ³ /μL	9.6±2.9	11.8±2.5	7.4±1.3	<0.01
Nötrofil,x10 ³ /μL	6.3±2.6	8.1±2.4	4.5±1.2	<0.01
Lenfosit,x10 ³ /μL	2.5±0.9	2.8±1.1	2.2±0.7	<0.01
Hemoglobin,g/L	13.9±1.7	14.1±1.8	13.6±1.6	<0.02
KK sayısı,x10 ³ /μL	4.6±0.5	4.8±0.5	4.6±0.5	<0.01
Platelet sayısı,10 ⁹ /Lx1000/μL	256.9±86	281.9±100	231.4±59.4	<0.01
OTH,fl	9.5±1.1	9.9±0.9	9.3±1.1	<0.01
EDG,%	13.7±1.5	13.8±1.7	13.7±1.4	0.53
BK/OTH,10 ³ /μL	1.04±0.3	1.2±0.3	0.8±0.1	<0.01
Multidamar Hastalığı,n(%)	118(40.8)	56(38.4)	62(43.4)	0.38
Ortalama SYNTAX değeri,n(%)	9[15]	9[15.6]	8[17]	0.37
SYNTAX Score>22	61(21.1)	32(21.9)	29(20.3)	0.73
Revaskülarizasyon,n(%) (CABG VEYA PCI)	166(57.4)	86(58.9)	80(55.9)	0.61
Sadece PCI yapılanlar,n(%)	122(42.2)	64(43.8)	58(40.6)	0.57
Hastane İçi Medikasyon				
Aspirin,n(%)	288(99.3)	146(100)	142(98.6)	0.15
P2Y2 Blokeri,n(%)	271(93.4)	135(92.5)	136(94.4)	0.49
Beta Bloker,n(%)	280(96.6)	142(97.3)	138(95.8)	0.50
Statin,n(%)	277(95.5)	139(95.2)	138(95.8)	0.79
ACE inh./ARB blk,n(%)	275(94.8)	136(93.2)	139(96.5)	0.19
Hastane İçi Takip				
Yatış Süresi,gün	5[3]	4[3]	5[3]	0.69
MACE,n(%)	16(5.5)	11(7.5)	5(3.4)	0.25
Mortalite,n(%)	7(2.4)	5(3.4)	2(1.4)	0.26
RE-infarkt,n(%)	1(0.3)	0(0)	1(0.7)	0.49
Major Kanama,n(%)	7(2.4)	6(4.1)	1(0.7)	0.04
AHF,n(%)	1(0.3)	0(0)	1(0.7)	0.49
Hastane Dışı Takip				
Takip süresi,gün	283[171]	311[175]	265.5[190.7]	0.15
MACE,n(%)	68(23.5)	42(28.7)	26(18.1)	0.02
Mortalite,n(%)	10(3.5)	9(6.2)	1(0.7)	<0.01
Non-fatal MI,n(%)	19(6.6)	10(6.8)	9(6.3)	0.03
İskemiye bağlı Revaskülarizasyon,n(%)	31(10.7)	16(11)	15(10.5)	0.03
AHF,n(%)	8(3)	7(5)	1(0.8)	0.04

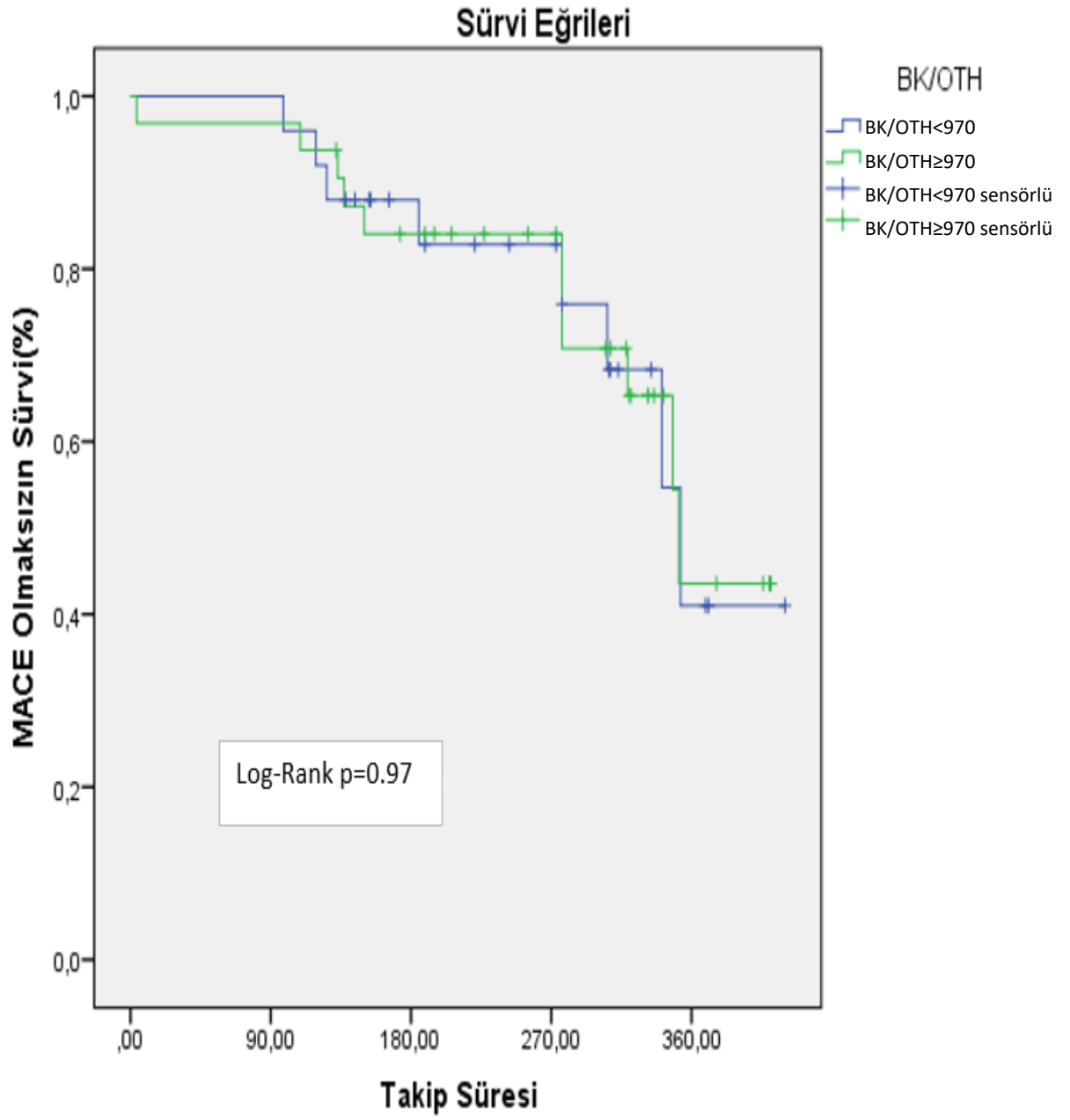
KAH: Koroner Arter Hastalığı, SVO:Sererovasküler Olay, Sistolik BP:Sistolik Kan Basıncı, GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı, LVEF:Sol Ventrikül ejeksiyon Fraksiyonu , LDL:Düşük Yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu lipoprotein, KK:Kırmızı Kan Hücreleri, OTH:Ortalama Trombosit Hacmi, EDH:Eritrosit Dağılım Genişliği, BK/OTH: Beyaz Kan Hücrelerinin Ortalama Trombosit Hacmine Oranı, ACE inh:Anjiotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri, AHF: Akut Kalp Yetmezliği, MACE:Major Advers Kardiyak Olay, MI: Miyokard İnfarktüsü

A) Tüm Hastalar



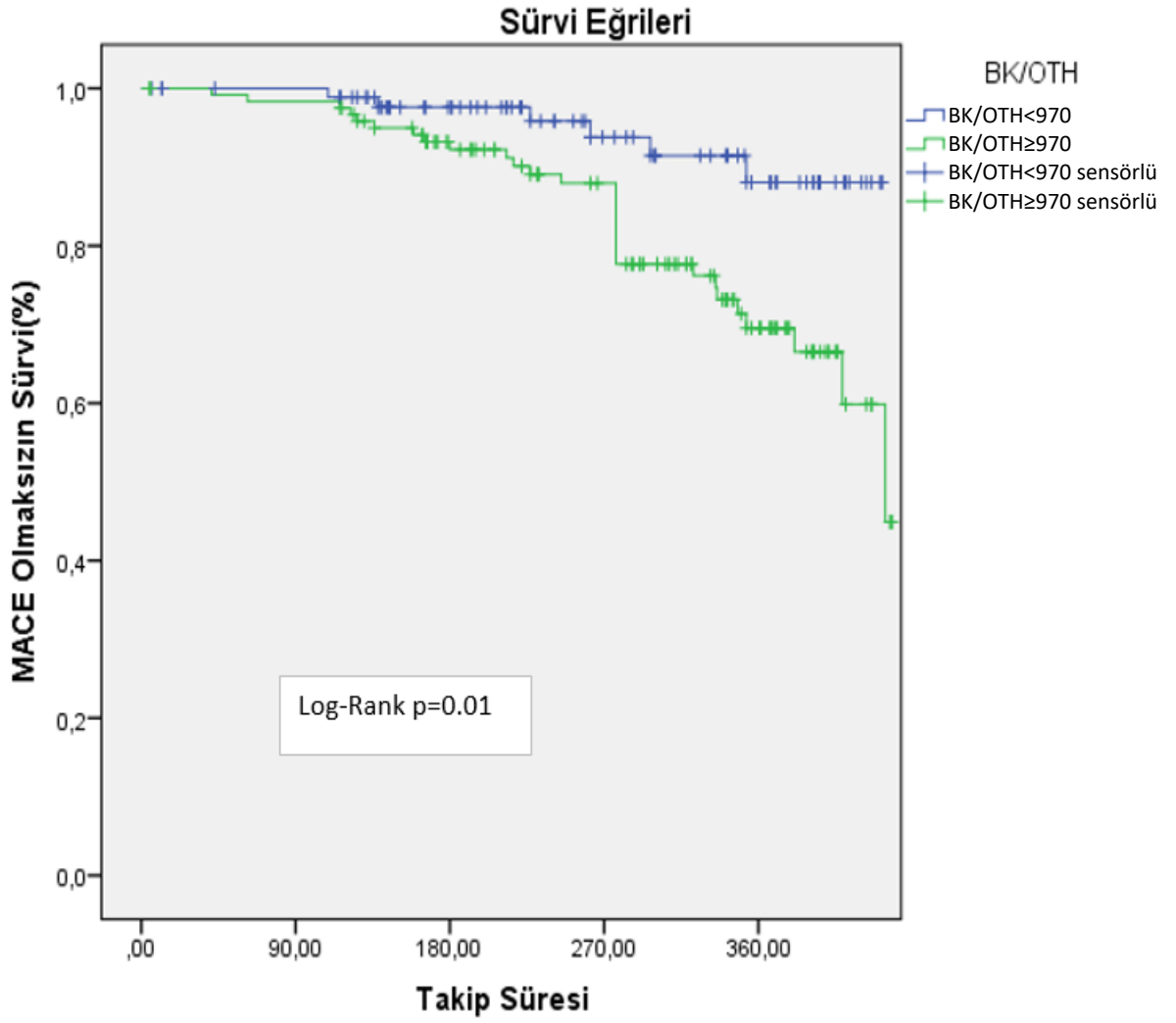
Risk altındaki hasta	116	113	84	56	26
	154	150	120	97	40

B) SYNTAX Skoru >22 Olan Hastalar



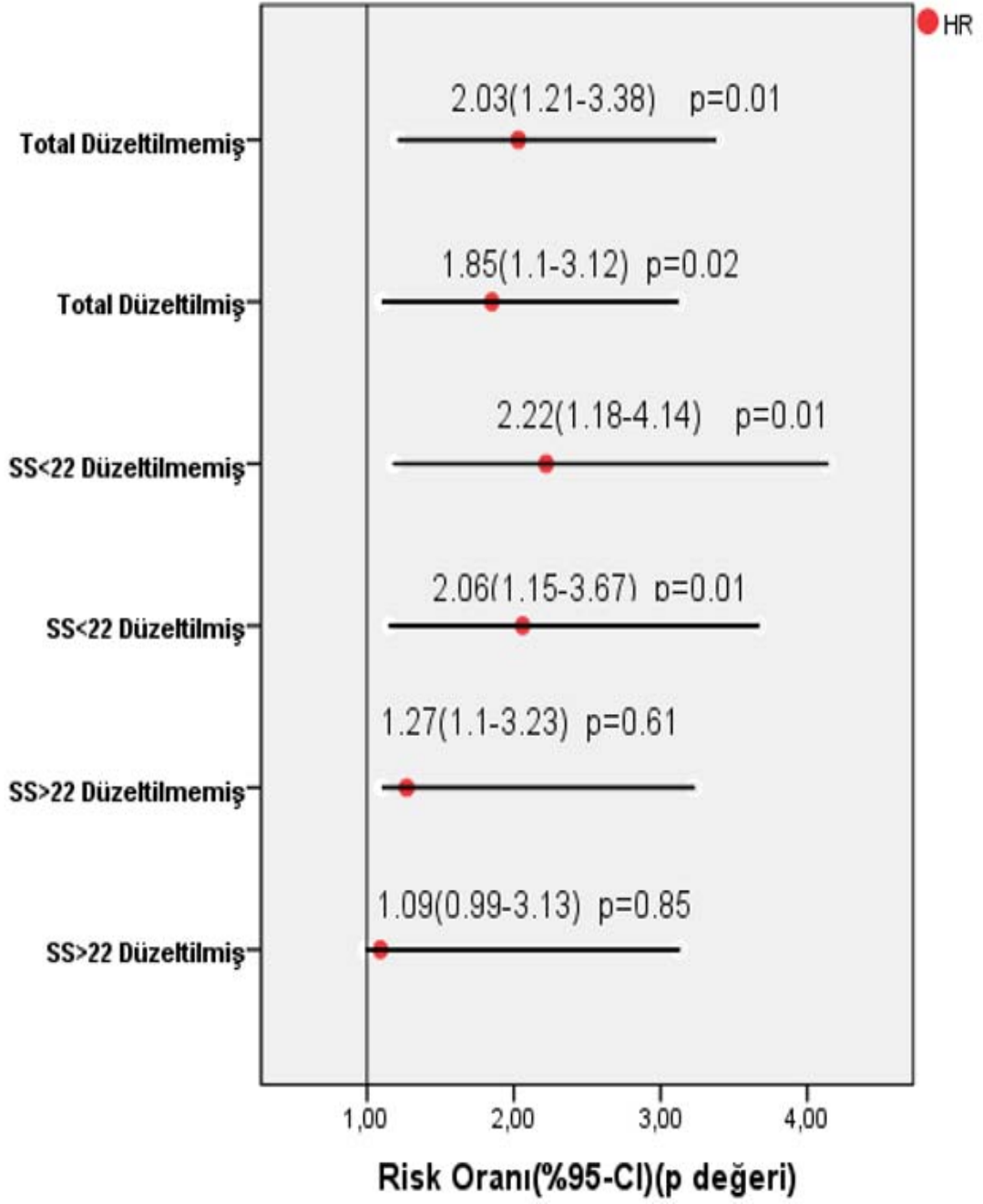
Risk altındaki hasta	24	23	17	13	3
	31	30	25	20	4

C) SYNTAX Skoru<22 Olanlar



Risk altındaki hasta	91	88	67	43	23
	122	119	95	77	36

Şekil 9: Taburculuk Sonrası Kaplan Meier Sürvi Eğrileri



Şekil 10: Cox Regresyon Modelinde yaş, cinsiyet, eGFR, troponin ve GRACE skoru ile düzeltilme yapıldıktan sonra BK/OTH ‘nin MACE ile ilişkisi

5. TARTIŞMA

Çalışmanın başlıca bulguları: 1) NSTEMI tanısı alıp koroner anjiyografi uygulanan hastalarda, BK/OTH oranı, SYNTAX Skoru ile değerlendirilen kompleks anjiyografik lezyon belirteci olarak saptanmazken, uzun dönem klinik sonuçlar üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü; 2) Kümülatif MACE gelişimi riskinin, yaş, cinsiyet, eGFR, troponin ve GRACE skoru için düzeltilme yapıldıktan sonra da yüksek BK/OTH ile ilişkili olduğu görüldü; 3) Hastane dışı uzun dönem takip sonuçlarında; MACE, mortalite, MI, iskemiye bağlı revaskülarizasyon ve kalp yetersizliği, yüksek BK/OTH olan grupta daha fazla saptandı 4) Hastane içi yatış süresi ve hastane içi takipte MACE, ölüm, MI ve akut kalp yetersizliği riski düşük ve yüksek BK/OTH gruplarında benzer bulundu. Sadece majör kanama yüksek BK/OTH oranı olan hastalarda daha sık görüldü.

Hematolojik belirteçlerin, tam kan sayımı testi ile kısa sürede, rahat ulaşılabilir ve fiyat etkin bir şekilde değerlendirilebilmeleri sayesinde, akut koroner sendromlu hastalarda kısa ve uzun dönem prognostik önemleri ortaya konmuştur (366-372). Bu doğrultuda gerçekleştirilen çalışmalarda, NSTEMI tanısı almış hastalarda nötrofil lenfosit oranı kısa ve uzun dönem mortalite ile (368), trombosit lenfosit oranı tüm-nedenli mortalite ile (369), OTH/trombosit sayısı uzun dönem prognoz ilişkili saptanırken(370); NSTE-ACS hastalarında OTH'nin prognostik değeri ortaya konmuştur (371,372)

BK, miyokard hasarı patogenezinde rol oynamanın yanı sıra inflammasyon ve hiperkoagülabilitate belirteci olarak akut koroner sendromda önem taşır (2,3,366) Başvuru BK sayısı artmış NSTE-ACS hastalarında, 6 aylık mortalite oranlarının arttığı; düşük BK sayısında mortalite %1.5 iken, yüksek değerlerde mortalitenin %5.1'e yükseldiği gösterilmiştir (4). OTH, trombosit aktivasyonu ve trombojenik potansiyelin değerlendirilmesi yönünde bilgi sağlar (373); yüksek OTH, perkütan koroner girişim uygulanmış NSTEMI hastalarında uzun dönem advers olay gelişimi ve özellikle mortalite ile ilişkili bulunmuştur (5).

Farklı hematolojik parametrelerin, akut koroner sendromlu hastalarda, 30-gün mortalite ve MACE gelişme riskini öngörmede etkilerinin incelendiği yakın tarihli bir çalışmada, başvuruda yüksek BK/OTH oranı MACE gelişme riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (374). Ayrıca 30-gün mortaliteyi öngörmede en güçlü belirteç olarak

BK/OTH oranı saptanmıştır. BK/OTH oranının; tek başına BK ya da OTH, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı ve EDG değerinden daha güçlü bir öngördürücü olduğu saptanmıştır (374). Yüksek BK/ OTH grubunda, artmış trombosit aktivasyonunun BK sayısını daha da artırarak, BK/ OTH oranını koruduğu ve yüksek seviyede tuttuğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, STEMI ve kararsız anginalı hastaların da dahil edildiği akut koroner sendrom tanısı yerine, daha homojen bir hasta grubunu inceleyebilmek için sadece NSTEMI tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Hasta grubumuzda, hastane içi yatış süresi ve hastane içi MACE, ölüm, MI ve akut kalp yetersizliği gelişme riski farklılık göstermezken, sadece majör kanama yüksek BK/OTH oranı olan hastalarda daha sık görülmüştür.

Yüksek BK/OTH oranının, NSTEMI-ACS hastalarında uzun dönem takipte de MACE için bağımsız öngördürücü olduğu gösterilmiştir (375). Çalışmamızda, BK/OTH oranının, uzun dönem sürvi analizinde (median 311 gün), prognostik öneme sahip olduğu ve MACE-olmaksızın sürvi oranlarının yüksek ve düşük BT/OTH gruplarında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. Hastane dışı uzun dönem takip sonuçlarında, MACE, mortalite, MI, iskemiye bağlı revaskülarizasyon ve kalp yetersizliği, yüksek BK/OTH olan grupta daha fazla görüldü. Yaş, cinsiyet, eGFR, troponin ve GRACE skoru için düzeltilme yapıldıktan sonra da yüksek BK/OTH oranı ve MACE ilişkisinin sürdüğü saptandı. Çalışmamızda dikkat çeken bir husus, hastane dışı uzun dönem klinik sonuçlar bakımından kalp yetersizliğinin yüksek BK/OTH hastalarında daha sık görülmesiydi. Bu durum, BK sayısının uzun dönem mortaliteye ek olarak, kalp yetersizliği gelişimi riskinde artışla da ilişkili olduğu çalışmalarla uyum gösterdi (376). Çalışmamız, BT/OTH oranının kalp yetersizliği gelişimi bakımından değerlendirildiği ilk çalışma olarak da önem taşımaktadır.

Koroner arter hastalığının anatomik açıdan değerlendirilmesinde kullanılan SYNTAX skoru, güncel miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzları tarafından revaskülarizasyon yönteminin tespiti için önerilmektedir (377). Çalışmamızda BK/OTH oranı, çoklu değişken lineer regresyon analizinde SYNTAX skoru belirteci olarak görülmemiştir. Hasta grubumuzda sadece Troponin I SYNTAX skoru ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda, SYNTAX Skoru<22 olan hastalarda uzun dönem sürvi analizinde, BK/OTH oranının prognostik öneme sahip olduğu ve MACE-olmaksızın sürvi oranlarının yüksek ve düşük BT/OTH gruplarında anlamlı farklılık gösterdiği

saptandı. Çalışmamızda BK/OTH oranının anjiyografik KAH yaygınlığı ile ilişkili bulunmaması, SS>22 olan hasta grubunda MACE için öngördürücü belirteç olarak saptanmaması ile de uyum göstermektedir.

Çalışmanın sınırlayıcı unsurları olarak; koroner arter hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini belirlemek için kullanılan SYNTAX skorunun sadece çapı ≥ 1.5 mm olan damarlarda $\geq 50\%$ darlığı kapsamaması ilk akla gelmektedir. İkinci olarak, çalışmada sadece başvuru tam kan sayımı sonuçları kullanılmış olup, takip laboratuvar bulguları değerlendirilmemiştir. Üçüncü olarak, P-selektin, C-reaktif protein, interlökin 6 ve 8 benzeri diğer proinflammatuvar belirteçler ile oksidatif stres parametreler çalışmamızda değerlendirilmemiştir.



6. SONUÇ

NSTEMI tanısı alıp koroner anjiyografi uygulanan hastalarda, BK/OTH oranı, SYNTAX skoru ile değerlendirilen kompleks anjiyografik lezyon belirteci olarak saptanmazken, uzun dönem klinik sonuçlar (MACE, mortalite, MI, iskemiye bağlı revaskülarizasyon, kalp yetersizliği) üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü. Yaş, cinsiyet, eGFR, troponin ve GRACE skorları için düzeltilme yapıldıktan sonra da MACE görülme riskinin yüksek BK/OTH ile ilişkisinin sürdüğü saptandı. Elde edilen bulgular ışığında rutin hemogramla tespit edilebilecek BK/OTH oranının, NSTEMI'li hastalarda uzun dönem prognoz tayini için kolay erişilebilir ve etkin bir yöntem olabileceği ve daha geniş hasta gruplarında incelendiği çalışmaların yapılabileceği düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Polonski L, Gasior M, Gierlotka M, et al. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? *Int J Cardiol* 2011;152:70-7.
2. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
3. Marx N, Neumann FJ, Kenngott S, et al. Induction of cytokine expression in leukocytes in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:165-70.
4. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, et al. Relationship between baseline White blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS TIMI-18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1761-8.
5. J. Wasilewski, P. Desperak, M. Hawranek, A. Ciślak, T. Osadnik, Ł. Pyka, et al., Prognostic implications of mean platelet volume on short- and long-term outcomes among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: a single-center large observational study, *Platelets* 27 (5) (2016) 452–458.
6. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961–72.
7. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2821–30.
8. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381:639–50.
9. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 65771
10. Davies MJ. The Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes. *Heart*. 2000;83(3)3616
11. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, ESC Textbook Kardiyovasküler hastalıklar, Birinci Baskı, Bölüm 12:333-365
12. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014;114:1852-1866
13. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur Heart J*, 2013, 34:719-728
14. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Jangaard N, Hosbond S, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. *Am J Med* 2016;129:446e.5.

15. Sarkisian L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Jangaard N, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H, Prognostic impact of myocardial injury related to various cardiac and noncardiac conditions *Am J Med* 2016;129:506-514
16. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SPC, Goff D, Goldberg RJ, Hand MM, Jaffe AS, Julian DG, Levy D, Manolio T, Mendis S, Mensah G, Pajak A, Prineas RJ, Reddy KS, Roger VL, Rosamond WD, Shahar E, Sharrett AR, Sorlie P, Tunstall-Pedoe H. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003;108:2543-2549.
17. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525–2538; *Circulation* 2007;116:2634–2653; *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173–2195.
18. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–2567; *Circulation* 2012;126:2020–2035; *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–1598.
19. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, Kerneis M, Yan Y, Overtchouk P, Barthelemy O, Hauguel-Moreau M, Choussat R, Helft G, Le Feuvre C, Collet JP, Montalescot G; ACTION Study Group. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J* 2018; 39:1100–1109.
20. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, Onuma Y, Morel MA, van Es GA, Zuckerman B, Fearon WF, Taggart D, Kappetein AP, Krucoff MW, Vranckx P, Windecker S, Cutlip D, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Eur Heart J* 2018 ; 39:2192–2207; *Circulation* 2018;137:2635–2650.
21. Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD, Taylor RP, James T, Francis JM, Taggart DP, White H, Neubauer S, Selvanayagam JB. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: Insights from serial cardiac MRI. *Heart* 2011; 97:810–816.
22. Jørgensen PH, Nybo M, Jensen MK, Mortensen PE, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Mickley H. Optimal cut-off value for cardiac troponin I in ruling out type 5 myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18:544–550.
23. Gök H: Klinik Kardiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:273-321
24. 2- Braunwald Heart Disease 5th edition
25. Emergency Medicine, Tintinalli; A comprehensive Study, fifth edition ; 1999
26. Müderrisoğlu H, Yıldırım A. Akut Koroner Sendromlar ve Sınıflaması. *Türk Kardiyoloji Dergisi*, Akut Koroner Sendromlar ek sayı. 2001; 4(3):12-5

27. Haim M, Gottlieb S, Boyko V et al.: Prognosis of patients with a first non-Q wave myocardial infarction before and in the reperfüsyon era. SPRINT and the Israeli Trombolytic Survey Groups. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipin Trial. Am Heart J 1998; 136:245-51
28. Brooks N, Hackett D, Dargie H et al. Guideline for the management of patients with ACS without persistant ECG ST segment elevation. Heart 2001 ; 85: p: 13342 28.
29. Yusuf S, Flather M, Pouge J, et al. Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes(OASIS) Registry investigators. Variations between countries in invasive cardiac prosedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. Lancet 1998; 352:507-14
30. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acut ischemic syndromes. Circulation 1988;77:1213-20
31. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committe on the Management of Patients With Unstable Angina).Circulation 106:1893, 2002.
32. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high risk coronary artery disease in patients substes(CASS).Circulation 1981; 64: 360-367 40
33. Arat A. Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji. Türk Kardiyol Dern Arş 2013; 41(1): 1-3. 23
34. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. The lancet. 1997;349(9063):1436-42.
35. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr.Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr.Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003,İstanbul
36. Seyfettin Ü.; Hiperkolesterolemi ile Oluşabilecek Oksidatif Stresin ve Monosit CD36 reseptör ekspresyonunun ateroskleroz riski açısından Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). MÜ Tıp Fakültesi Biyokimya anabilim Dalı, istanbul. 2012.
37. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and Thrombosis-Prone Plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. et al. eds. Hurst's the Heart 2004:1123-1139.
38. Davies MJ. The Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes. Heart 2000;83: 361-366.
39. Ulus T,Yıldırım A,Sade LE, Temiz A, Polat E, Bozbaş, H, et al.Serumgamma-glutamyl transferase activity:new high-risk criteria in acute coronary syndrome patients ? Coron Artery Dis. 2008; 19:489-95,doi:10.1097/MCA.0b013e32830eab8c
40. Davies MJ: The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart,2004. 1123-1139
41. Davies MJ. The Composition of Coronary-Artery Plaques. N Engl J Med 1997;336:1312-1314.
42. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF. Relation of Plaque Lipid Composition anda Morphology to the Stability of Human Aortic Plaques. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17: 1337-1345.
43. Falk E, Thuesen L. Pathology of Coronary Microembolisation and No Reflow. Heart 2003; 89:983-985.

44. Virmani R: Burke A.P, Kolodgie F.D, Farb A: Vulnerable plaque the pathology of unstable coronary lesions, *J Interv Cardiol* 2002 15, 439-446
45. Libby P: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes, *Circulation* 104 (2001) (3), 365-372
46. Brooks N, Hackett D, Dargie H et al. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. *Heart* 2001; 85:133-42.)
47. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-52
48. Cox, J, Naylor, C.D, 1992. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: Is it time for refinements. *Ann. Intern. Med.* 117, 677-683.
49. Türkiye İstatistik Kurumu 2010 verileri. TÜİK 2010. [http:// www.tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr).
50. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. 19. TUMAR çalışmaları. Türkiye akut miyokard infarktüsü araştırması. İstanbul: Bristol-Myers Squibb Inc. Şirketi Yayınları; 2002. 20. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943- 57.
51. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362:2155-65
52. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2007;28: 1598-1660
53. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with STElevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26: 1826
54. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;143:2052-16.
55. Harrison's Cardiovascular Medicine Joseph Loscalzo, MD, PhD ISBN:978-0-07-1170291-1
56. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-146.
57. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
58. Libby P, Falk E. Et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. *Circulation* 2003;108: 1664- 72
59. Steinberg D. atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002;8 : 1211-7.
60. Boulanger CM, Tanner FC, Bea ML, Hahn AW, Werner A, Luscher TF. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res* 1992; 70: 1191-7.
61. Kockx MM. apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1519-22.
62. Atlas of Coronary Artery Disease, Lippincott - Publishers Türkçesi Yelkovan Yayıncılık 2000; Sayfa 23- 54.

63. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-1906.
64. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A, Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 5-12.
65. Parish S, Collins R, Peto R, Youngman L, Barton J, Jayne K, et al. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14,000 cases and 32,000 controls in the United Kingdom. The International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *Bmj*. 1995;311(7003):471-7
66. Akut Koroner Sendromlar, Kardiyoloji Gündemi, Sempozyum Dizisi No:64 Nisan 2008; s.103-112
67. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A, Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 2000; 101: 841-843.
68. DeTurk WE, Cahalin LP. Cardiovascular and Pulmonary Physical Therapy. An Evidence-Based Approach (2nd ed.) USA: McGraw Hill 2011.
69. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(4):213-7.
70. Buğan B, Çelik T. Koroner arter hastalığı risk faktörleri. *J Clin Anal Med* 2014; 5(2): 159-163. 36
71. Keto J, Ventola H, Jokelainen J, Linden K, Kiukaanniemi KS, Timonen M. Cardiovascular disease risk factors in relation to smoking behaviour and history: a population-based cohort study. *Open Heart* 2016; 3: e000358. doi:10. 1136.
72. Libby P, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, Pa. ; Edinburg: Saunders Elseiver 2008.
73. Members TF, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013;34(38):2949-3003.
74. Expert Panel on Detection E. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486.
75. Cleveland Klinik Koroner Arter Hastalık Tedavisi Rehberi 2000-2009. Rev.9/09
76. Sartia C, Gallagherb J. Metabolik sendrom prevalansı, KKH riski ve tedavisi. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2006; 2 (2): 106-120.
77. Korugan Ü, Damcı T, Özbey N, Özer E. Klinik Obezite. *Argos İletişim Hizmetleri. Karakter Color Matbaası* 2000; 34-44.
78. Alves JA, Viana LJ, Cavalcante LS, Oliveira LN, Duarte AJ, Mota J. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World J Cardiol* 2016; 8 (10): 575-583.
79. Ekblom-Bak E, Hellénus ML, Ekblom Ö, Engström LM, Ekblom B. Independent associations of physical activity and cardiovascular fitness with cardiovascular risk in adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17 (2): 175-180. 65

80. Yenigün M, Türker T, Ataoğlu HE, Temiz L, Ahbab S. From obesity to diabetes. Haseki Tıp Bülteni. 2005; 43:1-12.
81. Hergenç G, Schulte H, Assmann G, von Eckardstein A. Associations of obesity markers, insulin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals. Atherosclerosis. 1999;145(1):147-56.
82. Gürbilek M, Gederet YT, Sökmen G. Diyabetik Olmayan Akut Koroner Sendromlarda Erken Dönem Yeni Bir Risk Önbelleirleyicisi Olarak” Gelifl^ı nsülin Rezistans^ı ndeksi (G^ı R^ı)’nin” De^ı erlendirilmesi. Anadolu Kardiyol Derg. 2002;3: 194-201.
83. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors and 12-yr mortality for men screened in the Multiple Risk Factors Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434-44.
84. Kannel WB: Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. Am Heart J 1985;110:1100-7.
85. Catapano AL, Graham I, Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H. Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2016 ESC/EAS kılavuzu. Türk Kardiyol Dern Ars 2017.
86. Brewer HB. Increasing HDL cholesterol levels. N Engl J Med 2004; 350: 92 1491-1494.
87. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherotrombosis. N Engl J Med. 1998;338:1042
88. Onat A, Yazıcı M, Hergenç G, Doğan Y, Karabulut A, Sarı İ, ve ark. Popölasyona dayalı bir çalışmada lipoprotein (a): Klinik önemi kadınlarımızda daha mı fazla. Anadolu Kardiyol Derg. 2005; 5:271-77.
89. Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJL, Stampfer MJ, et al. Apolipoprotein (a) size and lipoprotein (a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: the Physicians’ Health Study. Clinical chemistry. 2004;50(8):1364-71.
90. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. Circulation. 2004;109(16):1955-9.
91. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. Jama. 2001;285(19):2481-5.
92. Margaglione M, Cappucci G, Cloizzo D, Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population: Relation to environmental and genetic determinants. Thromb Haemost 1998;80:805
93. Brain P, Griffin, Eric J. Topol. Manual of Cardiovascular Medicine 2009;978:787-54.
94. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2008;359:1811-21. doi: 10.1056/NEJMra0800885
95. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G, The paradoxal relation ship between serum uric acid and cardiovascular disease. Clin Chim Acta. 2008;392:1-7. doi: 10.1016/j.cca.2008.02.024
96. Johnson RJ, Kang D-H, Feig DI, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal diseases? Hypertension. 2003;41:1183-90. doi:10.1161/01.HYP.0000069700.62727.

97. Grau. A. J, Boddy, A.W, Dukovic, D.A, Bugge F, Lichy C, Brandt T, Hacke W;CAPRIE Investigators. (2004),Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 35,1147-1152
98. Sabatine. M, McCabe , C. H, Braunwald, E , Gibson, C.M(2002):Relationship between baseline White blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with Acute coronary syndromes,a TACTICS-TIMI 18 substudy. *J. Am. Coll. Cardiol* 40,1761-1768
99. Ikonomidis I., Andreotti F., Economou E., Stefanadis C., Toutouzas P., and Nihoyannopoulos P. (1999) : Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable anjina and their reduction by aspirin. *Circulation* 100,793-798
100. Tuomisto , K., Jousilahti, P., Sundvall, J., Pajunen , P., and Salomaa, V.(2006): C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. *Thromb, Haemostat.* 95,511-518.
101. Asano, K.,Okamoto, S., Fukunaga, K., Shiomi, T., Mori ,T., Iwata, M., Ikeda, Y., Yamaguchi ,K. (1999): Cellular source(s) of platelet –activating factor acetylhydrolase activity in plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*261,511-514
102. Packard, C .H., O’ Reilly, D . S., Caslake, M., J ., McMahon, A. D., Ford, I., Cooney, J., Macphée, C. H., Suckling, K. E., Krishna, M., Wilkinson, F. E., Rumley, A., A., Lowe, G. D.(2000):Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease, *N. Engl. J .Me.* 343, 1148-1155
103. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, ve diğerleri. 2013 ESC kararlı koroner arter hastalığı yönetimi kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2014; 42 (4): 73-134. 22
104. 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.
105. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, Humphries KH, BullerCE. Genderdifferences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2011; 32 :3107–3114.
106. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Wicki K, Zellweger C, Hoeller R, Moehring B, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Meller B, Stallone F, Henseler S, Bassetti S, Geigy O Sswald S, Mueller C. Sex specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014; 174:241–249.
107. Enar R. Kalp-Damar Hastalıkları. *Temek Kardiyoloji Kalbin Fizik Muayenesi: Tekniği ve Klinik İpuçları*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2012; Ss. 207-215.
108. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart* 2010;96: 1803–1808.
109. Grani C, Senn O, Bischof M, Cippa PE, Hauffe T, Zimmerli L, Battagay E, Franzen D. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *BMJ Open* 2015;5:e007442

110. Devon HA, Rosenfeld A, Steffen AD, Daya M. Sensitivity, specificity, and sex differences in symptoms reported on the 13-item acute coronary syndrome checklist. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000586 28.
111. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CVJr, 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 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE initiative). *Am J Cardiol* 2006;97: 437–442.
112. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33 :2569–2619.
113. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5 -mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999; 84 :379–385.
114. Thygesen K, AlpertJS, JaffeAS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, KatusHA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–2567.
115. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33: 2252–2257.
116. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014;35: 552–556. 9. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehr
117. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 60–68.
118. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning CR, Wild PS, Lubos E, Peetz D, Kunde J, Hartmann O, Bergmann A, Post F, Lackner KJ, Genth-Zotz S, Nicaud V, Tiret L, Munzel TF, Blankenberg S. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 2096–2106.

119. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, Keller T, Bouvaist H, Folli C, Giavarina D, Lotze U, Eggers KM, Dupuy AM, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Maisel A, Mueller C, Labarere J. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3: 18–27.
120. Lipinski MJ, Escarcega RO, D'Ascenzo F, Magalhaes MA, Baker NC, Torguson R, Chen F, Epstein SE, Miro O, Llorens P, Giannitsis E, Lotze U, Lefebvre S, Sebbane M, Cristol JP, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Eggers KM, Charpentier S, Twerenbold R, Mueller C, Biondi-Zoccai G, Waksman R. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014; 113:1581–1591.
121. Okamatsu K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:465–470.
122. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–867.
123. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868–877.
124. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, Wild P, Genth-Zotz S, Warnholtz A, Giannitsis E, Mockel M, Bickel C, Peetz D, Lackner K, Baldus S, Munzel T, Blankenberg S. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011;306:2684–2693.
125. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Dunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010; 56:642–650.
126. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, Schaub N, Stelzig C, Freese M, Heinzelmann A, Meune C, Balmelli C, Freidank H, Winkler K, Denhaerynck K, Hochholzer W, Osswald S, Mueller C. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation* 2012; 126:31–40.
127. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Stelzig C, Freese M, Haaf P, Hochholzer W, Steuer S, Bassetti S, Zellweger C, Freidank H, Peter F, Campodarve I, Meune C, Mueller C. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med* 2012;125: 491–498, e491.
128. Rubini Gimenez M, Hoeller R, Reichlin T, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M, Moehring B, Wildi K, Mosimann T, Mueller M, Meller B, Hochgruber T, Ziller R, Sou SM, Murray K, Sakarikos K, Ernst

- S, Gea J, Campodarve I, Vilaplana C, Haaf P, Steuer S, Minners J, Osswald S, Mueller C. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2013;168:3896–3901.
129. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011; 32 :404–411.
 130. Goodacre SW, Bradburn M, Cross E, Collinson P, Gray A, Hall AS. The Randomised Assessment of Treatment Using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart* 2011;97: 190–196.
 131. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule out and rule in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012; 172:1211–1218.
 132. Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K, Wibberley C, Nuttall M, Mackway-Jones K. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 1332–1339.
 133. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 :2569–2578.
 134. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T, Coelho H, Jones-Hughes T, Nikolaou V. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h15.
 135. Moehring B, Freese M, Stelzig C, Krivoshei L, Hillinger P, Jager C, Herrmann T, Kreutzinger P, Radosavac M, Weidmann ZM, Pershyna K, Honegger U, Wagener M, Vuillomenet T, Campodarve I, Bingisser R, Miro O, Rentsch K, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ* 2015;187:E243–E252.
 136. Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Muller C, Muller R, Peitsmeyer P, von Recum J, Tajsic M, Vollert JO, Giannitsis E. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2015;36:369–376.
 137. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, Reichlin T, Rieder S, Drexler B, Rubini MG, Mosimann T, Reiter M, Haaf P, Mueller M, Ernst S, Ballarino P, Alafify AA, Zellweger C, Wildi K, Moehring B, Vilaplana C, Bernhard D, Merk S, Ebmeyer S, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J* 2013;166:30–37.

138. Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K, Wibberley C, Nuttall M, Mackway-Jones K. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1332–1339.
139. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:3–5.
140. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *European Heart Journal* (2016) 37, 267–315 doi:10.1093/eurheartj/ehv320
141. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, ve diğerleri. Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2011; 39 (3): 73-128.
142. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, Rinkevich D, Kalvaitis S, Belcik T, Lepper W, Foster WA, Wei K. Myocardial contrast echocardiography versus thrombolysis in myocardial infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:920–927.
143. Grenne B, Eek C, Sjøli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, Skulstad H, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart* 2010;96:1550–1556.
144. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:3–5.
145. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämäläinen M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons-Sel A, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34: 2949–3003.

146. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:202–209.
147. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, PoldermansD, Voigt JU, Zamorano JL. Stress echocardiography expert consensus statement—executive summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278–289.
148. Murphy JG, Lloyd MA. (Çeviri: Çetin Erol) *Mayo Clinic Cardiology*, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2008.
149. Lin FY, Dunning AM, Narula J, Shaw LJ, Gransar H, Berman DS, Min JK. Impact of an Automated Multimodality Point-of-Order Decision Support Tool on Rates of Appropriate Testing and Clinical Decision Making for Individuals With Suspected Coronary Artery Disease: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):308–16
150. Zhang L, Tian YQ, Zhang XL, Sun XX, Guo F, Wei HX et al. Left ventricular functional changes after adenosine vasodilator stress evaluated by gated single-photon emission computed tomography. *Cardiology*. 2013;125 (2):104-9.
151. Friedman M, Spalding J, Kothari S, Wu Y, Gatt E, Boulanger L. Myocardial perfusion imaging laboratory efficiency with the use of regadenoson compared to adenosine and dipyridamole. *J Med Econ*. 2013;16 (4):449-60 15
152. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724–1732.
153. Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I, Reimann A, Schroeder S, Claussen CD, Heuschmid M, Kopp AF. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology* 2008;247:346–355.
154. Chen CC, Chen CC, Hsieh IC, Liu YC, LiuCY, ChanT, Wen MS, Wan YL. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27 Suppl 1:37–42.
155. Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, Pflederer T, Anders K, Daniel WG, Bautz W, Baum U, Achenbach S. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. *Circulation* 2006;114:2334–2341.
156. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, Mollet NR, Meijboom WB, van Mieghem C, ten Kate GJ, Cademartiri F, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison
157. Türk Kardiyoloji Derneği Girişimsel Kardiyolojide Yetkinlik Kılavuzu, *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33:0-0

158. Topol EJ, Nissen SE: Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between coronary and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333-42
159. Ziada KM, Kapadia SR, Tuzcu EM, Nissen SE: The current status of intravascular ultrasound imaging. *Curr Probl Cardiol* 1999; 24: 541-66
160. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, et al. International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography (IWG-IVOCT). Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(12):1058-72.
161. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart* 2010;96:1803–1808.
162. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
163. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163:2345–2353.
164. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
165. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIB. PARAGON-A and GUSTO IIB Investigators. Platelet IIB/IIIA antagonism for the reduction of acute global organization network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.
166. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/ non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med* 2004;117:145–150.
167. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, Elbarouni B, Budaj A, Fox KA, Gore JM, Brieger D, Lopez-Sendon J, Langer A, van de Werf F, Steg PG, Yan AT. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2013;166:290–297.
168. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegelé J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:2303–2311.

169. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, Moehring B, Fischer C, Meller B, Wildi K, Freese M, Stelzig C, Mosimann T, Reiter M, Mueller M, Hochgruber T, Sou SM, Murray K, Minners J, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2014;35:365–375
170. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the study group on biomarkers in cardiology of the ESC working group on acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2001–2006
171. 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(7):835–42.
172. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*.
173. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014;4:e004425.
174. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1403–1415.
175. Chang WC, Boersma E, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Simoons ML, Kleiman NS, Armstrong PW. Dynamic prognostication in non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb and PURSUIT. *Am Heart J* 2004; 148:62–71.
176. Drew BJ, Califf RM, Funk M, Kaufman ES, Krucoff MW, Laks MM, Macfarlane PW, Sommargren C, Swiryn S, Van Hare GF. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the councils on cardiovascular nursing, clinical cardiology, and cardiovascular disease in the young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation* 2004;110:2721–2746.
177. Dressler R, Dryer MM, Coletti C, Mahoney D, Doorey AJ. Altering over use of cardiac telemetry in non-intensive care unit settings by hard wiring the use of American Heart Association guidelines. *JAMA Intern Med* 2014;174:1852–1854.
178. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, Jilma-Stohlawetz P, Mannhalter C, Posch M, Jilma B. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(7):630–635.
179. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, Stavrou K, Migliorini A, Antonucci D, Tamburino C, Alexopoulos D. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(1):e001593.

180. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, Stankowska K, Buszko K, Navarese EP, Jilma B, Siller-Matula JM, Marszall MP, Rosc D, Kozinski M. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J* 2016;37(3):245–252.
181. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM. Air versus oxygen in STsegment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131(24):2143–2150.
182. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD007160. 66. Hofmann R, James SK, Svensson L, Witt N, Frick M, Lindahl B, Ostlund O, Ekelund U, Erlinge D, Herlitz J, Jernberg T. Determination of the role of oxygen in suspected acute myocardial infarction trial. *Am Heart J* 2014;3:322–328
183. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *BMJ* 1976;1(6018):1121–1123.
184. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260: 2088–2093.
185. Schwartz BG, Kloner RA. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation* 2010;122:88–95.
186. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology’s NCDRW. *Am Heart J* 2011;161:864–870.
187. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345(8951):669–685.
188. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–2536.
189. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:469–491.
190. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;27:42–48.
191. Ranexa (Ranolazine). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_Summary_for_the_public/human/000805/WC500045940.pdf (23 August 2013).
192. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf (9 March 2012).
193. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Palloschi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;146:e18.
194. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K,

- Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1–S45.
195. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III-39–III-43.
 196. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circulation J* 2010;74:818–826.
 197. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015;36:2446–2453.
 198. Stros ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–1022.
 199. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390–399.
 200. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Be'gaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–414.
 201. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):32C–43C.
 202. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:264–271
 203. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Vande Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *EurHeartJ* 2011;32:2922–2932.
 204. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).(<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines>)

205. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction. In Zipes DP, Libby P, Braunwald E eds: Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, 7 th Edition, Philadelphia, W.B. Saunders 2005; 1243-79.
206. Antman E, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: Management. In Zipes DP, Libby P, Braunwald E eds: A textbook of Cardiovascular Medicine, 7 th Edition, Philadelphia, W.B. Saunders 2005, 1167-1226.
207. Savi P, Labouret C, Delesque N, Guette F, Lupker J, Herbert JM. P2Y₁₂, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. Biochem Biophys Res Commun 2001;283:379–383.
208. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y₁₂ adenosine diphosphate - receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. Semin Thromb Hemost 2005; 31: 174–183.
209. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494–502.
210. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001;358: 527–533.
211. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001–2015
212. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the onset and off set of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the Onset/Offset study. Circulation 2009;120: 2577–2585.
213. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045–1057
214. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. Eur Heart J 2011;32: 2945–2953.
215. Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. Thromb Haemost 2001;85:401–407

216. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G, Barthelemy O, Collet JP, Montalescot G. New P2Y₁₂ inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1542–1551.
217. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J* 2014;35:2383–2431.
218. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:73–92.
219. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104:285–291.
220. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutrya M, Welsby IJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265–274.
221. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Vande Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922–2932.
222. Brian. P. Griffin, *Manual of Cardiovascular Medicine*, ISBN:978-1-4511-3160-4
223. Lee MS, Wali AU, Menon V, Berkowitz SD, Thompson TD, Califf RM, Topol EJ, Granger CB, Hochman JS. The determinants of activated partial thromboplastin time, relation of activated partial thromboplastin time to clinical outcomes, and optimal dosing regimens for heparin treated patients with acute coronary syndromes: a review of GUSTO-IIb. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14:91–101.
224. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:245–249.
225. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, et al. Are the available low-molecular-weight heparin preparations the same? *Semin Thromb Hemost*. 1996;22 Suppl 1:77-91.
226. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103: 658–663.
227. Martin JL, Fry ET, Sanderink GJ, Atherley TH, Guimart CM, Chevalier PJ, Ozoux ML, Pensyl CE, Bigonzi F. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary

- intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:163–170.
228. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304:1339–1349.
 229. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J, Edfors R, Jacobson SH, Andell P, Wallentin L, Jernberg T. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2015;313:707–716.
 230. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–2216.
 231. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, Khattab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schomig A. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;359: 688–696.
 232. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1456–1463
 233. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:609–616.
 234. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:915–922.
 235. Sgarbossa EB, Birnbaum Y, Parrillo JE. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction: current concepts for the clinician. *Am Heart J* 2001;141: 507–517
 236. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, Yoshida M, Mitsuba N, Hata T. Electrocardiographic features in patients with acute myocardial infarction associated with left main coronary artery occlusion. *Heart* 2004;90: 1059–1060.
 237. DE Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, Wilde AA. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008;359:2071–2073.
 238. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Pache J, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. Patterns of presentation and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Cardiology* 2009;113:198–206.
 239. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1456–1463

240. Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(3):173-85.
241. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55 (25): 2816-21.
242. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009;120:1505-12.
243. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014;4:e004425.
244. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, McCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) /Stent For Life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:31–37.
245. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–2175.
246. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011;32:32–40.
247. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:261–270.
248. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319–1325.
249. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, DeWinter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435–2445
250. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC study group. *Int J Cardiol* 1993;39:131–142. 114. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:251–256.

251. De Ferrari GM, Fox KA, White JA, Giugliano RP, Tricoci P, Reynolds HR, Hochman JS, Gibson CM, Theroux P, Harrington RA, Van de Werf F, White HD, Califf RM, Newby LK. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:37–45.
252. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: sub study from prospective randomised Platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527
253. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34: 2949–3003.
254. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stent on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012;308: 777–787
255. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gomez-Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (examination): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1482–1490.
256. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Marchesini J, Parrinello G. Two year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prespecified analysis from the PRODIGY study (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:20–28.
257. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, Smits PC. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (compare): A randomised trial. *Lancet*. 2010;375:201-209

258. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2465–2476.
259. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909–1917.
260. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation* 2012; 125:375–380
261. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888–1896.
262. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, Vrolix M, Brueren GB, Vandendriessche T, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention* 2015 Mar 5; 10(11). pii: 20140202-08. doi:10.4244/EIJY14M06_07. [Epub ahead of print]
263. Kiviniemi T, Karjalainen P, Pietila M, Ylitalo A, Niemela M, Vikman S, Puurunen M, Biancari F, Airaksinen KE. Comparison of additional versus no additional heparin during therapeutic oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;110:30–35.
264. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, Holmes DR, Mack M, Morice MC, Stahle E, Colombo A, de Vries T, Morel MA, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the SYNERGY between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation* 2013;128:141–151
265. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, Xu K, Parise H, Mehran R, Serruys PW, Stone GW. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (SYNERGY between PCI with TAXus and cardiac surgery) score. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2165–2174.
266. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, Lopez-Sendon J, Avezum A, Goodman SG, Granger CB, Brieger D. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999–2007. *Am J Cardiol* 2011;108:617–624.
267. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long – term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1577–1583, e1571273.

268. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, SunderPlassmann R, Jilma-Stohlawetz P, Mannhalter C, Posch M, Jilma B. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(7):630–635.
269. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, Stavrou K, Migliorini A, Antonucci D, Tamburino C, Alexopoulos D. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(1):e001593.
270. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190–1197.
271. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year followup of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–638.
272. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–2384.
273. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
274. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2389–2397.
275. Friedrich W, Mohr, Marie-Claude Morice, A Pieter Kappetein, Ted Efeldman, Elisabeth Stahle, Antonio Colombo, Michael Mack, David R Holmes JR, Marie-angele Morel, Nic Van Dyck, Vicki M Houle, Keith D Dawkins, Patrick W Serruys. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5 year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–38.
276. Fumiaki I., MD, Maria Mori B., PHD, Kaori N., MD, Min-Kyu K., MD, PHD, Hideaki K., MD, PHD, Yoshiaki M., MD, PHD, Helen A. V., MS, Leonard S., MD, Robert L. F., MD, Sherly F. K., PHD, Katsuhisa W., MD, PHD, Mark A. Hlatky, MD. and the Bari-2D Study Group. SYNTAX Score and Long-Term Outcomes, Vol.69, No:4.2017, ISSN 0735-1097

277. Neumann, F.-J., et al., 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*, 2018. 40(2): p. 87-165.
278. Koroner Arter Hastalığında SYNTAX Skorunun Yeri. *SdÜ Sağlık Bilimleri Dergisi / Cilt 9 Sayı 4 / 2018*
279. <http://www.syntaxscore.com/>.
280. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Intervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2005;1(2):219-27.
281. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40.
282. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010;121:2645-53.
283. Austen, W.G., Edwards, J.E., Frye, R.L., Gensini, G.G., Gott, V.L., Griffith, L.S., McGoon, D.C., Murphy, M.L., ve Roe, B.B., A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*, 1975. 51(4 Suppl): p. 5-40. ^[1]_[SEP]
284. Serruys, P.W., Unger, F., van Hout, B.A., van den Brand, M.J., van Herwerden, L.A., van Es, G.A., Bonnier, J.J., Simon, R., Cremer, J., Colombo, A., Santoli, C., Vandormael, M., Marshall, P.R., Madonna, O., Firth, B.G., Breeman, A., Morel, M.A., ve Hugenholtz, P.G., The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Semin Interv Cardiol*, 1999. 4(4): p. 209-19. ^[1]_[SEP]
285. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, et al. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation*, 1981. 63(2): p. 285-99.
286. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*, 1988. 78(2): p. 486-502.
287. Hamburger JN, Serruys PW, Scabra-Gomes R, Simon R, Koolen JJ, Fleck E, et al. Recanalization of total coronary occlusions using a laser guidewire (the European TOTAL Surveillance Study). *Am J Cardiol*, 1997. 80(11): p. 1419-23
288. Lefèvre T, Louvard Y, Morice MC, Dumas P, Loubeyre C, Benslimane A, et al. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2000. 49(3): p. 274-83.

289. Topol, E.J., ed. Textbook of interventional cardiology. 3 ed. 1998, WB Saunders Co.: Philadelphia. 180
290. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2018;ehy394-ehy.
291. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*. 2013;128(2):141-51
292. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long – term out comes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1577–1583, e1571273.
293. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190–1197.
294. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease:5-yearfollowup of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–638.
295. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–2384.
296. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
297. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2389–2397.
298. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1385–1390.
299. CIBIS-III nvestigators. The cardiac in sufficiency bisoprolol studyII (CIBIS-II): arandomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.

300. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
301. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, VanVeldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, PooleWilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
302. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
303. Yusuf S, Teo K, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559
304. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published online ahead of print September 23, 2014]. *Circulation*. doi: 10.1161/CIR.0000000000000134.
305. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309–1321.
306. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target , 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized fever trial. *Eur Heart J* 2011;32:1500–1508
307. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM. Diabetes mellitus, impaired fasting glucose, atherosclerotic risk factors, and prevalence of coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology* 2000; 86 (1): 897–902.
308. Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, et al. Cardiac rehabilitation as secondary prevention. Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin*. 1995:1–23.
309. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:873–934.
310. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1567–77.
311. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1578–88.
312. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523–34.

313. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115:1634–42
314. Partha D., Gabriel. C., Ying. W. et al. “Myocardial infarction accelerates atherosclerosis,” *Nature*, vol. 487, no. 7407, pp. 325–329, 2012
315. Şevket B., Ertuğrul K., Uğur. K., Sait D., and Cengiz O., “Neutrophil–lymphocyte ratio as an important assessment tool,” *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 12, no. 5, pp. 537-538, 2014.
316. Jan B., Konrad P., Paweł B., Janusz R., and Jarosław H., The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome: Received 13 June 2017; Accepted 21 August 2017; Published 3 October 2017.
317. Engler RL, Schmid-Schonbein GW, Pavelec RS. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol*. 1983 Apr;111(1):98-111.)
318. Ross. L. P., Ted .P. S., Toshio F., Hiroo K., Mark. W. M. and Howard .H. H., Leukocyte counts and coronary heart disease in Japanese cohort, *Am J Epidemiol* 116 (1982), pp. 456-509.
319. Robert O., Pierre D. and Jean Roger C., Monocyte count: A risk factor for coronary heart disease, *Am Journal Epidemiol* 137 (1993), pp. 49-53
320. Takahashi K., Takeya M.,and Sakashita N, Multifunctional roles of macrophages in the development and progression of atherosclerosis in humans and experimental animals, *Med Electron Microsc* 35 (2002), pp. 179-203.).
321. Naruko T., Ueda M.,and Haze K.,et al., Neutrophil infiltration culprit lesions in acute coronary syndromes, *Circulation* 106 (2002), pp. 2894-2900.)
322. Shah P. K., Mechanism of plaque vulnerability and rupture, *J Am Coll Cardiol* 41 (2003) pp. 15-22.).
323. Ensrud K. and Grimm R. H. Jr., “The white blood cell count and risk for coronary heart disease,” *American Heart Journal*, vol. 124, no. 1, pp. 207–213, 1992.
324. Yarnell J. W., Baker I. A., Sweetnam P. M., et al., “Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies,” *Circulation*, vol. 83, no. 3, pp. 836–844, 1991.
325. Armin. J. G., Alexander W. B., Deborah A. D., et al., “Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events,” *Stroke*, vol. 35, no. 5, pp. 1147–1152, 2004.
326. Cannon CP., McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, and Braunwald E, “Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris,” *The American Journal of Cardiology*, vol. 87, no. 5, pp. 636–639, 2001.
327. Schlant RC, Forman S, Stamler J and Canner PL, The natural history of coronary heart disease: prognostic factors after recovery from myocardial infarction in 2789 men: the 5-year findings of the coronary drug projects, *Circulation* 66 (1982), pp. 401-414.

328. Sezer M, Okcular I, Goren T et al., "Association of haematological indices with the degree of microvascular injury in patients with acute anterior wall myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention,"
329. Amy S. M., Sergio F., and Macree F. L., "B-lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 22, no. 11, pp. 1892–1898, 2002.
330. Vaduganathan M., Ambrosy AP., Greene SJ., et al., "Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial," *Circulation: Heart Failure*, vol. 5, no. 6, pp. 750–758, 2012.
331. Wang X., Zhang G., Jiang X., Zhu H., Lu Z., and Xu L., "Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies," *Atherosclerosis*, vol. 234, no. 1, pp. 206–213, 2014
332. Tamhane UU., Aneja S., Montgomery D., Rogers EK, Eagle KA, and Gurm HS., "Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome," *The American Journal of Cardiology*, vol. 102, no. 6, pp. 653–657, 2008
333. Akpek M., Kaya MG, Lam YY., et al., "Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention," *The American Journal of Cardiology*, vol. 110, no. 5, pp. 621–627, 2012.
334. Núñez J., Núñez E., Bodí V., et al., "Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction," *The American Journal of Cardiology*, vol. 101, no. 6, pp. 747–752, 2008.
335. Azab B, Zaher M., Weiserbs KF., et al., "Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction," *The American Journal of Cardiology*, vol. 106, no. 4, pp. 470–476, 2010.
336. Soylu K., Gedikli Ö., Dagasan G, Aydın E., Aksan G., Nar G., İnci S., Yılmaz Ö., "Neutrophil to lymphocyte ratio predicts coronary artery lesion complexity and mortality after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome," *Rev Port Cardiol* .2015;34(7-8);465-471.
337. Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru , Hesdorffer C, Ershler WB., and Rifkind JM., "Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability," in *Oxygen Transport to Tissue XXXIV*, pp. 211–216, Springer, New York, NY, USA, 2013.
338. Ye Z, Smith C, and Kullo IJ, "Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease," *The American Journal of Cardiology*, vol. 107, no. 8, pp. 1241–1245, 2011.
339. Seyhan E, Özgül MA, Tutar N, Ömür IM, Uysal A, and Altın S, "Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease," *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 10, no. 4, pp. 416–424, 2013.

340. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, and Guidi GC, "Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients," *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, vol. 68, no. 8, pp. 745–748, 2008.
341. Jo YH, Kim K, Lee JH et al., "Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock," *The American Journal of Emergency Medicine*, vol. 31, no. 3, pp. 545–548, 2013.
342. Söderholm M, Borné Y, Hedblad B, Persson M, and Engström G, "Red cell distribution width in relation to incidence of stroke and carotid atherosclerosis: a population-based cohort study," *PLoS One*, vol. 10, no. 5, article e0124957, 2015.
343. Ani C, and Ovbiagele B, "Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 277, no. 1-2, pp. 103–108, 2009.
344. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al., "Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease," *Circulation*, vol. 117, no. 2, pp. 163–168, 2008.
345. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, and Aronson D, "Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction," *The American Journal of Cardiology*, vol. 105, no. 3, pp. 312–317, 2010.
346. Nikolsky E, Grines CL, Cox DA, et al., "Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial)," *The American Journal of Cardiology*, vol. 99, no. 8, pp. 1055–1061, 2007.
347. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, and Labrianou I, "Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation," *Hippokratia*, vol. 14, no. 1, pp. 28–32, 2010.
348. Azab B, Shah N, Akerman M, and McGinn JT, "Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction," *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, vol. 34, no. 3, pp. 326–334, 2012.
349. Sun XP, Li J, Zhu WW, et al., "Impact of platelet-to-lymphocyte ratio on clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction," *Angiology*, vol. 68, no. 4, pp. 346–353, 2017.
350. Bekler A, Ozkan MT, Tenekecioglu E, et al., "Increased platelet distribution width is associated with severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome," *Angiology*, vol. 66, no. 7, pp. 638–643, 2015.
351. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ et al., "Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 46, no. 2, pp. 284–290, 2005.
352. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med* 1993, 13:937-50.
353. Cesari F, Marcucci R, Gori AM et al., "Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 109, no. 5, pp. 846–853, 2013.
354. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004, 18:173-6.

355. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2002, 25:103-8. 96)
356. Chu SG, Becker RC, Berger BP ,et al., “Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis,” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 8, no. 1, pp. 148–156, 2010. 353.Z. Huczek, K. J. Filipiak, J.
357. Taskesen T, MD, Sekhon H, MD, Wroblewski I, MD, Goldfarb M , DO , Ahmad MB, MD, Quang Nguyen T, MD, Fughhi IA, MD, Gidron A , MD, and Dadkhah Ssss,MD .,’Usefulness of Mean Platelet Volume to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes(*Am J Cardiol* 2017;119:192-196)
358. Sabatine MS,Morrow DA, Cannon CP, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40 :1761–1768.)
359. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation.* 1989;79:549–556.
360. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002, 117:399-04.
361. Senaran H, Ileri M, Altinbas A et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001, 24:405-8.
362. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb Haemost* 1988, 59:259-63
363. Dehghani MR, Rezaei Y, and Taghipour-Sani L, “White blood cell count to mean platelet volume ratio as a novel non-invasive marker predicting long-term outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome,” *Cardiology Journal*, vol. 22, no. 4, pp. 437–445, 2015.
- 364.K.A. Fox, O.H. Dabbous, R.J. Goldberg, K.S. Pieper, K.A. Eagle, F. Van de Werf, et al., Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE), *BMJ* 333 (7578) (2006) 1091
- 365.Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:961–72.
366. Samuel J. Turner, Terry R. Ketch,, Sanjay K. Gandhi, David C. Sane, Winston-Salem, Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes *Am Heart J* 2008;155:806-16.
367. Jan Budzianowski, Konrad Pieszko, Paweł Burchardt, Janusz Rzeźniczak, Jarosław Hiczkiewicz. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Disease Markers* 2017, <https://doi.org/10.1155/2017/3041565>. 2017

368. B.Azab,M.Zaher,K.F.Weiserbsetal.,Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction, *Am J Cardiol* 2010; 106: 470–476,
369. Azab, N. Shah, M. Akerman, J.T. McGinn, Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2012; 34: 326–334
370. Tongtong Yu, Yuanyuan Dong, Zhijun Sun, Zhaoqing Sun. Comparison of prognostic significance of mean platelet volume/platelet count with GRACE for long-term prognosis in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Int Journal of Cardiol* 228 (2017) 335–340
371. N. Taglieri, F. Saia, C. Rapezzi et al., Prognostic significance of mean platelet volume on admission in an unselected cohort of patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome, *Thrombosis and Haemostasis*, 2011;106: 132.
372. A. A. López-Cuenca, A. Tello-Montoliu, V. Roldán, P. Pérez Berbel, M. Valdés, and F. Marín, Prognostic value of mean platelet volume in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome, *Angiology*, 2012; 63: 241–244
373. J.G. Milton, M.M. Frojmovic, Turbidometric evaluations of platelet activation: relative contributions of measured shape change, volume, and early aggregation, *J. Pharmacol. Methods* 9 (2) (1983) 101–115.
374. Arsalan Majeed Adama, Ather Hasan Rizvia, Amna Haqa et al. Prognostic value of blood count parameters in patients with acute coronary syndrome. *Indian Heart Journal* 2017;70(2);233-240
375. M.R. Dehghani, Y. Rezaei, L. Taghipour-Sani. White blood cell count to mean platelet volume ratio as a novel non-invasive marker predicting long-term outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome *Cardiol J*, 22 (2015), pp. 437-445
376. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, et al. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2004;147:42-8.
377. Franz-Josef Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40 (2): 87–165.