

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALİ

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİNDE TIKAYICI OLMAYAN
KORONER ARTER HASTALIĞI İLE BİRLİKTE
MİYOKARD ENFARKTÜSÜ OLAN HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE PROGNOZUNUN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. REŞİT YİĞİT YILANCIOĞLU

İZMİR 2019

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**TIKAYICI KORONER ARTER HASTALIĞI
OLMAYAN MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
PROGNOZUNUN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Reşit Yiğit YILANCIOĞLU

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:

Prof. Dr. Bahri AKDENİZ

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Oktay ERGENE, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Özer BADAK, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. Bahri AKDENİZ , Prof. Dr. Nezihi BARIŞ, Prof. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ, Doç. Dr. Emin Evren ÖZCAN, Doç. Dr. Ebru ÖZPELİT ve Doç. Dr. Hüseyin DURSUN Öğr. Üyesi Dr. Bihter ŞENTÜRK ‘e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, koroner yoğun bakım, koroner anjiyografi ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve poliklinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan ve tez çalışmamda büyük emeği geçen tez danışmanım Prof. Dr. Bahri AKDENİZ’e teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de bana sevgi ve desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen; bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan annem Müyesser YILANCIOĞLU, babam İ. Azmi YILANCIOĞLU, varlığı ve tezime olan katkıları için canım kardeşim Av. Naz YILANCIOĞLU’na teşekkür ederim.

Ve son olarak sevgisiyle her zaman benim yanımda olan aynı zamanda bu süreçte yoğun çalışmalarımın dolaylı yokluğuma da tahammül eden ‘yol arkadaşım’ Dr. Hazal Yağmur YILDIRIM’a teşekkür ederim.

Dr. R. Yiğit YILANCIOĞLU
İZMİR 2019

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	7
ŞEKİLLER LİSTESİ	9
KISALTMALAR	10
ÖZET	13
ABSTRACT	16
1. GİRİŞ	19
1.1. Akut Miyokard İnfarktüsü.....	19
1.2. Akut Miyokard İnfarktüsü Tanımının Tarihçesi	20
1.3 Akut Miyokard İnfarktüsünün Evrensel Tanımı	22
1.3.1 Biyokimyasal Belirteçler	23
1.3.2 İskemik Semptomlar	23
1.3.3 EKG Bulguları	23
1.3.4 Görüntüleme Yöntemleri	24
1.4 Akut Miyokard İnfarktüsü Patofizyolojisi	24
1.4.1 Ateroskleroz	24
1.4.2 Tromboz	26
1.4.3 Koroner Arter Spzamu	26
1.5 Akut Miyokard İnfarktüsü Patolojisi	27
1.6 Akut Miyokard İnfarktüsü Klinik Değerlendirme	27
1.6.1 EKG.....	27
1.6.2 Kardiyak Biyomarker	28
1.6.3 Koroner Anjiyografi	29
2.GENEL BİLGİLER	32
2.1. Tıkalıcı Olmayan Koroner Arter Hastalığı İle Birlikte Miyokard İnfarktüsü.....	32

2.2. MINOCA Tanımı	32
2.3. MINOCA Tanı Kriteri.....	33
2.4 MINOCA Prevalansı.....	33
2.4.1 Klinik karakteristik özellikleri.....	34
2.4.2 Biyokimyasal ve görüntüleme özellikleri	35
2.4.3 Anjiyografik Özellikler	35
2.4.4 Prognoz	35
2.5 MINOCA için Patofizyolojik Mekanizmalar.....	37
2.5.1 Plak Distrupsiyonu	37
2.5.2 Koroner Arter Vazospazmı	38
2.5.3 Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon.....	39
2.5.4 Koroner Embolizm /Tromboz	40
2.5.5 Spontan Koroner Arter Diseksiyonu	41
2.5.6. Takotsubo Kardiyomiyopatisi	42
2.5.7 Miyokardit.....	43
2.5.8 Arz/Talep Dengesizliği Yaratan MI/Tip 2 MI	45
2.6 MINOCA Hastalarının Klinik Değerlendirmesi – Tanı yöntemleri.....	46
2.6.1 Kardiyak Olmayan Patolojilerin araştırılması	46
2.6.2 Kardiyak Patolojilerin araştırılması	46
2.6.3 İnvaziv Tanı Testleri	47
2.6.4 Non-invaziv Tanı Testleri	49
2.7 Tedavi Yönetimi	54
2.7.1 Acil destekleyici tedavi	55
2.7.2 Altta Yatan Nedene Yönelik Araştırma	55
2.7.3 Ampirik Kardiyak Koruyucu Tedavi	55
2.7.4 Hedefe Yönelik Tedaviler	58

3. ÇALIŞMANIN AMACI.....	60
4. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	61
5. MATERYAL METOD	61
5.1 Hasta Popülasyonu	61
5.2 Komorbidite ve Advers Olayların Tanımlanması	63
5.3 Dahil Edilme Kriterleri	64
5.4.Dışlama Kriterleri.....	64
5.5.İstatiksel analiz	65
6. BULGULAR.....	66
7. TARTIŞMA.....	88
8. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	98
9. SONUÇ	99
10.KAYNAKÇA.....	100

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Evrensel Miyokard İnfarktüsü Tanımı Tip 1 Tanı Kriterleri

Tablo 2: 4.Evrensel Miyokardial İnfarktüs Tanımı ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü Tanı Kriterleri (2018)

Tablo 3: Troponin Yüksekliğinin Potansiyel Nedenleri Tablosu

Tablo 4: MINOCA Tanı Kriterleri Tablosu

Tablo 5: Takotsubo Sendromu Mayo Klinik Tanı Ölçütleri Tablosu

Tablo 6: Miyokardit ve Takotsubo Sendromu Ayırıcı Tanı Karşılaştırmalı Tablosu

Tablo 7: Koroner Tromboz /Emboli Tanı, Tarama açısından İstenecek Tetkikler Tablosu

Tablo 8: Kardiyak MR ile Değerlendirilebilen Bulgular Ve Değerlendirme Teknikleri Tablosu

Tablo 9a: MINOCA ile Başvuran Hastaların Yönetimi Tablosu (noniskemik nedenler)

Tablo 9b: MINOCA ile Başvuran Hastaların Yönetimi Tablosu (iskemik nedenler)

Tablo10: MINOCA ile MI-KAH Grupları Arasında Demografik Verilerin Karşılaştırılması Analizi

Tablo 11: Kadınlarda MINOCA ile MI-KAH Grupları Arasında Premenapozal-Postmenapozal Karşılaştırmalı Dağılım İlişkisi

Tablo 12: MINOCA ile MI-KAH Gruplarının Klinik Karakteristik Verileri ve Karşılaştırılması

Tablo 13: MINOCA ile MI-KAH Gruplarındaki Hastaların STEMİ/NSTEMİ Kliniğinde Başvurusunun Dağılımının Karşılaştırılması Analizi

Tablo 14: MINOCA ile MI-KAH Gruplarının EKG Bulguları Karşılaştırmalı Analizi

Tablo 15: MINOCA ile MI-KAH Gruplarındaki hastaların ST Yükselmesinin Lokalizasyonunun Dağılımı Analizi

Tablo 16: MINOCA ile MI-KAH Gruplarındaki hastaların Biyokimyasal Parametre Bulguları Karşılaştırmalı Analizi

Tablo 17: Yatakbaşı Ekokardiyografi Parametrelerinin MINOCA ile MI-KAH grupları Arasında Karşılaştırmalı Analizi

Tablo 18: Elektif Ekokardiyografi Parametrelerinin MINOCA ile MI-KAH grubu Arasında Karşılaştırılması Analizi

Tablo 19: MINOCA ile MI-KAH Gruplarındaki Yatak başı Ekokardiyografi ile Elektif Ekokardiyografi Arasındaki Değişimin İlişkisi

Tablo 20: Anjiyografik Bulguların MINOCA ile MI-KAH Grupları Arasında Karşılaştırılmalı Analizi

Tablo 21: Anjiyografik Özelliklerine Göre MINOCA ile MI-KAH grubu hastaların değerlendirilmesi

Tablo 22: Taburculukta Reçete Edilen İlaçların MINOCA ile MI-KAH Gruplarına Göre Dağılımının Karşılaştırılmalı Analizi

Tablo 23: MINOCA ile MI-KAH Hasta Gruplarında İkinci Antiagregan Preparatlarının Tedavide Kullanımı

Tablo 24: MINOCA ile MI-KAH Hasta Gruplarında Beta Bloker Preparatlarının Tedavide Kullanımı

Tablo 25: MINOCA ile MI-KAH Hasta Gruplarında ACE/ARB Preparatlarının Tedavide Kullanımı

Tablo 26: MINOCA ile MI-KAH Hasta Gruplarında Oral Antikoagülan Preparatlarının Tedavide Kullanımı

Tablo 27: MINOCA ile MI-KAH Hasta Gruplarında Statin Preparatlarının Tedavide Kullanımı

Tablo 28: MINOCA Hastaları İçerisinde Anjiyografik Damar Özelliklerine Göre İlaç Kullanımı

Tablo 29: MINOCA ile MI-KAH hastalarının başvuru sırasında antidepresan ilaç kullanımının karşılaştırılmalı analizi

Tablo 30: MINOCA için risk faktörlerinin çok değişkenli risk faktörü analizi

Tablo 31: MINOCA Hastalarının Etiyolojik olarak Dağılımı

Tablo 32: MINOCA ile MI-KAH Hasta Gruplarının Koroner Yoğun Bakım ve Hastaneye Yatış Sürelerinin Karşılaştırılması

Tablo 33: MINOCA ile MI-KAH hasta Gruplarının Karşılaştırılmalı Hastane içi mortalite / Advers Olay Tablosu

Tablo 34: MINOCA Hastalarının Taburculuk Sonrası Prognoz Verileri

Tablo 35: Ölüm ve Advers olayların anjiyografik olarak normal ile hafif ateromatöz damarlara göre ilişkisi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Evrensel Miyokard İnfarktüsü Tanımının Tarihsel Süreci

Şekil 2: Ateroskleroz Formasyonu

Şekil 3: Koroner Arter Spazmı

Şekil 4: Troponin yüksekliği algoritması

Şekil 5: MINOCA Kardiyak MR ile Etiyoloji Dağılımı (Pasupathy ve arkadaşları 2015)

Şekil 6: Spontan Koroner Arter Diseksiyonu

Şekil 7: Tip 2 Miyokard infarktüsü etiyolojik mekanizmalar

Şekil 8: LGE Tutulum bölgesine göre düşünülebilecek hastalıklar

Şekil 9: MINOCA tanısı için Klinik Algoritma

Şekil 10: Çalışma hasta popülasyonu şeması

Şekil 11: MINOCA ve MI-KAH Grupları Başvuru ve Kontrol(pik) CK-MB ilişkisi

Şekil 12: MINOCA ve MI-KAH Grupları Başvuru ve Kontrol(pik) Kardiyak Troponin ilişkisi

Şekil 13: Başvuran hastaların MI/KAH ve MINOCA gruplarına göre tedavi yöntemlerinin dağılımı

Şekil 14: Betabloker Preparatlarının Tedavide kullanımı

Şekil 15: ACE/ARB Preparatlarının Tedavide Kullanımı

Şekil 16: Oral Antikoagülan Preparatların Tedavide Kullanımı

Şekil 17: Statin Preparatlarının Tedavide kullanımı

Şekil 18: Anlamlı Değişkenler Üzerinden Odds Ratio Dağılımı

KISALTMALAR:

WHO: Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

MI: Miyokard İnfaktüsü

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKH: Kronik Kalp Hastalıkları

EKG: Elektrokardiyografi

AKS: Akut Koroner Sendromlar

UAP: Kararsız Anjina Pektoris

AST: Aspartat Aminotransferaz

CK: Kreatin Kinaz

CK-MB: Kreatin Kinaz – Miyokard Binding

ESC: European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti)

ACC: American Collage of Cardiology (Amerikan Kardiyoloji Koleji)

MINOCA: Miyokard Infarktüs with Non- Obstruktif Coronary Arteries (Tıkalıcı koroner arter hastalığı olmayan Miyokard İnfarktüsü)

AHA: American Heart Association (Amerikan Kalp Cemiyeti)

LDH: Laktat Dehidrogenaz

EKO: Ekokardiyografi

KMR: Kardiyak Manyetik Rezonans

STEMİ: ST yükselmeli miyokart infarktüsü

NSTEMİ: ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü

BT: Bilgisayarlı tomografi

LDL: Low Density Lipoprotein

IVUS: Intravasküler Ultrasonografi

KAG: Koroner Anjiyografi

MI-KAH: Tıkalıcı koroner arter hastalığına bağlı miyokard enfarktüsü

TG: Trigliserid

LDL-C: Low Dansite lipoprotein -Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL: High Dansite Lipoprotein-Yüksek Dansiteli Lipoprotein

TK: Total Kolesterol

kTn: Kardiyak Troponin

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
OCT: Optik Koherens Tomografi
Ach: Asetilkolin
TTP: Trombotik trombositopenik Purpura
HIT: Heparin induced trombositopeni
SKAD/SCAD: Spontan Koroner Arter Diseksiyonu
FMD: Fibromuskuler Displazi
EMB: Endomiyokardial biyopsi
PVB 19: Parvovirüs B19
TS: Takotsubo Sendromu
CRP: C-reaktif protein
KAH: Koroner arter hastalığı
PTE: Pulmoner tromboemboli
CFR: Coronary Flow Reserve(Koroner Akım Rezervi)
TTE: Transtorasik Ekokardiyografi
TOE: Transözafagial Ekoakrdiyografi
PFO: Patent Foramen Ovale
AF: Atrial Fibrilasyon
AFAS: Antifosfolipid Antikor Sendromu
FVL: Faktör V Leiden
LGE: Late Gadolinium Enhancment
ACE-İ: Anjiyotensin Converting(dönüştürücü) enzim inhibitörü
ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri
VIRGO: Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients
ARIAM-SEMICYUC ÇALIŞMASI: Analysis of Delay in AMI-Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Unit
ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
BNP: Brain Natriüretik Peptit
LVDD: Sol Ventrikül Diastolik Çapı
LVSD: Sol Ventrikül Sistolik Çapı
LA Çapı: Sol Atrium Çapı
IVS: Interventriküler septum

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

ASA: Asetilsalisilik asit

CRUSADE çalışması: Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines

ACTION Çalışması: Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Çalışması

MACE: Major advers cardiac event

HOKMP: Hipertrofik Obstruktif Kardiyomiyopati

DKMP: Dilate Kardiyomiyopati

PKG: Perkütan Koroner Girişim



ÖZET:

Tıkalıcı Koroner Arter Hastalığı Olmayan Miyokard İnfarktüsü Hastalarının Klinik Özellikleri Ve Prognozunun Araştırılması

Dr.R.Yiğit YILANCIOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Günümüzde miyokard infarktüsü en çok ölüme neden olan hastalıklardan bir tanesidir. Miyokard infarktüsü vakalarının yaklaşık %90 gibi bir oranından başta aterosklerozun neden olduğu tıkalıcı koroner arter hastalıkları sorumludur. Diğer taraftan olguların yaklaşık %10'unda tıkalıcı koroner lezyon saptanamamıştır. Tıkalıcı koroner arter hastalığı olmayan miyokard infarktüsü olarak bilinen ciddi koroner arter darlığı olmayan hastaları içine alan heterojen tanı grubudur. Tıkalıcı koroner arter hastalıkları konusunda tanı tedavi konusunda kanıta dayalı kılavuzlarca belirlenmiş tanı tedavi algoritmaları mevcut iken MINOCA grubu için klinisyenlerin farkındalığı son yıllarda artmaktadır. Çalışmamızın amacı MINOCA grubundaki hastaların MI-KAH grubundaki hastalardan ayırıcı demografik ve klinik özelliklerini, alta yatan etiyolojilerini, tıbbi tedavi ve prognostik sonuçlarını belirlemektir.

Materyal-Metod: Çalışmamız için 01.01.2016-15.03.2019 tarihleri arasında hastanemize başvuran toplam 1421 akut miyokard infarktüsü tanısı almış hasta retrospektif olarak tarandı. Öncesinde koroner arter hastalık öyküsü olan hastalar ve işlem ilişkili akut miyokard infarktüsü tanısı almış hastalar çalışma dışı bırakıldı. 130 tıkalıcı koroner arter hastalığı olmayan miyokard infarktüsü hastası(MINOCA) ve çalışmanın kriterlerini karşılayan tanımlayıcı grup olarak değerlendirilen çalışma tarihinden itibaren ardışık olarak seçilmiş 210 tıkalıcı koroner arter hastalığı olan miyokard infarktüsü hastası (MI-KAH) ile toplam 340 hasta çalışmaya dahil edildi. Veriler; hastane arşivi, bilgi işlem sistemi ve telefon yolu ile hastalardan elde edildi. Hastaların gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapılarak demografik klinik verileri, EKG ve görüntüleme özellikleri, taburculuk sırasında reçete edilen ilaçların karakteristiği belirlendi. Medyan 22,5 (1,9– 48,5) ay takip edilen MINOCA hastalarının taburculuk sonrası prognozu ve kardiyovasküler komplikasyonları incelendi.

Bulgular: 1421 akut miyokard infarktüs tanısı olan hasta içinde toplam MINOCA tanısı alan 130 hasta saptandı. MINOCA prevalansı akut miyokard infarktüsü hastaları içerisinde %10,9 olarak saptanmıştır. Demografik açıdan MINOCA hastaları MI-KAH grubu

hastalarına göre daha genç ($54,65 \pm 18,4 - 63,2 \pm 12,3$ $p < 0,001$) , kadın cinsiyetin daha fazla($\%44,2 - \%24,6$ $p < 0,001$) , bekar popülasyonun daha yüksek($\%20 - \%4,8$ $p < 0,001$) olduğu görüldü. Kadın cinsiyet popülasyonu içerisinde premenapozal kadınların daha fazla olduğu saptandı. ($\%24,6 - \%9,6$ $p < 0,001$) Klinik karakteristik açısından MINOCA ile MI-KAH grubu karşılaştırıldığında geleneksel risk faktörleri olan, diyabet , hiperlipidemi , sigara kullanımı , aile öyküsü , sistolik/diyastolik kan basıncı değerleri MINOCA grubunda daha düşük oranda görülmektedir. MINOCA grubunda son 15 gün içerisinde geçirilmiş ÜSYE öyküsünün daha yüksek olduğu saptanmıştır. MINOCA hastalarının anlamlı olarak NSTEMİ kliniğinde başvurduğu saptanmıştır($\%79,8 - \%44,3$ $p: 0,001$). T dalga değişikliklerinin MI-KAH grubundan daha sık görülmüştür ($\%47,7 - \%18,3$ $p: 0,01$). Biyokimyasal parametrelerde ortalama glikoz, kreatin, LDL,TK, WBC, troponin, CK-MB , değerlerinin MINOCA grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır. Hem yatak başı hem de elektif ekokardiyografi ejeksiyon fraksiyonu ölçümlerinin MINOCA grubunda daha yüksek olduğu saptandı ($54,9 \pm 9,9 - 47,41 \pm 9,5$ $p < 0,001$). Lokal duvar hareket kusuru olan hasta sayısı ($\%33 - \%76$ $p < 0,001$) ve LVDD ,LVDS ,LA çapı , PAB ölçümleri MINOCA grubunda daha düşük saptandı. Anjiyografi laboratuvarına MINOCA hastalarının MI-KAH hastalarına göre daha geç katater laboratuvarına alındığı görüldü. Radyal girişimin MINOCA hastalarında daha sıklıkla tercih edildiği gözlemlendi ($\%11,4 - \%3,3$ $p: 0,003$). Taburculukta kullanılan ilaç tercihleri değerlendirildiğinde sekonder korunma tedavilerinin MINOCA grubu hastalarda tercih edilme sıklığı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Başvuru sırasında antidepresan kullanımı ($\%29,5 - \%6,3$ $p < 0,001$) ise MINOCA grubunda anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü. MINOCA hastalarının hastane ($4,1 \pm 3,6$ $5,1 \pm 4,3$ $p < 0,001$) ve koroner yoğun bakım yatışlarının ($2,2 \pm 1,6 - 3,2 \pm 1,8$ $p < 0,001$) MI-KAH grubuna oranla daha kısa olduğu saptandı. Hastane içi prognostik belirteçlerde advers olay sıklığı ($\%7,2 - \%8,1$ $p: 0,482$) MI-KAH grubu ile benzerken mortalite anlamlı olarak MI-KAH grubu hastalarında daha yüksek olarak izlenmiştir ($0 - \%5,7$ $p: 0,06$). Medyan 22,5 (1,9–48,5) ay takip edilen MINOCA hastalarının mortalitesi $\%7$, mortalite harici advers olay görülme sıklığı $\%9,7$ olarak saptanmıştır.

Sonuç: Yukarıdaki bulguların ışığında, tıkalı koroner arter hastalığı olmayan MI'nın yaygın olarak görüldüğünü ve yaklaşık on hastadan birinde ortaya çıktığını göstermektedir. MINOCA hastaları, MI ile başvuran diğer hastalardan farklı bir popülasyonu oluşturmaktadır. MI-KAH ile karşılaştırıldığında, MINOCA hastalarında daha az geleneksel koroner arter risk faktörleri eşlik etmektedir. Ayrıca MINOCA grubunun MI'nın ikincil

korunma tedavisi alma oranı daha düşüktür. Medyan 22,5(1,9 – 48,5) aylık takipte %7 mortalitenin görülmesi MINOCA'nın bening bir hastalık olmadığını göstermektedir. Bu çalışmanın bulgularının kliniğimizde MINOCA hastalarının tanı ve tedavi yeteneğini geliştirmek için temel oluşturacağı düşünülmektedir

Anahtar Kelimeler: MINOCA , Prognoz , Miyokard İnfarktüsü ,Tedavi ,Klinik Özellikler, Tıkayıcı olmayan , Tıkayıcı koroner arter hastalığı olmayan miyokart infarktüsü



ABSTRACT:

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Dokuz Eylül University : Clinical Features , Prognosis

Dr.R.Yiğit YILANCIOĞLU

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine , Department of Cardiology

Introduction and Objectives: Nowadays, coronary artery disease is one of the most common causes of death. Obstructive coronary artery disease caused by atherosclerosis is mainly consist of 90% of myocardial infarction cases. On the other hand, no occlusive coronary lesion was detected in approximately 10% of the cases. It is a heterogeneous diagnostic group that includes patients without severe coronary artery stenosis known as myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINOCA). While diagnostic treatment algorithms for obstructive coronary artery diseases have been established by evidence-based guidelines, the awareness of clinicians in the MINOCA group has been increasing in recent years. The study aims to determine the demographic and clinical characteristics, underlying aetiology, medical treatment and prognosis outcomes of the patients in the MINOCA group from the MI-CAD group.

Material and Methods: A total of 1421 patients with acute myocardial infarction admitted to the hospital between 01.01.2016 and 15.03.2019 were screened for the study retrospectively. Patients with prior history of coronary artery disease and patients with procedure-related acute myocardial infarction were excluded from the study. Patients were classified into two groups: MINOCA, comprising patients with no significant lesions on angiography, and MI-CAD, comprising patients with lesions of the coronary artery tree. 130 patients with myocardial infarction (MINOCA) without occlusive coronary artery disease and 210 consecutive myocardial infarction patients with obstructive coronary artery disease (MI-CAD) evaluated as a descriptive group meeting the criteria of the study were included in the study. Data is obtained from the hospital archive, hospital database system and patient via telephone route. Demographic clinical data, ECG imaging features, and characteristics of the drugs prescribed during discharge were determined by a statistical comparison between the groups. The prognosis and cardiovascular complications of MINOCA patients who were followed up for a median of 22.5 (1,9 – 48,5) months were also examined.

Results: Among all of the 1421 patients with acute myocardial infarction, 130 patients were diagnosed with MINOCA. The prevalence of MINOCA was 10,9%.

In terms of demographic characteristics, compared with MI-CAD patients, MINOCA patients were younger (54.65 ± 18.4 - 63.2 ± 12.3 $p < 0.001$), had a higher proportion of females (44.2% - 24.6% $p < 0.001$) and presented lower proportions of a history of smoking, diabetes, hypertension, hyperlipidaemia. In contrast, patients with MINOCA were more likely to have history of upper-respiratory-tract infections (URIs).

It was found that premenopausal women were more common among MINOCA patients in female gender population (24,6 % vs 9,6 % $p < 0,001$). The levels of TK, LDL-C, cTn, CK-MB and WBC in the MINOCA group were significantly lower than other group. Echocardiography revealed that the left ventricular ejection fraction (LVEF) in the MINOCA group was higher ($54,9 \pm 9,9$ - $47,41 \pm 9,5$ $p < 0,001$). Regional wall motion abnormalities were more common in the MI-CAD group. It was observed that MINOCA patients were taken to catheter laboratory later than MI-CAD patients. Radial intervention was preferred more frequently in MINOCA patients (11,4% vs 3,3% $p: 0,003$). MINOCA patients are less likely to receive secondary prevention medication for MI. At the time of admission, antidepressant drug use was significantly higher in the MINOCA group (29,5% vs 6,3% $p < 0,001$). It was found that the hospital ($4,1 \pm 3,6$ vs $5,1 \pm 4,3$ $p < 0,001$) and its coronary intensive care ($2,2 \pm 1,6$ vs $3,2 \pm 1,8$ $p < 0,001$) hospitalizations of MINOCA patients were shorter than MI-CAD group. In-hospital mortality was lower in patients with MINOCA than MI-CAD (0% versus 5,7%; $P < 0.0001$). Mortality of MINOCA patients with a median follow-up of 22.5 (1,9 – 48,5) months was 7%, and non-mortality adverse events were 9.7%.

Conclusion: In light of above, the study shows that MI with non-obstructive coronary disease is common, occurring in approximately one in ten patients. Patients with MINOCA constitute a population that differs from other patients with MI. Compared with MI-CAD, MINOCA was accompanied by fewer traditional risk factors of CAD, less likely to be discharged upon secondary prevention medication of MI. 7% mortality was observed in the median 22.5 (1.9 - 48.5) months follow-up, indicating that MINOCA is not a benign disease. The findings of the study provide the basis for improving the diagnosis and treatment of MINOCA patients in the clinic.

Key Words: MINOCA, Treatment, Clinic Features, Nonobstructive Coronary Disease, Prognosis, Nonobstructive



1.GİRİŞ

1.1 Akut Miyokard İnfarktüsü

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya çapında en önemli ölüm nedenlerinden bir tanesidir. Dünya sağlık örgütü tarafından yapılan açıklamada, 2016 yılında tahmini 17.9 milyon insan (toplam ölümlerin %31'i) kardiyovasküler nedenlerle ölmüştür. Toplam kardiyovasküler ölümlerin %85'lik kısmını miyokard infarktüsü (MI) ve inme oluşturmaktadır. 2030 yılında ise 23 milyondan daha fazla insanın kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hayatını kaybedeceği düşünülmektedir.¹

Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) ölüm verileri, toplam ölümlerin içinde kalp hastalıklarının payının gittikçe artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Kalp hastalıkları 1989'da %40, 1993'te %45, 2009'da %40, 2013'te %39,6, 2014 yılında %40,4 ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır. Dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin %39,6'sı iskemik kalp hastalığı, %24,7'si serebrovasküler hastalık, %18,8'i diğer kalp hastalığı ve %11,6'sı hipertansif hastalıklardan kaynaklanmıştır.²

KVH; kalp ve damarlarla ilgili hastalıkların genel adı olarak görülmektedir. Koroner arter hastalığı (KAH) ise kardiyovasküler sistem hastalıklarının en yaygın formu olarak görülmekle birlikte, koroner vasküler problemlerini ifade etmektedir. Koroner kalp hastalıkları (KKH) iki ana bölüme ayrılmaktadır. Bunlar akut koroner sendromlar (AKS) ve kronik koroner hastalıklardır.³

AKS terimi ise altta yatan çoğunlukla aterosklerotik plak rüptürü ve/veya koroner arterde trombüs olmasının yol açtığı aktif miyokard iskemisinin neden olduğu klinik semptomları temsil eder. AKS; akut miyokard infarktüsü ve kararsız anjina pektoris (UAP) içerir. AKS'nin klinik semptomları olup miyokard nekrozuna ait herhangi bir delilin olmaması kararsız anjina pektoris olarak değerlendirilir. Miyokard hücrelerinin nekrozu akut miyokard infarktüsünün en önemli belirtecidir.⁴

1.2 Akut Miyokard İnfarktusunun Tanımının Tarihçesi

Akut MI'n klinik olarak tanımında son elli yılda büyük değişiklikler meydana gelmiştir. İnsanoğlunun tarih öncesi çağlardan bu yana muzdarip olduğu miyokart infarktüsü; kalp krizi ve kalp durması gibi çeşitli şekillerde tanımlanmasına rağmen altta yatan patolojik neden ilk defa 1879 yılında Ludwig Hektoen tarafından tanımlanmıştır⁵. Akut miyokard infarktüsünün ilk klinik tanımı ise James B. Herrick tarafından 1912 yılında Amerikan hekimler birliği tarafınca düzenlenen “*Ani gelişen koroner arter tıkanıklığının klinik özellikleri*” adlı toplantıda belirlenmiştir⁶. Köpekler üzerinde yapılan koroner arter ligasyonun oluşturduğu EKG değişiklikleri Fred Smith⁷ tarafından belgelenmiştir. Bunun sayesinde insanlardaki akut miyokard infarktüsü sırasındaki EKG değişikliklerinin tanımlanmasının önü açılmıştır⁸. 1950’li yılların başında Karmen ve arkadaşları tarafından aspartat aminotransferazın (AST) miyokardiyal nekroz göstergesi olduğu ve akut miyokard infarktüsü tanısında kullanılabileceği bulunmuştur⁹. Bu buluş AMI da biyomarker kavramını ilk kez gündeme getirmiştir. 1960’lı yılların sonunda kreatin kinaz (CK) AST’ye nazaran miyokard nekrozuna daha spesifik bir kardiyak biyobelirteç olarak kullanılmaya başlamıştır¹⁰.

Akut MI’ı tanımlayan ilk kılavuz dünya sağlık örgütü (DSO)¹¹ tarafından 1959 yılında yayınlanmıştır. İlerleyen dönemde 1979 yılında bu tanımlama revize edilmiştir. 1959 yılındaki tanımlamada klinik semptom ve EKG değişiklikleri ile tanımlanırken, 1979 yılında CK-MB’nin de dahil olduğu biyobelirteçler de tanı kriterlerine eklenmiştir¹².

CK-MB 1970’li yılların başında miyokarda spesifik olması nedeniyle miyokard nekrozunu belirlemek için altın standart olarak kullanıma girdi.¹³ Fakat Dünya Sağlık Örgütünün tanımlamasında üç kriterden herhangi biri olması durumunda akut MI tanısının konulması, bu tanıyı belirleyiciliği olmayan ve yorumlamaya yönelik bias göstermeye açık hale getirmişti.

Kardiyak biyogöstergelerin özellikle de troponinin öneminin kavranması ile klinik akut MI tanımı bariz olarak değişmiştir. Kardiyak biyogöstergeler klinik tanı için ana kriter olarak kabul edilmeye başlandı. CK-MB biyobelirteci; akut MI tanısı ve infarkt büyüklüğü gösterisi olarak çok önemli bir yeri olmasına karşılık, kalp dokusuna spesifik bir biyobelirteç değildi¹⁴. Ayrıca hızlı bir şekilde yüksek konsantrasyona ulaşması ve renal atılımının hızlı olması, geç başvuran akut MI olgularında tanı kısıtlılığı yaratmaktaydı. Troponin bu ihtiyaçları karşılayan bir kardiyak belirteç olarak kullanıma girdi. Bu gelişmelere paralel olarak, bu dönemden sonra troponin çağı başladı.^{15,16}

Kardiyak troponin; serumda çok düşük miktarlarda bulunan, atılımı daha yavaş ve çizgili iskelet kasları ile çapraz reaksiyonu daha düşük bir kardiyak markerdi¹⁷⁻¹⁹. Kardiyak

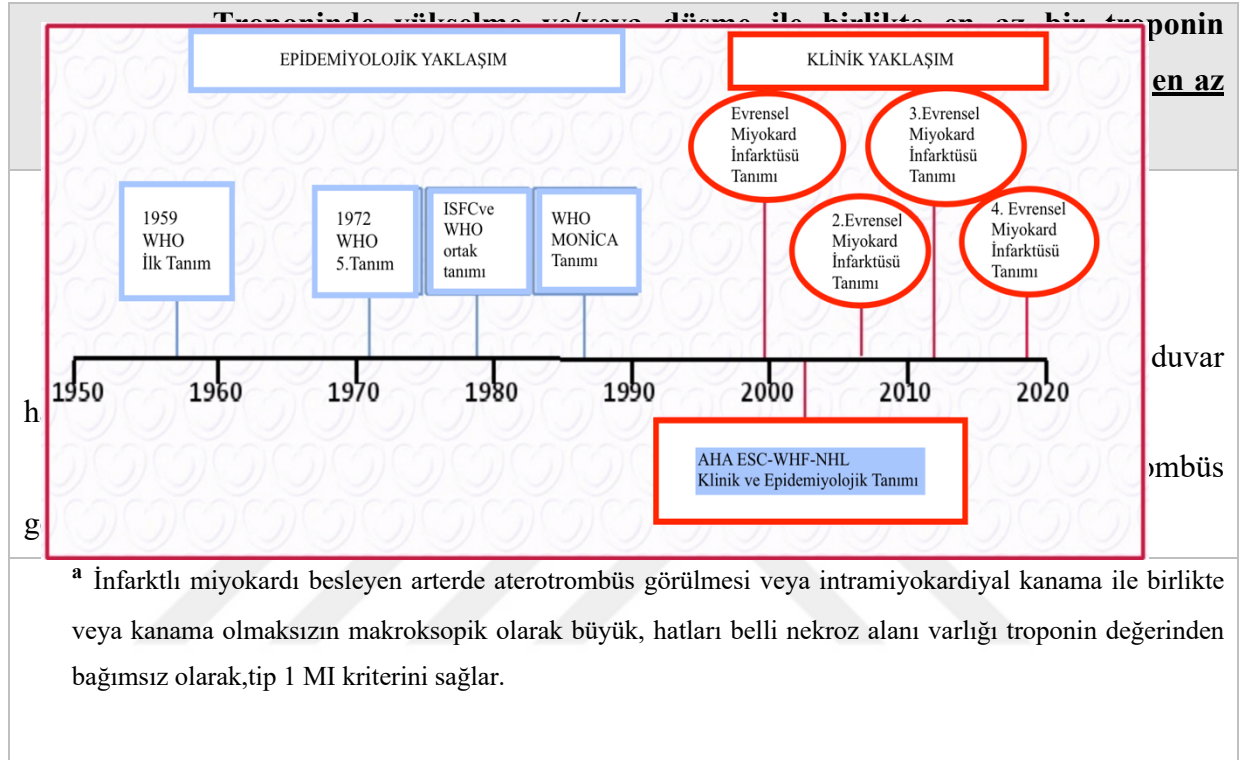
biyobelirteçler içinde kardiyak troponinin bu avantajı; CK,CK-MB ve diğer kardiyak biyobelirteçler arasında en çok tercih edilen biyobelirteç olma özelliğini kazandırdı²⁰.

2000 yılında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) heyetlerince akut miyokard infarktüsünün tanı kriterleri düzenlenerek ilk evrensel miyokard infarktüsü tanımı oluşturuldu¹⁸. Bu tanımda biyobelirteçlerin özellikle kardiyak troponinin seri ölçümlerde tipik olarak artıp veya azalmasının ve en az bir ölçüm değerinin 99 percentil üzerinde bir değerde olması gerektiği önerildi. Diğer kriterler ise iskemik semptomlar, iskemik EKG değişiklikleri veya koroner anjiyografi gerekliliğiydi. Sonrasında 2007 yılında ESC/ACC komitesi ikinci evrensel miyokard infarktüsü tanımını yaparak miyokard infarktüsü alt tiplerinin (tip 1-5) tanımlarını oluşturuldu²¹. Artan kardiyak troponin duyarlılığı nedeniyle 2010'lu yılların başında kararsız anjina hastalarından miyokard infarktüsü hastalarına büyük bir kayma gözlemlendi. Bu kaymanın en büyük sebebi ise arz/talep dengesizliğine bağlı olan tip 2 MI hastalarıydı. 2012 yılındaki 3. evrensel miyokard infarktüsü tanımında özellikle tip 2 MI ve kardiyak hasarlanma ("cardiac injury") ayrımı yapıldı²². Geçen süre zarfında kardiyak troponinlerin yerini yüksek duyarlılıklı ("high sensitive") troponinlere bırakması ile akut koroner sendrom hastalarında olduğu gibi kardiyomiyopati durumlarında ve diğer sistemik hastalıklarında ciddiyetine bağlı olarak kardiyak etkilenim yarattığı görüldü. Yapılan güncel çalışmalar sayesinde, anjiyografik olarak tıkalı koroner arter hastalığı bulunmayan ve miyokard infarktüsü kliniği ile başvuran hastalar daha sık farkedilmeye başlandı. Bu klinik özellikleri toplayan hasta grubu MINOCA (Myocardial Infarctus with Non-Obstructive Coronary Arteries) olarak tanımlandı. Bu dönemde troponin yüksekliğinin etiyolojisini doğru bir şekilde sınıflandırmak amacıyla ACC/AHA/ESC/DSO tarafından 4. evrensel miyokardial infarktüs tanımı konsensüs dökümanı oluşturuldu.

1.3 Evrensel Miyokard İnfarktüsü Tanımı

2018 yılında yüksek duyarlıklı troponin kullanımının artması ve güncel çalışmaların etkisi MINOCA, takotsubo kardiyomiyopatisi gibi kavramlarının öneminin artması ile 4. evrensel miyokard infarktüsü tanımı güncelleyen bir doküman yayınlanmıştır. 2018 Tip 1 MI kriterleri tabloda açıklanmıştır.⁴

Şekil 1: Evrensel Miyokard İnfarktüsü Tanımının Tarihsel Süreci



Tablo 1: 4. Evrensel Miyokard İnfarktüsü Tanımı Tip 1 MI Tanı Kriterleri

1.3.1 Biyokimyasal Belirteçler:

Miyokard infarktüsünün tanısında, miyokardiyal nekrozu kardiyak biyokimyasal belirteçler kullanarak tespit etmek büyük avantajlar sağlamıştır. Aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH)²³, CK, CK-MB²⁴ kalp hücresinin nekrozunu göstermesine rağmen bunların hiç biri kardiyak troponin kadar duyarlı ve spesifik olamamıştır²⁵. Troponin kitleri içinde ise özellikle Hs-Troponinler en duyarlı ve en spesifik olarak gösterilmektedir. Bu nedenle dördüncü miyokardiyal infarktüs evrensel tanımında kardiyak marker yerine troponin terimi kullanılmıştır. Yeni nesil kardiyak markerlar kardiyak hasarı sensitif bir şekilde göstermesine rağmen etiyoloji açısından bilgi vermemektedir²⁶. Troponin yüksekliği klinik tablo ile örtüşmediği durumlarda AKS dışındaki durumlar da düşünülmelidir. Örneğin miyokardit, takotsubo kardiyomiyopatisi vb. patolojilerde miyokard infarktüsü grubuna girmese de troponin değerleri

yükselebilmektedir. 4. evrensel MI tanımında troponinin yüksekliğinin miyokardial hasarlanma, nekroz nedeniyle olduğu altta yatan patofizyolojiyi göstermediği ayrıca belirtilmiştir.⁴

1.3.2 İskemik Semptomlar:

Akut miyokard infarktüsün tanısı tıbbi öyküyü almak ile başlar. En sık başvuru semptomunun göğüs ağrısı ve nefes darlığı olduğu görülmüştür. Bu semptomlara terleme, bulantı, baş dönmesi, senkop da eşlik edebilir. Çarpıntı gibi atipik şikayetlerle ve kardiyak arrest ile başvurulabilir veya bunların hiçbirisi olmadan da başvurulabilir⁵.

İskemik semptomlar bazen nörolojik, gastrointestinal pulmoner ve kas iskelet semptomları ile karışabilir veya hekim tarafından benzetilebilir⁴.

1.3.3 EKG Bulguları:

EKG, akut MI 'ın tanınmasında ve yönetiminde kritik öneme sahiptir. ST segmenti ve T dalga değişiklikleri, QRS komponentindeki değişiklikler miyokard iskemisinin bir göstergesi olabilir. Miyokard iskemisinin EKG değişiklikleri yarattığı ilk kez 1920 yılında Pardee ve arkadaşları²⁷ tarafından tanımlanmıştır. İskeminin yarattığı depolarizasyon bozukluğunun transmural veya subendokardial tutulumuna göre elevasyon veya depresyon yaratabileceği gözlenmiştir²⁸. Akut miyokard infarktüsü bu tanımlamalara göre klinik bulgularla birlikte iki şekilde tanımlanmıştır. 1) ST segment yükselmeli 2) ST segment yükselmez, (ST segment depresyonu, T dalga anormallikleri vb.)

ST segment yükselmesi ile birlikte olan MI (STEMI) kardiyak marker yüksekliği ile birlikte ST segment yüksekliğini yansıtır. Daha ciddi bir klinik durumu ifade eder.^{4,29} ST segment yükselmesi olmayan MI'da (NSTEMİ) kardiyak marker yüksekliği olmakla birlikte ST segment yükselmesi yoktur³⁰.

1.2.4 Görüntüleme Yöntemleri:

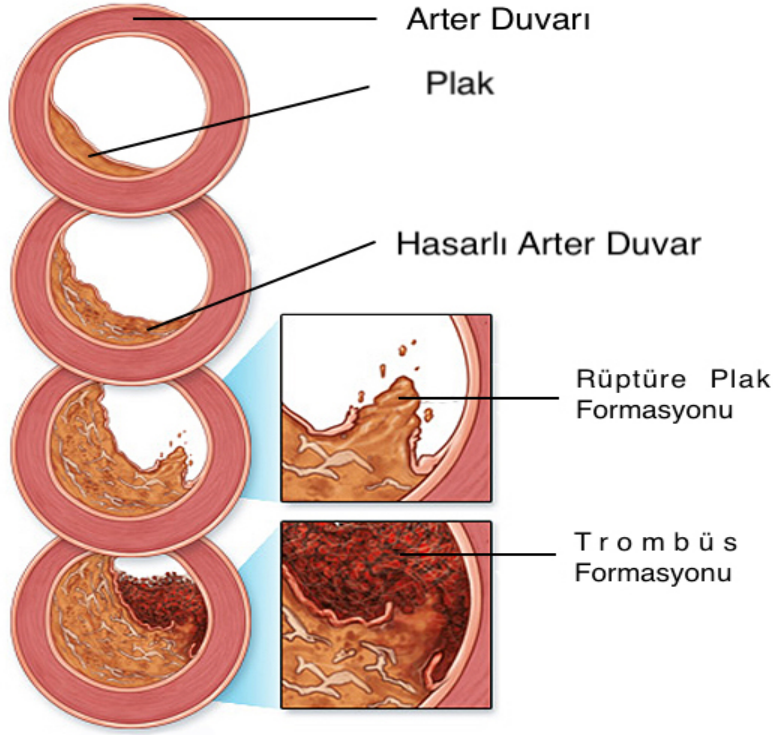
Genellikle görüntüleme yöntemleri, akut MI tanısından emin olunamayan, iskemiyi doğrulamak veya ekarte etmek için veya iskemik semptomların iskemik olmayan nedenlerini ortaya çıkarmak için kullanılmaktadır. Ekokardiyografi (EKO), Single Photon Emission Computary Tomografi (SPECT), Kardiyak MR (KMR), Kardiyak Bilgisayarlı tomografi (KBT) bu amaçla kullanılan görüntüleme yöntemlerindendir⁴.

1.4 Miyokard İnfarktüsünün Patofizyolojisi:

MI, patolojik olarak uzun süreli iskekiye bağılı miyokard hücre ölümü olarak tanımlanır. Miyokardiyal iskekiye neden olan mekanizmalar aslında koroner arter obstrüksiyonuna sebep olan mekanizmalardır. Koroner arter oklüzyonuna neden olan aterosklerotik plağın rüptürü ve/veya erozyonu %70 oranında akut MI'ın en sık nedenlerindendir^{31,32}. Akut MI'ın diğer nedenleri arasında koroner vasospazm, koroner emboli, aterosklerotik zeminde olmayan damar içi trombozlar gösterilebilir³³. Bu bölümde yoğunlukla koroner arter hastalığı zeminindeki patofizyolojik mekanizmalara değinilecektir. MINOCA ilgili kısım ilerleyen bölümlerde detaylı bir şekilde bahsedilecektir.

1.4.1 Ateroskleroz

Koroner ateroskleroz; orta ve büyük boyutlu koroner arterlerin intima tabasındaki plak formasyonunu temsil eder. Koroner aterosklerozun ilerlemesi yıllar alsa da risk faktörlerinin barlığında süreç hızlanmaktadır. Endotelial fonksiyon bozukluğu aterosklerozun ilk basamağıdır³⁴. LDL, sigara ile ortaya çıkan serbest radikaller, hipertansiyon, diyabet, çeşitli infektif süreçler , genetik bileşenler, endotel hasarlanmasını oluşturan risk faktörleridir^{32,33,35}. Endotel hasarlandıktan sonra subendotelial bölgeye inflamatuvar hücreler özellikle de makrofajlar göç eder³⁴. Fagosit ettikleri lipid içerikleri ile birlikte yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Bozulmaya ve erozyona yatkın aterosklerotik plaklar genelde lipid miktarı ve inflamatuvar hücre açısından zengin ince fibröz başlık barındıran ortasında nekrotik bir çekirdek içeren bir morfolojiye sahiptir^{36,37}. Koroner anjiyografi ve intravasküler ultrason (IVUS) teknikleri kullanılarak yapılan prospektif bir çalışma ³⁸ sonucunda plakta lipid yükü %70 ve üzerinde olan, fibröz kapsülü ince, minimal lümen aralığı 4.0 mm² daha küçük olan hastalarda aterosklerotik açıdan olay yaşama riski daha yüksek bulunmuştur. Diğer risk faktörleri ise minimal lümen obstrüksiyonu, neorevaskülarizasyon, artmış remodeling, plak içi hemoraji, adventisyal inflamasyon, beneklenme (*spotty*) tarzında kalsifikasyonların görülmesidir³⁹. Aterosklerozun AKS olgularına neden olmasının yanında çoğu zaman aterosklerozun ilerlemesi lineer olmayan, tahmin edilemeyen , klinik olarak sessiz bir yapı göstermektedir^{40,41}. Aterosklerotik plak kan akımını tamamen veya önemli ölçüde engellemeden bulgu vermeyebilir ⁴².

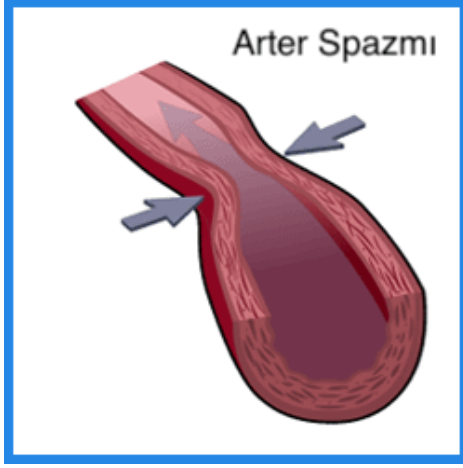


Şekil 3: Ateroskleroz Formasyonu

1.4.2 Tromboz:

Endotelyal fonksiyon bozukluğu enflamasyona neden olmasının yanında trombojenik aktiviteye de neden olur^{40,43}. Plak rüptüründe damar içine çıkan doku ve lipid faktörleri protrombotik- antitrombotik dengenin bozulmasına sonrasında trombotik aktivasyona neden olur. Trombüs formasyonu büyüyerek iskemik patolojilere neden olabilir.⁴⁴⁻⁴⁶ Plak erozyonunda, fibröz başlığı erozyona uğrayarak trombotik aktiviteyi tetikleyebilir.⁴²

Ekstresek koagülasyon yolu ile tromboz başlamış olur.⁴⁷ Oluşan trombüs kendiliğinden çözünüp dağılabilir veya artere bağlı kalarak tam oklüzyon veya tama yakın oklüzyona neden olabilir.⁴⁸ Damar rüptürü nedeniyle gelişen plak hemorajisi plak içine kan birikmesiyle oluşur. Plak hemorajisi sırasıyla plağı büyütür, lipid ve inflamatuvar⁴⁹ hücrelerin birikmesine neden olur ve bu durum kan akımını engelleyebilir.



Şekil 4: Koroner Arter Spazmı

1.4.3 Koroner Arter Spazmı

Koroner arter sistemi normal olmayan vazomotor cevaplar gösterebilir. Özellikle koroner arterlerin vazokonstruksiyonu tamamen veya tama yakın oklüzyona neden olabilir. Bu durumda miyokardiyal iskemiye sebep olur. Prinzmetal⁵⁰ ve arkadaşları tarafından, 1959 yılında yayınlanan makale ile koroner arterlerin spazmına bağlı olarak gelişen yeni bir anjina pectoris formunu (varyant anjina) tanımlamıştı. 1962 yılında ise Sones⁵¹ ve arkadaşları tarafından yapılan anjiyografik çalışmada varyant anjina sırasında koroner vazospazm olduğu net bir şekilde belgelendi. Sonrasında ise özellikle Japonya'dan bir çok varyant anjina vakaları bildirilmiştir^{52,53}. Uzun süreli oklüzyon koroner arter spazmı akut miyokard infarktüsüne neden olabilir^{54,55}.

Koroner arteriyel vasospazmın patofizyoloji multifaktöriyeldir. Otonom sinir sistemi bozuklukları, inflamasyon, genetik, endotelial fonksiyon bozukluğu, oksidatif stress gibi nedenler koroner arter spazmı ile ilişkili bulunmuştur⁵⁵⁻⁵⁷. Klasik koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilişkili değildir. Koroner arter spazmının insidansı ülkelere göre farklılık göstermektedir⁵⁸. Japon nüfusunda batılı toplumlara nazaran çok daha yüksek oranda görülmektedir. Irklara ait farklılıkların spesifik nedenleri bilinmese de patofizyolojik olarak bazı değişiklikler göstermektedir. Japon ve Kafkas kökenli hastalarda düşük prevalansta koroner plak ve daha yoğunlukla diffüz koroner hiper reaktivite olduğu bulunmuştur⁵⁸⁻⁶¹.

1.5 Akut Miyokart İnfarktüsünün Patolojisi

Kan akımının kesilmesiyle uzun süreli iskemiye maruz kalan miyokart dokusu hasarlanmaya başlar. Otopsi ve anjiyografi çalışmalarında aterosklerotik plakların ve trombozun AMI gelişimine yol açtığı görülmüştür. Davies⁶⁰ ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada akut

MI nedeniyle yapılan otopsi çalışmalarında %95 oranında rüptüre veya erozyona uğramış aterosklerotik plağın neden olduğu trombotik oklüzyon saptanmıştır. DeWood³⁰ tarafından yapılan anjiyografi çalışmalarında semptomun ilk 4 saatinde gelen akut MI hastalarında , total tromboze enfarkt ilişkili arter %87 oranında bulunurken semptom başlangıcından sonra 12-24 saat arasında başvurularda bu %65 olarak saptanmıştır. Bu duruma neden olarak vasospazmın çözülmesi, trombüsün rekanalize olması veya iki faktörün de birlikteliği şeklinde düşünülmüştür. 1974 yılında yayınlanan Gould ve arkadaşları⁶¹ tarafından yapılan çalışmada koroner arterlerdeki stenozun damarın yüzde ellisinde darlık oluşana kadar kan akımını etkilemediği gösterilmiştir. %70 ve üstü lezyonların mutlaka akımda kısıtlılık yaparken, %90 üzerinde ise iskemi ile birlikte istirahat sırasında anjina ile ilişkili olduğu saptanmıştır .

Koroner sirkülasyon kalbin normal fonksiyonunu göstermesi için gereken oksijeni miyositlere ulaştırmak için kritik bir öneme sahiptir. Kan akımının kesilmesi ise miyositlerde hasar ve fonksiyon kaybına neden olur. İskemide moleküler düzeyde substrat ve oksijen azalır. Bu durum hücresel enerji metabolizması için kritik öneme sahip olan adenosin trifosfat (ATP)'nin azalmasına hatta tükenmesine neden olur. Ca^{+2} alım mekanizması bozularak yapısal hasar ve miyokardiyal sersemleme (stunning) meydana gelir^{62,63}. Gelişen anaerobik metabolizma hücre içerisinde laktik asit, inorganik fosfat, H^+ iyonu miktarını artırır. Bu durum da asidozu azalmak için Na^+-H pompası aktive olur. Yoğun bir sodyum girişi olmasına karşın ATP olmaması nedeniyle sodyum pompası çalışmaz ve sodyum hücre dışına atılamaz. Bu durumda hücrede osmotik bozukluk ve sarkolemma kırılabilirliğine (fragilitesine) sebep olur. Ve uzamış iskemi süresince miyokart nekrozuna yol açabilir⁶⁴.

MI, patolojik olarak uzun süreli iskemiye bağlı miyokart hücre ölümü olarak tanımlanır. Azalan hücresel glikojen , gevşemiş miyofibriller, sarkolemmal bozulma ilk ultrastrüktürel değişikliklerdir ve iskemi başlangıcından 10 ila 15 dakika kadar erken görülür⁶⁴. Mitokondri anomalileri elektron mikroskobu ile koroner tıkanmadan 10 dakika sonra gözlenir ve ilerleyici olarak seyredir⁶⁵. Miyosit nekrozunun insanlarda ölüm sonrası inceleme ile tanımlanması hayvan modellerinin aksine saatler alabilir. Deneysel olarak nekrozun subendokardiyumdan subepikardiyuma doğru ilerlemesi saatler alabilir. İlerleme için geçen süreyi; kolleteral akım, azalmış miyokart ihtiyacı, damarın aralıklı tıkanıklık göstermesi gibi faktörler uzatabilir⁶⁶. Zamanında reperfüzyon tedavisinin uygulanması, miyokart hasarını azaltmada kilit role sahiptir.^{67,68}

1.6 Akut Miyokart İnfarktüsünün Tanısı – İlk Değerlendirme

Kolleteral damarlar miyokardiyal hücre ölümünü sınırlamaya çalışsa dahi uzamış miyokardiyal iskemi birkaç saat içerisinde geri dönüşsüz olarak miyokart hasarına neden olur. Bu nedenle miyokart infarktüsünün erken ve doğru tanısı, uygun tedavinin erken başlaması için önemlidir.

1.6.1 EKG:

Evrensel miyokart infarktüsü tanımında da bahsedildiği gibi EKG; miyokart infarktüsü şüphesi olan hastalarda klinik olarak önemli bir tanı ve takip aracıdır. 12 derivasyonlu EKG, kolay ulaşılabilir ve geniş kullanım alanları olan bir tanı yöntemidir. Böylece EKG, risk sınıflandırılması ve tedaviye hızlıca başlanmasını sağlar.

STEMİ

ST segment yükselmeli EKG'ye sahip kardiyak marker yüksekliği olan hastalar STEMI olarak sınıflandırılırlar. Altta yatan etiyoloji genellikle trombus tarafından tıkanan infarkt ilişkili artere bağlı transmural infarkt/iskemidir^{69,70}. Çekilen EKG STEMI hastalarında infarkt ile ilişkili arter, infarktın lokalizasyonu ve büyüklüğü konusunda bilgi verir^{69,71}. Gecikmiş tanı, gecikmiş koroner reperfüzyon tedavisi demektir. Bu durum STEMI hastalarında mortaliteyi arttırmaktadır⁷². Çoğunlukla infarkt ilişkili arterin reperfüzyon sağlanması durumunda ST segment yüksekliği de izoelektrik hatta iner⁷² (Bkz: Tablo 2)

NSTEMİ

Başvuru sırasında çekilen EKG'de, ST segment yükselmesi olmayıp, kardiyak biyobelirteç yüksekliği olan hastalar NSTEMİ olarak sınıflandırılmaktadır⁶⁹. EKG değişikliğinin olmaması, NSTEMİ'yi ekarte ettirmez. Yapılan çalışmalarda iskemik semptomu olup EKG değişikliği olmayan %5'lik bir NSTEMİ grubu mevcuttur. Çoğunlukla subendokardial iskemiye gösteren ST segment depresyonu görülmektedir.

4. EVRENSEL MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANIMI ST ELEVASYONU KRİTERLERİ:

J noktasından itibaren olacak şekilde birbirine komşu iki derivasyonlarda yeni gelişen ST segment yüksekliği;

- 40 yaş altındaki erkeklerde V2-V3 derivasyonlarında $\geq 2,5\text{mm}$ 40 yaş üzerindeki erkeklerde $\geq 2\text{mm}$ ve kadınlarda $\geq 1,5\text{mm}$ üstü ST segment yüksekliği
- Diğer tüm derivasyonlar için ise 1 mm ST segment yüksekliği

Tablo 2: 2018 4.Evrensel Miyokardiyal İnfarktüs Tanımı- ST Segment Yüksekliği olan Miyokart İnfarktüsü Tanı Kriterleri

1.6.2 Kardiyak Biyobelirteçler:

Akut MI şüphesi olan hastalar için kardiyak troponin veya CK-MB gibi kardiyak biyobelirteçler miyokardiyal hasarı doğrulamak için kullanılırlar⁴. Kardiyak troponin akut miyokart infarktüsü tanısını koymak için altın standart tanı aracıdır^{4,73}. Troponinler miyokardiyal hasarlanmanın başlamasında 4-6 saat içinde yükselip 24. saatte zirve seviyeye ulaşır. Yüksek duyarlılıklı kardiyak troponinler ise kardiyak hasarlanmayı göstermede hem daha hızlı hem de daha duyarlı sonuç vermektedir. Kardiyak hasarlanmadan birkaç saat sonra serumda ölçülebilir seviyeye gelmektedir^{74,75}. Biyobelirteçler kardiyak hasarlanmayı doğrulamada önemli olmasına rağmen akut miyokart infarktüsünün yönetiminde etki etmemektedir. Ayrıca kardiyak troponin yüksekliği durumu akut miyokart infarktüsü haricinde de görülmektedir.(Tablo 3) örneğin ; miyokardit, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisine eşlik eden hipertansiyon, aort kapak bozuklukları, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, pulmoner emboli, amiloidoz, sepsis, SIRS, ciddi yanıklar, hipotansiyon vb⁷⁶. Buna rağmen AKS risk sınıflandırmasında kardiyak troponin sınıf I öneri düzeyi ile önerilmekte olup troponin düzeyindeki artış koroner arter hastalığının ciddiyeti ve tutulum düzeyi ile yakından ilişkilidir⁷⁷. Bununla birlikte kardiyak troponin çok iyi bir prognostik gösterge teşkil eder. Troponin yüksekliği ile başvuru koroner arter hastalığından bağımsız bir şekilde kötü prognoz göstergesidir^{78,79}.

Troponin Yüksekliğinin Potansiyel Nedenleri

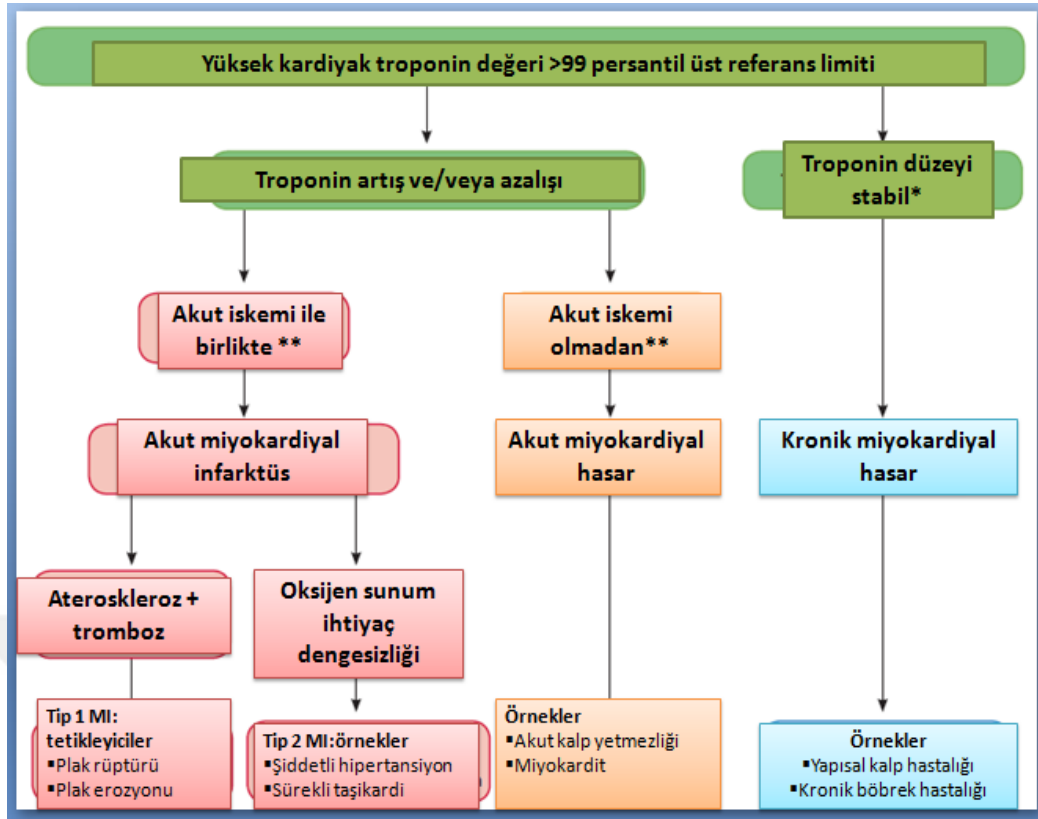
1) Koroner Nedenler:

• Plak rüptürü veya erozyonu • Koroner arter spazmı • Spontan koroner diseksiyonu • Akut aort diseksiyonu (koroner arterlere ilerlemiş) • Koroner mikrovasküler disfoksiyon • Koroner emboli • Sempatomimetik ajanlar -Kokain Meta amfetamin
2) Koroner Dışı Nedenler: a) Kardiyak ilişkili bozukluklar • Miyokardit • Takotsubo kardiyomiyopatisi • Kardiyomiyopatiler • Kardiyak Travma • Ağır Egzersiz • Taşiaritmiler • Kardiyotoksinler – Kemoterapi ilaçları b) Kardiyak dışı bozukluklar • İnme • Pulmoner Tromboemboli • Sepsis • ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) • Son dönem böbrek yetmezliği

Tablo 3: Troponin Yüksekliğinin Potansiyel Nedenleri (Agewall ve arkadaşları)

1.6.3 Koroner Anjiyografi:

Koroner anjiyografi (KAG) girişimlerinin başlaması ile kardiyoloji açısından yeni bir çağ başlamış oldu. Geçmişte laboratuvar ortamında in vivo olarak görüntü elde edilen arterler koroner anjiyografi ile koroner anjiyografinin gelişmesiyle, sadece görüntülenmek ile kalmayıp aynı zamanda koroner arter hastalığını anlamakta ve tedavi etmekte büyük gelişmeler göstermiştir. Troponin yüksekliğini değerlendirmek için, 4. Evrensel MI kılavuzunda önerilen algoritma Şekil 4’de sunulmuştur.



Şekil 4: Troponin yüksekliği algoritması (4.Evrensel Miyokard İnfarktüsü Kılavuzu)

1.6.4 Koroner Arter Hastalığının Eşlik Ettiği Akut Miyokard İnfarktüsü (MI-KAH)

Eski dönem koroner anjiyografi çalışmaları akut miyokard infarktüsünde tıkalı koroner arter hastalığının büyük etkisi olduğunu göstermiştir. Ağrı ortaya çıktıktan 4 saat içinde koroner anjiyografiye alınan STEMI hastalarının %90'lık bir bölümünde³⁰, ağrı başladıktan 24 saat içinde anjiyografiye alınan NSTEMI hastalarının ise %26'lık bir bölümünde bir koroner arterin tıkalı olduğu görülmüştür⁸⁰. Daha sonraki çalışmalarda da yüzdelik dilimde oranlar değişse de, bu bulguları destekleyen kanıtlar elde edilmiştir. Ve bu çalışmalarda akut koroner sendrom ile başvuran olguların %90'lık bir bölümünde etiyolojinin tıkalı koroner arter hastalığı olduğu görülmüştür³⁰.

1.6.5 Koroner Arter Hastalığının Eşlik Etmediği Akut Miyokard İnfarktüsü (MINOCA):

Koroner anjiyografi çalışmaları ile net bir şekilde koroner arter hastalığının önemi vurgulanmış olsa da küçük bir hasta grubunda herhangi bir koroner arter hastalığı olmadığı görülmüştür. Bu bulgular ciddi şekilde büyük hasta sayılarına ulaşan akut miyokard infarktüsü kayıt çalışmalarında koroner arter hastalığı bulunmayan MI grubu % 1-11

aralığında bulunmuştur⁸¹⁻⁸³. Bu alt grup 2013 yılında Beltrame ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile “Myocardial Infarction With Non Obstructive Coronary Artery” (MINOCA) ⁸⁴ olarak tanımlanmıştır. Literatürlerdeki tutarsızlık nedeniyle bu sendromun önemi net olarak kavranamamıştır.

“Klinik prezantasyonu obstrüktif koroner arter hastalığına benzer bu olguları yine aynı şekilde mi yönetelim?”, “Kimlerde daha sık bekleyelim? “AKS şeklinde başvurusunun altında yatan mekanizma nedir ?” şeklinde sorular gündeme gelmiştir. Bu sorular neticesinde, çalışmalarda artış olmuş ve 2017 yılında ESC tarafından Uzlaşa raporu olarak yayınlanmıştır. 2018 yılındaysa, MINOCA 4.evrensel miyokart infarktüsü tanımı kılavuzuna ayrı bir bölüm olarak girmiştir. Bu hastalık grubu bu çalışmanın devamında MINOCA şeklinde tanımlanarak devam edilecektir

2.) GENEL BİLGİLER

2.1 Tıkayıcı Koroner Arter Hastalığı Olmayan Miyokard İnfarktüsü

Akut koroner sendromlar (AKS) dünya genelinde ölümün en önde gelen üç nedeninden bir tanesidir. AKS stabil olmayan anjina (UAP), NSTEMİ ve STEMİ ile karakterize klinik sendromları kapsar. Son yıllarda AKS tanı ve tedavinin yönetilmesinde önemli mesafeler kat edilmiştir. Yapılan çalışmalarda AKS olguların %90'dan fazlasında en az bir koroner arterde obstrüktif lezyon mevcudiyeti gösterilmiştir. Diğer taraftan olguların yaklaşık %10'unda tıkayıcı koroner lezyon saptanamamıştır.^{30,80} Yapılan akut miyokart infarktüsü (AMİ) kayıt çalışmalarında da koroner anjiyografide olguların %1-14'ünde tıkayıcı koroner darlık olmadığı saptanmış ve bu olgularda miyokardiyal hasarın mekanizması hakkında bir dizi soru işaretleri ortaya çıkmıştır⁸¹⁻⁸³. Bu olguların tıkayıcı damar hastalığı olan diğer AKS olgularından klinik ve demografik olarak farklı olup olmadıkları, tedavi ve yönetim yaklaşımları, aydınlatılması gereken temel hususlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Benzer şekilde altta yatan fizyopatolojik süreçler ve prognoz açısından da belirsizlik dikkati çekmektedir.

2.2 MINOCA Tanımı

MINOCA teşhisi için hem miyokard infarktüsü klinik olarak belgelenmeli, hem de tıkayıcı koroner arter hastalığı olmadığı anjiyografik olarak gösterilmelidir. Klinik olarak belgelemek için öncelikle miyokart infarktüsü kliniğinin tanısını netleştirmek gerekmektedir. MINOCA tanısı koyabilmek için 4. Evrensel miyokart infarktüsü kılavuzunun MI ile ilgili tanı kriterlerini sağlamalıdır. MINOCA'dan bahsetmek için ise bu klinikteki hastaların koroner anjiyografi bulgularında %50 ve üzerindeki bir düzeyde tıkayıcı bir plak görülmemelidir. Ve anjiyografi sırasında, spesifik kesin bir teşhisin olmaması gerekmektedir. MINOCA tanısal kriterlerinin detayları *tablo 4*'de belirtilmektedir.

2.3 MINOCA İçin Tanısal Kriterler:

Tablo: MINOCA Tanı Kriterleri

MINOCA tanısı, akut miyokart infarktüsü (AMI) ile uyumlu klinik durum varlığında aşağıda sıralanmış anjiyografik kriterlerin varlığında konulur.

- AMI kriterleri
- Kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değer 99. persantil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olması ile birlikte, biyobelirteç değerlerinde yükselme ve/veya düşüşün saptanması
- Ve
- Aşağıdakilerden en az biriyle infarktüsün klinik kanıtının doğrulanması:
 1. İskemi belirtileri
 2. Yeni veya yeni olduğu düşünülen anlamlı ST-segmenti-T dalgası (ST-T) değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu (SoDB)
 3. EKG’de patolojik Q dalgalarının gelişmesi
 4. Yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması
 5. Anjiyografi veya otopside intrakoronar trombusun belirlenmesi
- Anjiyografide non-obstrüktif koroner arterlerin gösterilmesi:
 - a. Koroner anjiyografide herhangi bir olası infarktten sorumlu arterde tıkalı damar hastalığının olmaması ($\geq$ %50 koroner arter darlığının olmaması) olarak tanımlanır.
 - b. Üstteki kriter şu iki hasta grubunu da kapsamaktadır;
- 2. Normal koroner arterler ($>$ %30 darlık olmaması)
- 3. Hafif koroner ateromatozis ($>$ %30 darlık $<$ %50) saptanan olgular.
- Akut prezantasyon için belirgin bir spesifik nedenin olmaması:
 - a. Anjiyografi sırasında, klinik prezantasyon başka bir sebep ve dolayısıyla spesifik kesin bir teşhisin olmaması;
 - b. Buna göre, MINOCA olgusunu altında yatan nedeni için daha fazla değerlendirmesi gerekir.

Tablo4: MINOCA Tanı Kriterler (2016 ESC MINOCA Uzlaş Raporu)⁸⁵

2.4 MINOCA Prevalansı:

Çalışmalara göre bazı farklılıklar gösterse de 2015’e kadar yapılan 27 büyük klinik çalışmadan koroner anjiyografi yapılan 176,502 MI hastanın dahil edilen meta analiz sonucunda MINOCA prevalansı %1-14 arasında ortalama olarak %6 (%95 CI %5-7) olarak

bulunmuştur⁸⁶. 2015 sonrasında yapılan çalışmalarda da çoğunlukla %5-15 arasında seyretmiştir⁸⁶⁻⁸⁹.

2.4.1 Klinik Karakteristik Özellikleri:

Cinsiyet;

MINOCA hastalarında MI-KAH hastalarına göre kadın cinsiyet bir çok çalışmada daha baskın olarak bulunmuştur^{4,86,90}. MINOCA hasta dağılımına bakıldığında kadın yüzdesi tüm hastaların %50 si şeklinde iken MI-KAH hastalarında sadece %25 ini kadın nüfus oluşturur. Tıkalı koroner arter hastalığı genç orta yaşlarda erkeklerde daha sık olarak görülür⁸⁵.

Yaş:

MINOCA hastaları MI-CAD hastalarına göre daha gençtir. Büyük bir sistematik derleme yayında ortalama MINOCA yaşı 58 MI-KAH 'da ise ortalama yaş 61 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalardaki bulgulara Pasupathy ve arkadaşlarının yaptığı meta analize benzerlik göstermektedir^{86,90,91}.

İrk:

Afroamerikan , Siyah , Maori , Pasifik , Hispanik ırklarda daha sık izlenmektedir^{87,88,92}. 2019 yılında yapılan Çinli hastalar üzerindeki yapılan kohort çalışmasında MINOCA prevalansının, Avrupa ve Amerika kohortuna benzer olduğu olarak raporlanmıştır⁹⁰.

Risk faktörleri:

Koroner arter hastalığında tipik olan risk faktörleri, MINOCA hastalarında bazı farklılıklar göstermektedir. MINOCA hastalarında displipidemi prevalansı anlamlı olarak daha düşük gözükmetedir.⁸⁶ Diğer risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, diyabet, aile öyküsü) daha az sıklıkla görülmektedir.^{87,88,93} Fakat bu diğer çalışmalarda aynı şekilde bulunmamıştır⁸⁶

Başvuru EKG özellikleri:

MINOCA, altta yatan etiyolojiden bağımsız EKG'de ST yükselmesi ile veya ST segment yükselmesi olmadan ortaya çıkabilmektedir.¹⁰ çalışmanın dahil edildiği meta analizde vakaların %33 STEMI şeklinde başvurmakta olup NSTEMI şeklinde prezantasyon daha sık görülmektedir⁸⁶. Kadınlarda tıkalı olmayan koroner arter hastalığının oranı STEMI ve NSTEMI'de benzerken, erkeklerde bu oran NSTEMI'de STEMI'ye göre daha düşüktür. 2019 yılında yayınlanan 2251 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında katater

laboratuvarına alınan STEMİ kliniği ile başvuran hastaların %4.4 ü çıkış tanısı olarak MINOCA olarak saptanmıştır⁹⁴.

Semptom Özellikler:

Başvuru sırasındaki semptom özellikleri ve hastaların şikayetlerini tanımlamak için yapılan çalışmada MINOCA ve MI-KAH grubundaki hastaların başvuru şikayetleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Substernal ağrı her iki grupta da en sık bildirilen ağrıydı. Ardından sol taraflı göğüs ağrısı (%36- %38, $p>0.05$) ve sol kol ağrısı (%33'-%36, $p>0.05$) en sık görülen prezantasyon şekli olarak belirtilmiştir. Göğüs ağrısı yoğunluğu açısından gruplar arasında fark yoktu. Göğüste sıkışma (% 44'e karşılık% 41, $p>0.05$) ve ağırlık hissi (% 41'e karşı% 40, $p>0.05$) iskemik MINOCA ve MI-CAD hastalarında yaygın olarak bildirilirken, hastaların küçük bir kısmı keskin, sıkma ve yanma gibi semptomlar bildirmektedir⁹⁵.

2.4.2 Biyokimyasal ve Görüntüleme Özellikler:

MINOCA grubunda TG, LDL-C, cTnT, CK-MB ve miyogloblin seviyeleri anlamlı derecede düşüktür^{86-88,96}. Ekokardiyografide MINOCA grubundaki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) daha yüksek olduğu görüldü⁹⁰.

2.4.3Anjiyografik Özellikler:

MINOCA 'nın tanımı gereğince koroner anjiyografi sonucunda <%50'den az lezyona sahip olması gereklidir. Normal damarlar (koroner arter hastalığı olmayan) ile küçük düzensizlikler ve plaklara sahip damarların sıklıklarının karşılaştırıldığı 5 klinik çalışma ve toplam 1064 MINOCA hastası için normal damar prevalansı %51 olarak saptanmıştır⁸⁶. (%95 CI %39-61)

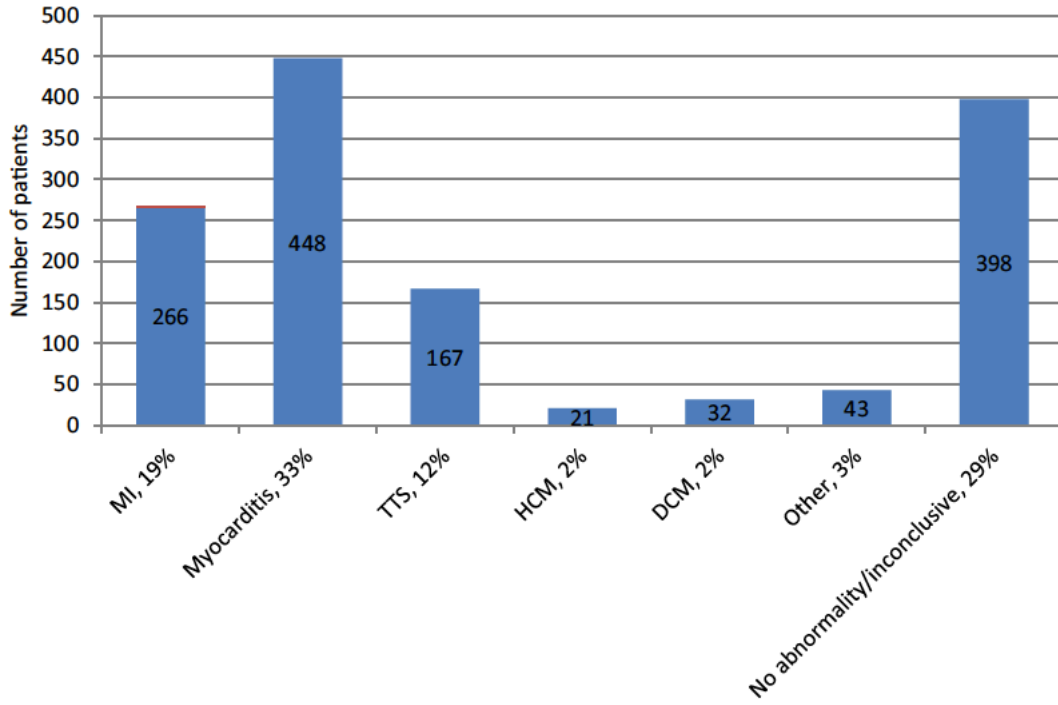
2.4.4 Prognoz:

MINOCA hastalarında prognozu değerlendiren çalışmalar izlem sürelerinde oldukça heterojendi ve çok azında kardiyak mortalite veya yeniden infarktüs sıklığı bildirildi. Toplam 8 çalışma, MII'dan sonra hastane içi dahil (5 çalışma, $n = 9,564$) ve 12 ay (4 çalışma, $n = 1,924$) dahil olmak üzere MINOCA hastalarında tüm nedenli ölümleri bildirmiştir. Bu çalışmaların havuzlanmış meta-analizi, hastane içi tüm nedenli ölümler ve 12 aylık tüm nedenli ölüm oranı olarak sırasıyla% 0,9 (% 95 CI:% 0,5,% 1,3) ve % 4,7 (% 95 CI:% 2,6,% 6,9) ortaya koydu⁸⁶. MINOCA hastalarında hastane içi mortalite ve 12 aylık mortalite daha

düşük olmasına rağmen, bu hastalar tarafından gösterilen sınırlı klinik ilgi göz önüne alındığında, bulgular endişe verici olmaya devam etmektedir. Başka bir yünden, Kore MI Kayıt Defteri, 8,510 ardışık MI hastasında 12 aylık tüm nedenli mortaliteyi değerlendirdi, MINOCA hastalarında %3,1, tek veya çift damarlı koroner arter hastalığı olanlarda %3,2 ve üçlü damar hastalığı veya önemli bir sol ana koroner arter darlığı olanlarda %6,5 olarak rapor edildi. Korean MI çalışmasına göre, stabil göğüs ağrısı (yani MI öncesi değil) ve anjiyografide normal pürüzsüz koroner hastaları yıllık %0,2'lik bir ölüm oranına sahipken, sadece küçük damarsal düzensizliklere sahip olanlar yıllık %0,3'lük ölüm oranına sahip olarak görüldü. Buna göre, MINOCA hastalarının; stabil göğüs ağrısı ve tıkalı olmayan koroner arter hastalığı olanlara kıyasla kötü prognoza sahip olduğu görüldü. Bu hastaların prognozu daha çok tek veya çift damar koroner arter hastalığı olanlara benzemektedir⁸².

2018 yılında 4793 hasta ile yapılan, sadece ST yükselmeli hastaların alındığı çalışmada ise; tıkalı koroner arter hastalığı olanların 30 günlük mortalite oranı %7, tıkalı olmayan koroner arter hastalığının %5, normal koroner arter sonucu olanların ise %4 olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada gruplar arasında koroner arterleri normal olan grubun 1 yıllık mortalitesi en az çıkarken, genel popülasyona kıyaslandığında anlamlı olarak ölüm oranı fazla olarak görülmektedir⁹⁷. Tıkalı koroner arter hastalığı olan grup %70 gibi yüksek bir oranda kardiyovasküler nedenle ölürken, tıkalı koroner arter hastalığı olmayan grup (%38) ve normal koroner arter hastalığı olan grupta %32 gibi bir oranla kardiyovasküler ölüm görülmüştür. Bu iki grupta daha çok kardiyak dışı nedenlerle ölüm yaygındır. En yaygın nedenler arasında kanser ve enfeksiyon başı çekmektedir⁹⁷. Prognostik belirteçler açısından MINOCA hastaları içinde kötü prognoz göstergeleri; ileri yaş, kadın cinsiyet, atriyal fibrilasyon, düşük EF kardiyak advers olaylar açısından bağımsız risk göstergesi olarak bulunmuştur^{87,97,98}.

2.5 MINOCA İçin Patofizyolojik Mekanizmalar:



Şekil 5: MINOCA Kardiyak MR ile Etiyoloji Dağılımı (Pasupathy ve arkadaşları 2015)

2.5.1 Plak Distrupsiyonu:

Aterosklerotik plak distrupsiyonu, MINOCA'nın sıklıkla görülen sebeplerinden bir tanesidir. Plak distrupsiyonu terimi; plak rüptürü, plak erozyonu ve kalsifik nodülleri kapsamaktadır. Plak distrupsiyonu, trombüs formasyonu oluşturarak distal embolizasyon, koroner vasospazm, geçici tam oklüzyon gösterebilir. Bunun anjiyografik olarak görünümü plak üzerinde hazzy görünüm, küçük dolum defektleridir. Kesin olarak tanı koyulabilmesi için ise yüksek çözünürlüğe sahip optik koherens tomografi (OCT), intravasküler ultrasonografi (IVUS) gerekmektedir. Bilgisayarlı tomografi lümen içi patolojiler konusunda her zaman net bilgi veremeyebilmektedir⁹¹. Plak distrupsiyonu, üzerinde trombüs bulunmasa bile, miyokart infarktüsünün evrensel tanımına göre tip-1 AMI'da meydana gelir. IVUS ile yapılan iki çalışmada MINOCA hastalarında plak rüptürü ve ülserasyonu %40 civarında gösterilmektedir.^{9,100}.

MINOCA hastalarında görülen myonekrozun nedeni plak üzerine binen trombüs, vasospazm tromboembolizm veya bunların kombinasyonu olarak görülmektedir. Başka bir teoriye göre ise trombüse karşı endojen savunma mekanizmamız tarafından tamamen trombotik oklüzyona uğrayan damarın spontan olarak rekanalize olmasıdır¹⁰¹. Kardiyak MR

da geniş bir alanda ödem olup, küçük bir alanda miyonekroz olan veya miyonekroz gelişmemiş plak distrupsiyonu olan hastalarda büyük damarlarda geçici olarak tıkanıklık olduğu düşünülmektedir¹⁰⁰. Plak rüptürü, plağın içi ile koroner lümeni arasında bağlantıya neden olan fibrin kapak düzensizliğini belirtmek için kullanılır. Plak erozyonu ile karşılaştırıldığında daha sık ince fibröz kap ve daha sık sorumlu (külpirit) olmayan lezyonlarda görülür¹⁰². Plak erozyonuysa rüptür olmadan plak lümenine birleşik trombüs olarak tanımlanır. Plak erozyonu daha çok kronik inflamasyon nedenli endotelin bozulması ile ilişkilidir.¹⁰² Trombüs aspiratlarında plak rüptürünün aksine kırmızı trombüs yerine daha çok beyaz trombüs gözüktür. Plak erozyonu daha çok geç tip trombüs¹⁰³ ve distal embolizasyon¹⁰⁴ ile ilişkilidir. MINOCA hastaları için plak erozyonu önemli bir patolojik mekanizmadır. Distal embolizasyonun¹⁰⁴ fazla olup ana damarlarda problem daha az görülmektedir. Plak rüptürü genelde erkeklerde ve yaşlı kadın hastalarda olurken plak erozyonu sıklıkla kadın ve genç yaş, sigara içicisi grubunda görülür¹⁰³. Kalsifik nodüller MINOCA hastalarında çok daha nadir görülmektedir¹⁰⁵. Plak distrupsiyonu MINOCA hastalarında sık görülmekle birlikte OCT ve IVUS'un rutin olarak daha çok kullanılması ile bu oranın daha da artacağı düşünülmektedir.

2.5.2 Koroner Arter Spazmı:

Koroner arter spazmı; tıkalıcı koroner arter hastalığı olan miyokart infarktüsü hastalarında da potansiyel katkıda bulabileceği gibi MINOCA hastalarında özellikle dikkat edilmesi gereken etiyolojiler arasındadır. Arteriyal spazm düz kasların hiperreaktivitesine bağlı olarak endojen faktörlerle veya kokain meta-amfetamin 5-flurourasil gibi dış etkenler nedeniyle oluşabilir. Koroner arter spazmı terimi ciddi vasokonstruksiyon (>%90) nedeniyle epikardiyal koroner arterlerde koroner akımı kısıtlanmasına verilir. Vasospastik anjina (Varyant, Prinzmetal) ise vazospazma bağlı olarak gelişen dinamik EKG değişikliği ve ST yükselmesi görülmesinin klinik prezentasyonudur¹⁰⁶. Uzamış vazospazm klinik olarak MINOCA kliniğine neden olabilir. Klinik özellik olarak değerlendirildiğinde, vazospastik anjina dinlenme durumunda bile olan tekrar edici anjinalar görülür bu anjina kısa etkili nitratlara cevap verir, sirkadien bir ritim gösterir (noktürunal anjina) Spontane epizotlar sık olmuyorsa o zaman provokasyon testlerine ihtiyaç duyulabilmektedir. Provokasyon testleri daha önceden MI geçirmiş hastalarda güvenilir bir şekilde uygulanabilirken MI 'ın akut fazında kaçınılması önerilir. Provokasyon testleri ile yapılan çalışmalarda indüklenabilir vasospazmın MINOCA olgularında %46'lık bir paya sahip önemli bir etiyoloji olduğunu göstermiştir.¹⁰⁷

2.5.3 Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon:

Epikardiyal koroner arter hastalığı; koroner anjiyografi ile kolayca görüntülenebilir ve revaskülarizasyon tedavileri uygulanabilir. Koroner mikrosirkülasyon (<0.5mm altı damarlar) göstermek ise bir hayli zordur. Ayrıca tıkalı koroner arter hastalığı yokluğunda direncin %70 ini oluşturur¹⁰⁸. Mikrovasküler disfonksiyon, MINOCA'nın patogenezinde potansiyel olarak katkıda bulunabilir ve endotel bağımlı veya bağımsız disfonksiyon şeklinde görülebilir.

Mikrovasküler disfonksiyon, kronik stabil anjina gibi durumlarda iyi tanımlanmış bir klinik antitedir.¹⁰⁹ Mikrovasküler anjina klinik olarak; iskemik göğüs ağrısı, tıkalı olmayan koroner arter hastalığı ve azalmış koroner akım olarak tanımlanmıştır¹¹⁰.

Azalmış koroner kan akımını değerlendirmek için;

- 1)Koroner Akım Rezervinin <2.0 (Adenozin uygulanması sonrası)
- 2)Provokasyon testi ile mikrovasküler spazm kanıtı olması (Asetilkolin uygulanması sonrasında koroner arter spazmı olmadan, iskemik EKG değişikliği ve göğüs ağrısı olması)^{110,111}

Azalmış koroner kan akımını koroner anjiyografik olarak düzeltilmiş TIMI (Trombolysis in Miyokardial İnfarktüs) kare sayısı ile değerlendirilmesidir. Bu aynı zamanda koroner yavaş akış fenomeni(slow flow) olarak bilinir, kendiliğinden ortaya çıkabilen ve anjiyografik kontrastın [bir damarı doldurmak için >3 atım gerektiren] gecikmeli geçişi olarak tanımlanır¹¹².

Koroner mikrovasküler disfonksiyon, göğüs ağrısı olan invaziv olarak kritik olmayan koroner arter hastalığı olan hastalarda %30-50 oranında görülebilmektedir. Kadınlarda ve risk faktörleri yoğun olarak bulunan hastalarda daha sık görülür^{109,110}. Fakat mikrovasküler disfonksiyon miyokardiyal ödem vb. nedenlerle gelişebilir. Bu yüzden mikrovasküler disfonksiyonu diğer klinik karakteristik ile beraber değerlendirmek daha uygundur. Mikrovasküler disfonksiyon iskemi nedeni olabilir, aynı zamanda iskemik veya iskemik kökenli olmayan bir miyokard hasarı sekeli de olabilir. Örneğin, MINOCA'lı 40 kadın hastanın stres kardiyak manyetik rezonans çalışması, hastaların üçte ikisinin indüklenebilir perfüzyon anomalisine sahip olduğunu bildirdi¹¹³

2.5.4 Koroner Embolizm / Tromboz

Koroner trombozis ve embolizm mikrodolaşıma girerek veya epikardiyal arterlerde spontane lizis gösterip tıkalı olmayan koroner arter hastalığı şeklinde prezante olarak MINOCA'ya neden olabilir. Bu duruma koagülasyon bozuklukları eşlik edebilir.

Koroner tromboz kalıtsal veya edinilmiş trombotik bozukluklardan ortaya çıkabilir. Koroner emboli koroner veya sistemik arteriyel trombus nedeniyle oluşabilir. Kalıtsal trombofili genel popülasyonda yaygın olarak görülmektedir. Irklara ve etnisiteye göre değişmek ile birlikte faktör V Leiden mutasyonu % 5 artmış Faktör VIII- von willebrand faktörü %25 olarak görülmektedir¹¹⁴. MINOCA hastalarında yapılan trombofili çalışmaları kalıtsal trombofili prevalansını %14-19 olarak saptamıştır⁸⁶. Genç kadın MINOCA hastaları özellikle kalıtsal trombofili açısından mutlaka taranmalıdır. MINOCA şüphesi olan hastalarda kalıtsal koagülopatiler için tanısal testler tercihen bir hematolog ile konsültasyon halinde gerçekleştirilir ve birkaç test içerebilir (örn. Faktör V Leiden, protrombin 20210A, faktör VIII, protein C aktivitesi, protein S aktivitesi, antitrombin, lupus antikoagülanı ve antifosfolipid antikorları için kapsamlı bir panel) Kazanılmış hiperkoagülobilite sendromlarına, “trombotik trombositopenik purpura” (TTP), otoimmün bozukluklar, antifosfolipid antikor sendromu ,heparin ilişkili trombositopeni(HIT) ,miyoproliferatif maligniteler örnek verilebilir.

TTP, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve derin trombositopeni ile karakterize trombotik bir mikroanjiyopatidir ve nadir görülen bir MINOCA nedenidir¹¹⁵. Periferik yaymada şistozit olduğunda, trombositopeni ve hemolitik anemi ile birlikte ortaya çıkan AMI vakalarında şüphelenilmelidir¹¹⁶. 8203 hasta ile yapılan TTP'li hastaların dahil edildiği çalışmalarda tüm hastalar içinde MI görülme oranı %5,6 olarak saptanmış ve hastane içi mortalite %16,7 oranında miyokard infarktüsü nedeniyle olmuştur ¹¹⁷. MI geçiren hastaların ne kadarının MINOCA tanımına uyduğu bilinmemektedir.

Antifosfolipid sendromu, hiperkoagülobilite durumunu teşvik eden protein-fosfolipid komplekslerine karşı otoantikorlarla karakterize heterojen bir hastalıktır. Tanı, karakteristik laboratuvar anormallikleri ile birlikte tromboz veya gebelik komplikasyonlarının varlığını gerektirir (lupus antikoagülanı veya antifosfolipid antikorları için serolojik testler)^{118,119}. Geçici laboratuvar anomalilerinin klinik önemi olmaması nedeniyle laboratuvar belirteçlerinin pozitifliğinin 12 hafta boyunca devam etmesi gerekmektedir. Venöz tromboz; arteriyel tromboza göre çok daha fazla görülmektedir¹¹⁹. Koroner embolizm hastalarında yapılan bir çalışmada antifosfolipid antikor sendromu görülme prevalansı %7.5 olarak saptanmıştır¹²⁰.

HIT, heparin-trombosit faktör 4 komplekslerine karşı antikorlar geliştirdiğinde oluşur. Fraksiyone heparine maruz kaldıktan sonra düşük moleküler ağırlıklı heparine kıyasla daha yaygındır ve özellikle yakın zamanda stent takılan damarlarda venöz veya arteriyel trombozun eşlik ettiği yoğun bir hiperkoagülobilite durumuna neden olabilir¹²¹. HIT'de trombosit sayısı her zaman düşük değildir ve nadiren ciddi derecede düşüktür; HIT için tanı kriterleri, trombosit sayısında < %50'sine kadar bir düşüş gerektirir, bu nedenle tüm hastalar trombositopenik değildir.

Polistemia vera ve esansiyel trombositemi gibi miyeloproliferatif neoplazmalar, yaygın belirtiler olarak venöz veya arteriyel trombozu olan nadir klonal hematolojik hastalıklardır.

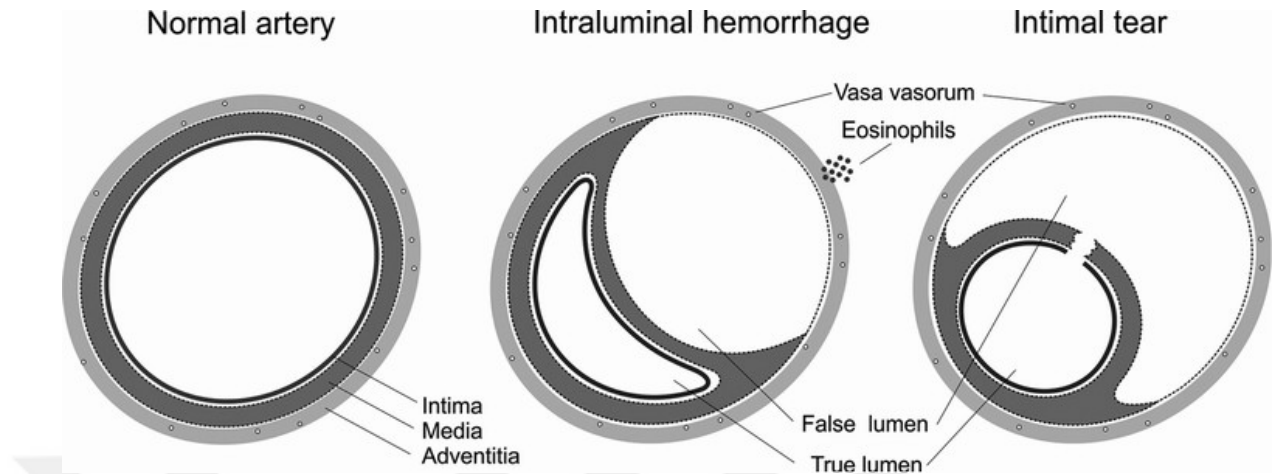
2.5.5 Spontan Koroner Arter Diseksiyonu:

Spontan koroner diseksiyon tipik olarak lümen tıkanması yoluyla AMI'ye neden olur, ancak bu her zaman koroner anjiyografide görünmeyebilir. MINOCA teşhisine neden olur¹²². Koroner arterlerde intramural hematolar intimal yırtık olmadan da gelişebilir¹²³. Bu genellikle koroner arter hastalığına bağlı değildir. 50 yaş altı kadınlarda en sık görülen koroner hastalığı nedenidir. 60 yaş altı kadın AKS'lerin %30'u SCAD olarak değerlendirilmiştir¹²⁴. SCAD postpartum ve hamilelikte en sık görülen akut koroner sendrom nedenidir¹²⁵. Post-partum SCAD en sık 3. Trimestri ve erken post operatif dönemde görülür¹²⁵⁻¹²⁷. Tirbüşon görünümü şeklinde ve çok damarda görülen tortiyozite SCAD da tipik olarak görülür¹²⁸. Koroner tortiyoziteler rekürrensi artırır. Sistemik vaskülopati ile ilişkilidir. Fibromusküler displazi ile SCAD birlikteliği sık olarak görülmektedir. Menstrüel SCAD ise en sık menstrüel siklusun foliküler evresinde olmaktadır¹²⁷. Anjiyografik görünüm, normale yakın bir koroner arterden, birden fazla radyo-lümen lümen ile arter duvar kontrast boyanmasına veya < % 50 stenoz da dahil olmak üzere, değişen şiddette farklı darlıkta olabilir¹²³.

Her ne kadar SCAD'li hastaların birçoğunun kan akımı engellenmiş olsa da zaman zaman koroner arterler normal görünebilir. Bu aşamada, MINOCA için olası bir neden olup olmadığı ayrıca araştırılmalıdır. Bununla birlikte kesin bir tanı için, aterosklerotik plak diseksiyonu ve intramural hematoma varlığını gösteren IVUS veya OCT¹ gibi yöntemlerle intravasküler görüntülenebilir^{123,124}. Koroner anjiyografide veya diğer görüntüleme

¹ OCT, üstün çözünürlüğü nedeniyle SCAD'lı bir hastayı değerlendirirken tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

yöntemlerinde disseksiyon hattını büyütebileme ihtimali olması nedeniyle yüksek basınçlı çekim yapmaktan kaçınılmalıdır.



Şekil 6: Spontan Koroner Arter Diseksiyonu

2.5.6 Takotsubo Kardiyomiyopatisi

Takotsubo kardiyomiyopatisi, sıklıkla ST segment değişiklikleri olan akut koroner sendromu taklit eden klinik tablodur. Klinik prezantasyonu, tıkalı koroner arter hastalığı yokluğunda, miyokart sersemlemesine bağlı akut, geri dönüşlü kalp yetmezliği ile karakterizedir¹²⁹. Birkaç çalışma akut fazda önemli komplikasyonlar göstermiş olmasına rağmen prognoz genellikle iyidir¹³⁰. Tanı koymak amacıyla Mayo klinik kriterleri kullanılmaktadır. (Bkz: Tablo5) Takotsubo kardiyomiyopatisiyi akut miyokarditden klinik olarak ayırmak zor olabilmektedir. Troponin yüksekliği takotsubo kardiyomiyopatisini, MI ile karşılaştırıldığında nispeten düşüktür. Takotsubo kardiyomiyopatisi genellikle, menopoza sonrası kadınlarda daha sık görülür. Hastaların hastaneye yatışından hemen sonra erken dönemde yapılan kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, çoğu durumda, tipik bir ödem paternine dayanarak tanı koymaya yardımcı olur¹³¹. (Bkz:Tablo 6)

Takotsubo sendromu için kriterler, duvar hareket anormalliklerinin geçici olmasını gerektirir. Ejeksiyon fraksiyonu akut dönemde bozuk olabileceğinden hastaneye başvuru durumunda sendromun tanısı MINOCA olabilir. “Dördüncü Evrensel Miyokart İnfarktüsü Tanımı, takotsubo sendromunu bir miyokard infarktüsü olarak kabul etmemektedir ve bu nedenle, ayrı bir şekilde takotsubo sendromunu kategorize edilmiştir⁴. Takotsubo sendromu klinik olarak MINOCA'yı taklit edebilmesine rağmen, belirgin olarak farklı bir sendrom gibi görünmektedir ve bu nedenle ayrı olarak düşünülmelidir.

Takotsubo Kardiyomiyopatisi Mayo Klinik Tanı Ölçütleri	
1	Tek damarın beslediği alandan daha geniş bir alanda geçici midventriküler akinezi diskinezi olması (Apikal tutulum eşlik edebilir) Sıklıkla tetikleyen risk faktörü mevcuttur.
2	Yeni gelişen ST segment yükselmesi veya t dalga negatifliği gibi elektrokardiyografi değişikliği olması veya orta derecede troponin yüksekliği
3	Koroner anjiyografide anlamlı darlık (>%50) veya akut plak rüptürünün saptanmaması
4	Feokromasitoma, Miyokardit olmaması

Tablo 5: Takotsubo Sendromu Mayo Klinik Tanı Ölçütleri

2.5.7 Miyokardit:

Miyokardit hastalarının başvurusunda çeşitli klinik tablolarda prezante olabilir. Bu nedenle 2013 yılında ESC tarafından oluşturulan konsensüs raporunda miyokardit şüphesi olan hastaları değerlendirmek için hazırlanmış olan kriterlere rağmen miyokarditin spesifik tanısını koymak için endomiyokardial biyopsi (EMB) yapılması gerekmektedir.¹³² Adenovirüsler, parvovirüs B19 (PVB19), insan herpes virüsü 6 ve Coxsackie virüsü, viral miyokarditin en yaygın nedenleri arasında kabul edilmektedir. Önceki çalışmalar klinik prezantasyonun virüs tipi ile ilgili olduğunu öne sürmüştür. Özellikle PVB19 miyokarditi, MINOCA'yı taklit edebilir. Gerçekten de endotel hücreleri, muhtemelen kan grubu P antijeni yoluyla PVB19'a özgü hedeflerdir. Miyokardit hastaları genellikle genç yaşta olup son zamanlarda ateş veya solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttur. Elektrokardiyografik bulgular spesifik olmayan T dalgası ve ST-segment değişikliklerinden ST-segment yükselmesine kadar değişebilir. Sol ventrikülografi ve KMR, global ve bölgesel duvar hareket anormalliklerini tespit etmek ve TS ile ayırıcı tanı için faydalıdır¹³³.

Tıkalıcı koroner arter hastalığı olmayıp ventriküler disfonksiyonu olan veya olmayan, akut koroner sendrom semptomlarına sahip bir klinikte başvurabilir. Klasik miyokarditte, miyokardit tanısı anjiyografi öncesi veya anjiyografi sırasında konulmalıdır¹³². Miyokardit hastalığında tipik olarak epikardiyal damarlarda patoloji bulunmamaktadır. Bu nedenle koroner anjiyografide normal koroner arterler izlenmelidir. Kardiyak MR ile sub-endokardiyal bölgeden ziyade miyokart duvarının üst ve orta miyokart bölgelerinde geç gadolinyum tutulum özelliklerinin görülmesi ile miyokardit tanısı doğrulanabilir. Akut

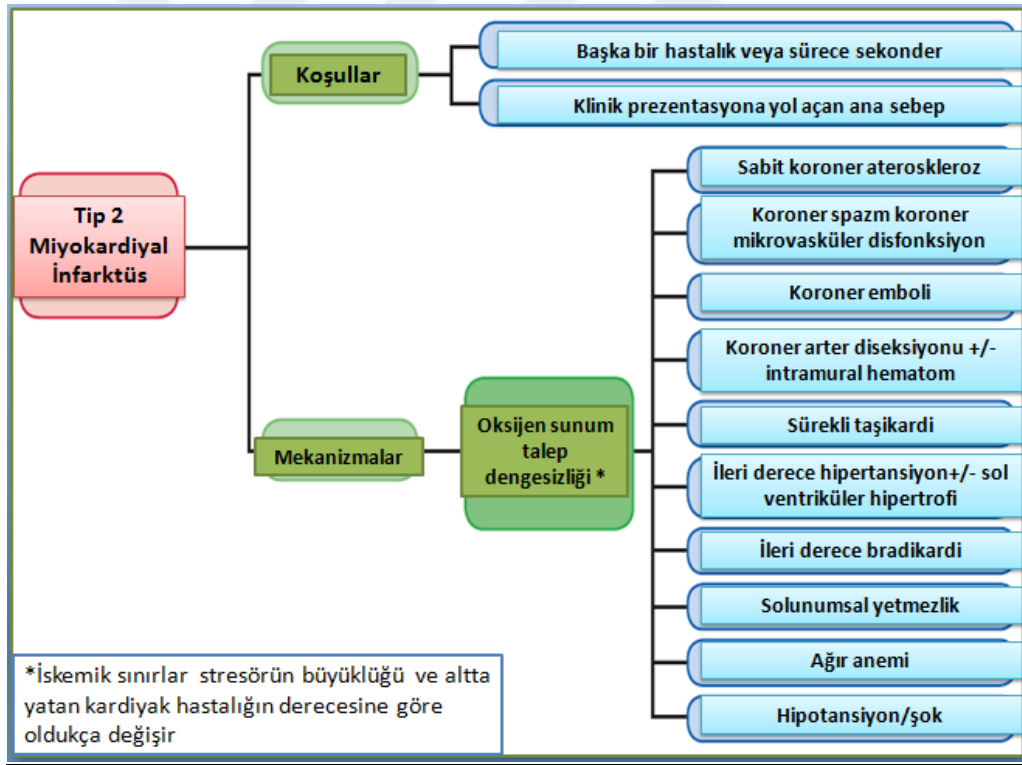
miyokardit tanısında KMR % 100 duyarlılık ve % 90 özgüllük sağlar^{134,135}. MINOCA ile başvuran hastaların nispeten yüksek bir yüzdesi kardiyak MR ile akut miyokardit tanısı alabilir. MINOCA tanılı 556 hastayı kapsayan bir meta-analizde akut miyokardit %33 oranında görülmüştür¹³⁴. Genç yaş ve yüksek C-reaktif protein (CRP) miyokardit ile ilişkiliyken erkek cinsiyet, hiperlipidemi, yüksek troponin oranı ve düşük CRP “gerçek” MI ile ilişkiliydi. STEMI'yi taklit eden akut miyokardit hastaları iyi bir prognoza sahip olduğundan, gereksiz ve potansiyel olarak tehlikeli tedavileri önlemek için tanı koymak önemlidir¹³⁶.

Kategori	Takotsubo Kardiyomiyopatisi	Akut Miyokardit
Cinsiyet / Yaş	%90 kadın cinsiyet Genellikle >50 yaş üstü postmenapozal	Cinsiyet ayrımı yok, Gençlerde daha sık
İndükleyen Olaylar	%70’inde stresör mevcuttur.	Enfeksiyon belirti ve semptomları görülür. (Ateş terleme baş ağrısı, kas ağrısı öksürük mide bulantısı)
Kardiyak Semptom	Göğüs ağrısı, Dispne, Çarpıntı	Göğüs ağrısı, Dispne, Çarpıntı, Periferik ödem, Yetmezlik
Klinik Bulgular	Perikardiyal rub nadir	Perikardiyal rub görülebilir.
Başvuru EKG Özellikleri	ST segment yükselmesi, çökmesi, derin t negatiflikleri, QT süresinin uzaması,	ST segment yükselmesi veya depresyonu, Negatif t dalgası, AV blok, düşük voltaj
Kardiyak Enzim	Düşük / orta troponin yükselmesi. Çok sayıda disfonksiyonel miyokard dokusu ve pik troponin düzeyi arasındaki tutarsızlık.	Hipokinetik alana orantılı olarak sıklıkla anlamlı troponin yükselmesi. Bazı durumlarda normaldir.
Diğer Biyomarkerlar	C-reaktif protein (CRP), enfektif tetikleyici olmadıkça hafifçe yükselir. BNP orta derecede veya önemli ölçüde yüksek.	Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP yükselir. BNP temel olarak yükseltilmiş. Akut viral seroloji tespit edilebilir
Ekokardiyografi	Apikal balonlaşma, Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu, Sağ ventrikül tutulumu	Lokelize veya diffüz duvar hareket kusuru, Sağ ventrikül veya sol ventrikül dilatasyonu, Duvar kalınlık artışı, Perikardiyal Effüzyon
Kardiyak Manyetik Rezonans	Yüksek T2 sinyal yoğunluğu, LGE tutulumu akut fazda görülmez. Patch LGE mevcutsa dahi takipte düzelir. Tipik infarkt tipi LGE yoktur	Yüksek T2 sinyal yoğunluğu, Non-iskemik paternde LGE tutulumu, Tipik infarkt paterni yokluğu
Histoloji Bulguları	Kontraksiyon bant nekrozu	İnflamasyon hücreleri ile infiltrasyon, İntersitisyel ödem,
Viral Genom Bulgusu	Nadir	Genellikle pozitif
Prognoz	Vakaların %50 kadarında akut komplikasyon görülür. Mortalite %4-5	Değişken, Çoğunlukla tamamen düzelir.En yüksek mortalite fulminan miyokarditedir.
Tedavi	Destekleyici	Destekleyici, dev hücreli miyokardit düşünülüyorsa immünsüpresyon

Tablo 6: Miyokardit ve Takotsubo sendromu ayırıcı tanı karşılaştırmalı tablosu

2.5.8 Arz /Talep dengesizliği yaratan MI / Tip 2 Miyokard İnfarktüsü:

Dördüncü evrensel miyokard infarktüsü tanımında tip 2 miyokard infarktüsü, arz talep dengesizliğine ikincil olarak geçirilen MI olarak tanımlanmıştır⁴ (Şekil7). Bu kategori tamamiyle heterojen bir grup tanıyı yansıtmaktadır. Daha önceki bölümlerde bazı patofizyolojik mekanizmalardan bahsedilmiştir. (koroner spazm, koroner trombozis vb.). Diğer sistemik hastalıklara bağlı olarak da tip 2 MI görülebilir. (Taşiaritmi, anemi, hipotansiyon, tiroktoksikozis, kardiyomiyopati, ciddi hipertansiyon, şok durumu, sepsis vb.). Tip 2 miyokard infarktüsünün tanısıyla miyokard yaralanmasını ayırmak için, iskemik semptomlar, troponin seviyelerinde anlamlı bir yükselme veya düşme dahil olmak üzere başka destekleyici kanıtlar gerektirir^{137,138} Tanı için koroner arter hastalığı varlığı gerekli değildir. Bu tanı, miyokard iskemisini gösteren başka bir bulgu olmadan hipotansiyon veya taşikardi nedeniyle yüksek troponin seviyesine sahip tüm hastalara direkt olarak verilmemelidir. Ayrıca bu tip hastalarda ileri araştırma yapılmamalıdır.



Şekil 7: Tip 2 Miyokard infarktüsü etiyolojik mekanizmalar (2018 Dördüncü Evrensel Miyokardiyal İnfarktüs Tanımı)

2.6 MINOCA Hastalarının Klinik Değerlendirmesi – Tanı yöntemleri

MINOCA tanısı aslında devam eden bir tanı algoritmasıdır. Tedavi eden hekime kalp yetmezliğini tedavi edermiş gibi altta yatan nedenleri araştırması ve tedavi etmesi için yönlendirmelidir. Ayırıcı tanıda potansiyel etiyolojileri tanımlamak veya dışlamak için tanı testleri bilinmeli ve uygulanmalıdır. Akut dönemde duvar hareket bozukluğunu değerlendirmek için sol ventrikülografi ve ekokardiyografi önerilmektedir. Bu tetkikler takotsubo gibi kardiyomiyopatilerin tanısal süreçte olup olmadığını gösterecektir ⁸⁵

MINOCA tanı değerlendirmesinde ilk basamak; yükselmiş troponin seviyelerinden sorumlu olan kalp dışı nedenleri dışlamaktır. Örnekler arasında pulmoner emboli, sepsis, böbrek yetmezliği sayılabilir. Daha sonra kardiyak nedenli hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır ¹³⁹. Bunlar;

- a. Yapısal miyokart fonksiyon bozukluğu
- b. İskemik miyokart hasarı değerlendirilmesi

2.6.1 Kardiyak Olmayan Patolojilerin Araştırılması

Akut pulmoner emboli; göğüs ağrısı, troponin yüksekliği ve sağ yüklenmeye bağlı iskemik EKG değişiklikleri ile akut MI'ı taklit edebilir. MINOCA tanısı için akut pulmoner embolide akılda bulundurulması gereken bir tanı olmalıdır. Fakat MINOCA hastalarında rutin olarak taramanın herhangi bir klinik geçerliliği bulunamamıştır. Collste ve arkadaşlarının MINOCA hastaları üzerinde yaptığı çalışmada toplam 100 MINOCA hastasında rutin olarak PTE taranmıştır fakat hiç birinde PTE'ye rastlanmamıştır¹⁴⁰. Bu sebeple, MINOCA tanısı olan her hastaya rutin BT anjiyografi çekilmemelidir. Rutin olarak pulmoner emboliyi ekarte etmek için d-dimer testi kullanılabilir.

Azalmış renal atılım da troponin yüksekliğinin bir nedeni olabilir. Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalarda MI tanısı koymak çoğu zaman zorlaşmaktadır¹⁴¹. Bu nedenle seri troponin ölçümlerine ihtiyaç vardır. Kardiyak dışı nedenlerin dışlanmasına 2019 yılında yayınlanan AHA uzlaşi raporu tanı algoritmasında ilk basamak olarak yer verilmiştir.

91

2.6.2 Kardiyak patolojilerin araştırılması

MINOCA hastalarının kardiyak patolojilerini araştırmak için invaziv ve non invaziv olmak üzere iki yöntem grubu kullanılmalıdır.

2.6.3 Invaziv tanı testleri:

Koroner Anjiyografi /Ventrükülografi (KAG+V):

MINOCA tanı kriterlerinde yer alan tanı tetkikidir. MINOCA hastalarında tıkalı koroner arter hastalığı bulunmamalıdır. Damarlardaki plağın yarattığı damar stenozunun <%50'den az olması gerekmektedir¹⁴². Bu geleneksel eşik sübjektif olmakla birlikte anjiyografik darlığın görsel tahmininde önemli ölçüde gözlemciler arası değişkenlik gösterebilir¹⁴³. Ayrıca, akut koroner sendromun dinamik patofizyolojisi; değişken koroner vazomotor tonus ve kararsız koroner plağın (değişen bir trombotik kitle, plak kanaması ve plak içeriğinin değişmesi) oluşturduğu önemli anjiyografik değişikliklerle sonuçlanabilir¹⁴⁴.

Anjiyografik olarak normal koroner arterleri olan hastaları, aterosklerozun MI'da rol oynamadığı hastalar olarak sınıflandırılmak istenmiştir. Ne yazık ki, ultrason çalışmaları sıklıkla normal koroner anjiyografisi olan hastalarda dahi aterosklerotik plak yükü olabileceğini gösterdiği için bu yaklaşım mümkün değildir.

Koroner BT anjiyografi günümüzde sık kullanılmaktadır ve tanısal anjiyogram sırasında intrakoroner görüntüleme yapılamadığı durumlarda aterosklerozun saptanması için düşünülebilecek bir alternatiftir. Ayrıca miyokardiyal bridgelerin görüntülenmesinde geleneksel anjiyografiye tercih edilebilir.

Anjiyografik olarak pürüzsüz koroner arterlerin bulunması, MINOCA tanısı açısından trombotik hastalığın etiyolojik rolünü engellemez. Koroner arter spazmı; aterosklerozu olan veya olmayan hastalarda MI'nın altında yatan neden olabilir. Bu nedenle, en iyi yaklaşımın MINOCA'yı, herhangi bir koroner aterosklerozun varlığında veya yokluğunda değil, koroner anjiyografide potansiyel olarak tıkalı bir stenozun bulunmaması temelinde tanımlamak gereklidir.

Intrakoroner Görüntüleme: Intravasküler Ultrasonografi (IVUS) – Optik Koherens Tomografi (OCT):

Koroner anjiyografi tetkikinde bazen ateroskleroz boyutu, plak rüptürü, plak erozyonu ülserasyonu veya SCAD gibi diğer koroner anormaller net olarak görüntülenemeyebilir. IVUS, epikardiyal koroner arter damarlarının proksimal kısımlarında, plak rüptürü, ülserasyon, trombüs varlığı veya spontan koroner arter diseksiyonu gibi MINOCA potansiyel etiyolojilerini araştırmada faydalı olabilir. Reynolds ve arkadaşlarının yaptığı

IVUS çalışmasında 16/42 (%38) hastada koroner plak distrupsiyonu saptamıştır. Bu hastaların %10 kadarında ise plak ülserasyonu görülmüştür. Bazı MI hastalarında ise birçok rüptüre plak bulunmaktadır. Ouldezin ve arkadaşları tarafından başka bir IVUS çalışmasında MINOCA hastalarının %37'sinde plak distrupsiyonu görülmektedir⁹⁹. OCT ise IVUS' dan 10 kat daha çözünürlüğü yüksek olan görüntüleme tetkikidir. Yüksek lipid içeriği ve ince fibröz başlığı olan plaklar %92 duyarlılık ve %75 özgüllük ile görülebilir. Bu tip lezyonları olan hastaların izleminde kardiyovasküler olay sıklığı, tıkalı koroner arter hastalığı olan akut koroner sendrom hastaları kadar olabileceği görülmektedir. Plak distrupsiyonu prevalansı OCT'nin rutin kullanıma girmesi ve OCT ile çalışmaların yapılması sayesinde yüksek bir oranda izlenebilir.

IVUS'un plak erozyonunu tespit etmede yeterli olmaması nedeniyle plak erozyonun gerçek prevalansı bilinmemektedir. Plak erozyonu MINOCA açısından esas değerli olan plak patolojisidir. Plak erozyonu MINOCA olgularında, tıkalı koroner arter hastalığı olan MI olgularına göre daha sık görülür. Daha sıklıkla tek damar, sigara içen, kadın profilindeki hastalarda görülür. Plak erozyonu ayrıca ani kardiyak ölüm yaşayan genç kadınlarda sıklıkla görülmektedir. Eğer mümkünse MINOCA hastalarında OCT/IVUS ile koroner anjiyografide tıkalı olmayan koroner arter hastalığı incelenmelidir. OCT daha iyi çözünürlüğe sahip olduğu için tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir.

Provokasyon Testleri ve Koroner Fizyoloji Çalışmaları:

Provokatif spazm testleri MINOCA hastalarının etiyolojisini aydınlatmak için kullanılabilir. Çalışmalar indüklenebilen spazmın prevalansını %15-95 arasında göstermişlerdir. Bu durum ırka göre değişim gösterebilir. Asyalı ırklarda daha yaygın görülmekle birlikte örneğin Japon popülasyonunda %81, Korelilerde %63 oranında görülür.

Provokasyon testleri için yüksek doz intrakoroner asetilkolin (20-100 µg, 20 saniyede bir intrakoroner 5 ml bolus halinde uygulanır) altın standart olarak görülmektedir¹¹⁰. Japon ve Kore gibi Asya ülkelerinde rutin olarak uygulanırken Avrupa ve Amerika gibi bölgelerde sadece özel merkezler tarafından uygulanmaktadır. 1970'li yıllarda ergonovin testi rutin olarak yapılmaktaydı¹⁴⁵. Fakat test prosedürleri sırasında ölümün bildirilmesi nedeniyle kullanımı bırakılmıştır. Ergonovin testi yatak başı uygulanan aralıklı olarak EKG ile takip edilen, dil altı nitrat ile gelişebilecek spazmın tedavisinin yapıldığı provokasyon testidir. Fakat katater laboratuvarında uygulanan provokasyon testi yani intrakoroner asetilkolin testinde kısa etki süresi ile, spazm anjiyografik olarak kanıtlanabilir,

intrakoronar nitrat hemen uygulanabilir. Bu yeni modern yaklaşımın geniş ölçekli spazmla ilgili çalışmalarda, stabil hastalar için güvenli olduğu bildirilmiştir. Yüzde 6 ve üzerinde bradikardi ve taşiaritmiler oluşmasına rağmen işlem ilişkili ölüm bildirilmemiştir^{111,146}. 80 kişilik MINOCA hasta grubunda başvurusunda ilk 48 saat içinde yapılan provokasyon testinde 37 hastada spazm pozitif olarak saptanmıştır. Bu çalışmada advers olay yaşanmamıştır¹⁰⁷.

Koroner mikrovasküler disfonksiyonu belirlemek için ise koroner akım (flow) rezervi CFR kullanılabilir. Adenozin vazodilatör cevabına rağmen CFR<2.0 olması tanı koydurucudur. Ayrıca yavaş akım fenomeninin görülmesi de mikrovasküler disfonksiyonu gösteren bulgulardan biridir¹⁴⁷.

Endomiyokardiyal Biyopsi (EMB):

Rutin olarak kullanılması önerilmez. Miyokarditin altın standart tanı yöntemidir. Kılavuzlar biyopsi; miyokart infarktüsünü taklit eden miyokardit şüphesi olan ,açıklanamayan yeni gelişen kalp yetmezliği semptomları olan veya hemodinamik bozukluğu olup etiyojisi belirli olmayan olgularda önerilmektedir¹⁴⁸. Hızlı ejeksiyon fraksiyon düşüşü olabilen dev hücreli miyokarditi düşündüren olgularda özellikle tedaviyi yönlendirmek için önerilmektedir.

2.6.4 İnvaziv Olmayan Tanı Testleri:

Ekokardiyografi ve Transözafagial Ekokardiyografi: (TTE/TÖE)

Ekokardiyografi; akut koroner sendromların tanısında, tedavisinde, takibinde ve prognozunun belirlenmesinde önemli bir tetkiktir. Ekokardiyografi ile ilgili çalışmada MINOCA grubundaki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF), MI-KAH hastalarından daha yüksek olduğu görülmüştür. Ekokardiyografi diğer AKS dışı tanıları ekarte etmek için yol göstericidir. (PTE, Aort Diseksiyonu, Kapak patolojileri, kardiyak kontüzyon vb.) Eko ile lokal duvar hareket kusuru, ejeksiyon fraksiyonu kolay bir şekilde gösterilip, takip edilebilir. Ekokardiyografi takotsubo kardiyomiyopatisi, miyokardit, kardiyomiyopati gibi hastalıkların tanısı için önemli yer tutmaktadır.

EKO'nun, özellikle tromboemboli taraması için kullanılması önerilmektedir. Sol ventrikül fonksiyonu, ventriküler trombus miksoma, papiller elastoma gibi kardiyak tümörler, doppler yardımıyla ventriküler ve atrial şantlar görüntülenebilir. Kapak hastalıklarından emboli kaynağı olarak enfektif endokardit, kalsifik kapak değerlendirilmesi yapılabilir. Kontrast ekokardiyografi kullanılarak "mikrobubble" yardımıyla sağdan sola şant ile patent foramen ovale (PFO) değerlendirilmesi yapılabilir. Transözafagial ekokardiyografi ile trombus, PFO taraması yapılabilir. Paradoksal embolizm MINOCA'nın nadir nedenlerinden bir tanesidir. Paradoksal emboli sıklıkla PFO, büyük atriyal septal defekt (ASD) ve koroner arteriovenöz fistül durumlarında görülür^{120,149,150}.

Mikrovasküler disfonksiyon değerlendirilmesi açısından da ekokardiyografi kullanılabilir. Transtorasik ekokardiyografide LAD *pulse wave (PW) doppler* kullanılarak dinlenim ve dipridamol sonrası CFR ölçümü yapılabilir¹⁴⁷. Önceki yayınlarda stabil anjina hastalarında %26 oranında CFR <2.0 olduğu gösterilmiştir.

Tromboemboli tanı paneli:

Tromboembolizm taraması öncelikle öyküden başlar. Tromboembolizme neden olabilecek patolojileri belirlemek için iyi bir anamnez çok önemlidir. Atriyal fibrilasyon, prostetik kapak, kardiyak tümör, kapak hastalıkları, endokarditi gibi öyküsü olan hastalar özellikle tromboembolizme yatkın hastalardır. Sistemik tromboembolizm açısından dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

MINOCA hastalarında trombofili konusunda yapılan tarama çalışmalarında %19 oranında herediter trombofili faktörlerine rastlanmıştır¹⁵¹. MINOCA hastalarında bildirilen kalıtsal trombofili bozuklukları, Faktör V Leiden, protrombin varyantı G20210A, Faktör XII eksikliği ve protein C ve S eksikliklerini içermektedir. MINOCA'ya yatkın olabilen önemli kazanılmış hiperkoagülobilite durumları arasında kollajen vasküler hastalıkları, sistemik vaskülitler, sistemik lupus, antifosfolipid sendromu (AFAS), polisitemi vera, trombositemi bir anabolik steroid veya östrojen ve progesteron gibi hormonların kullanımı bulunur.¹³⁹

Faktör V Leiden mutasyonu; en sık görülen venöz trombus risk faktörüdür ve bazen MINOCA ile de ilişkili olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda MINOCA hastalarının yaklaşık %10 kadarında FVL mutasyonu bulunmuştur¹⁵¹⁻¹⁵³. MI-KAH ile karşılaştırıldığında ise MINOCA hastalarında FVL mutasyonu daha fazla olduğu görülmektedir¹⁵². (%4,5-%12) Faktör V Leiden özellikle genç yaşta MI geçiren kadınlar için risk faktörüdür. Protrombin

gen mutasyonunda genç MINOCA hastalarında genç MI-KAH hastalarına göre daha sık olduğu görülmüştür¹⁵³. FVL ve PGM mutasyonu olan hastalar için 50 yaş altı MI geçiren hastalar ile 50 yaş üstündekileri kıyaslayınca MI-KAH grubu hastalarda daha az mutasyon görülmektedir.¹⁵³ (20% vs. 6%, p<0.05) .Etnisite, kalıtsal trombofili açısından da önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin Kafkasya kökenlilerin Avrupa dışındaki diğer ırklara kıyasla FVL mutasyonu taşıma olasılığı daha yüksektir ¹⁵⁴

Antifosfolipid antikorları; nadir görülen, miyokart infarktüsün için bağımsız bir risk faktörüdür. Antifosfolipid sendromunun arteriyel trombüs oluşumu ile ilişkisi iyi tanımlanmış bir antitedir ^{155,156}. 2004 yılında yapılan bir çalışmada STEMI ile başvurup 50 yaş altında antikardiyolipin antikor pozitif görülme oranı %18 olarak saptanmıştır ¹⁵⁷. Antifosfolipid sendromu hastalarının MINOCA şeklinde prezantasyonunun sık görülebileceğini gösteren küçük çalışmalar mevcuttur ¹⁵⁸. Az bir hasta grubunda gösterilmiş olmasına rağmen, etiyolojisi net olarak bilinmeyen genç hasta grubunda bu antikorun bakılması önerilmektedir.

Artmış Faktör VIII düzeyi genel popülasyonda %11 oranında görülmektedir¹⁵⁹. Bu artmış düzeyle, kadın cinsiyet, kronik inflamasyon, diyabet, artmış BMI ilişkili bulunmuştur. Çoğu olguda Faktör 8 ile birlikte von Willebrand Faktörünün de artışı görülmektedir¹⁶⁰. Diğer kardiyovasküler risk faktörleri veya belirgin ateromatöz hastalığı olmayan hastalarda da yüksek FVIII ile ilişkili akut koroner sendrom vakası bildirilmiştir¹⁶¹. Faktör 8 düzeyi arttığında bazal seviyelere dönmesi aylar alabilmektedir. Faktör VIII venöz tromboembolizm ilişkisi iyi bir şekilde gösterilmiş olmasına karşın¹⁶² arteriyel trombüs için net bir ilişki gösterilememiştir. Akut faz reaktanı olması nedeniyle, faktör VIII'den şüphelenilen durumlarda testin akut koroner sendrom sonrasında daha geç dönemlerde yapılması önerilir. Trombofili tanı paneli ile ilgili hala çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. 2017 yılında ESC ve 2019 yılında AHA tarafından yayınlanan MINOCA uzlaşısı raporlarının önerdiği biyokimyasal testleri tablo 7'de nedenleriyle birlikte özetlenmiştir. MINOCA şüphesi olan hastalarda kalıtsal koagülopatiler için tanısal testler tercihen bir hematolog ile iletişim kurularak gerçekleştirilmelidir.

Test	Etiyoloji
Faktör V Leiden Protein C/S, Protrombin 20210A, Faktör VIII	Trombofili predispozan faktörler (Hereditör /Kazanılmış faktörler)
Antifosfolipid Antikoru, Lupus Antikoagulanı	Sistemik Lupus Hastalığı, AFAS
INR	Etkin olmayan düzey (K vitamin antagonisti kullanımı)
Kan Kültürü	İnfektif Endokardit, Enfeksiyon ile ilgili diğer nedenler
İnflamatuvar Belirteçler	İnfektif Endokardit, Enfeksiyonla ilgili diğer nedenler

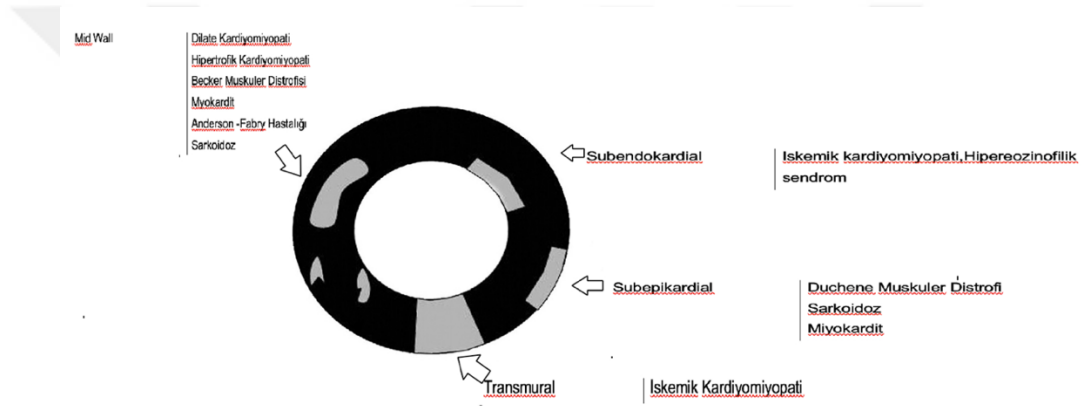
Tablo 7: Koroner Tromboz /Emboli Tanı, Tarama açısından istenecek tetkikler

Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR):

KMR MINOCA 'nın kardiyak nedenlerini değerlendirmek için ilk tanısal tetkiklerden olmalıdır. Kontrastsız KMR; yapısal miyokart disfonksiyonunun faydalı bir şekilde değerlendirmesini sağlar (Tablo 8). Takotsubo kardiyomiyopatisi dahil olmak üzere kardiyomiyopatileri kolayca tanımlayabilir. Ayrıca, geç gadolinyum tutulumu görüntüleri ise miyokardit ve subendokardiyal MI tanısı için ilave kanıt sağlar. (Şekil 8). Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, MINOCA hastalarında yararlı bir araçtır, çünkü yalnızca potansiyel etiyolojiye ilişkin öngörü sağlamakla kalmaz, aynı zamanda atlanabilecek MI tanısının doğrulanmasını da sağlayabilir. Bununla birlikte, MINOCA'lı hastaların %8-67'sinde KMR'de LGE, miyokart ödemi veya duvar hareketi anormallikleri ilgili kanıt bulunmadığı unutulmamalıdır^{140,163-171}.Kardiyak MR günümüzde 1 gr myonekrozu bile tespit edebilir¹⁷¹. MINOCA olduğu düşünülüp normal MR bulgularına sahip hastalarda enfarkt alanının çok küçük olduğu ve çok düşük bir miktar troponin salındığı düşünülür. KMR tetkikinin normal olduğu durumlarda veya kardiyak MR'a ulaşamayan merkezlerde elde olan diğer tanı tetkikleri titizlikle uygulanmalıdır. Kardiyak MR ve IVUS'un beraber kullanıldığı bir çalışmada kardiyak MR'ın normal olduğu grup içerisinde, %25 oranında plak distrupsiyonu olduğu IVUS ile görüntülenmiştir ¹⁶³.

Değerlendirme	Teknik
Global ve Bölgesel hareket kusuru	Cine Görüntüleme
Miyokardial İnflamasyon	T2 Mapping (Ödem Haritalama)
Miyokardial Nekroz	Late Gadolinium Enhancement(Kontrastla güçlendirilmiş çekimler)
Miyokardial Perfüzyon	Perfüzyon Haritalama(Adenozin kullanılır)
Ventriküler Trombüs	Early Gadolinium Enhancement (Kontrastla güçlendirilmiş çekimler)

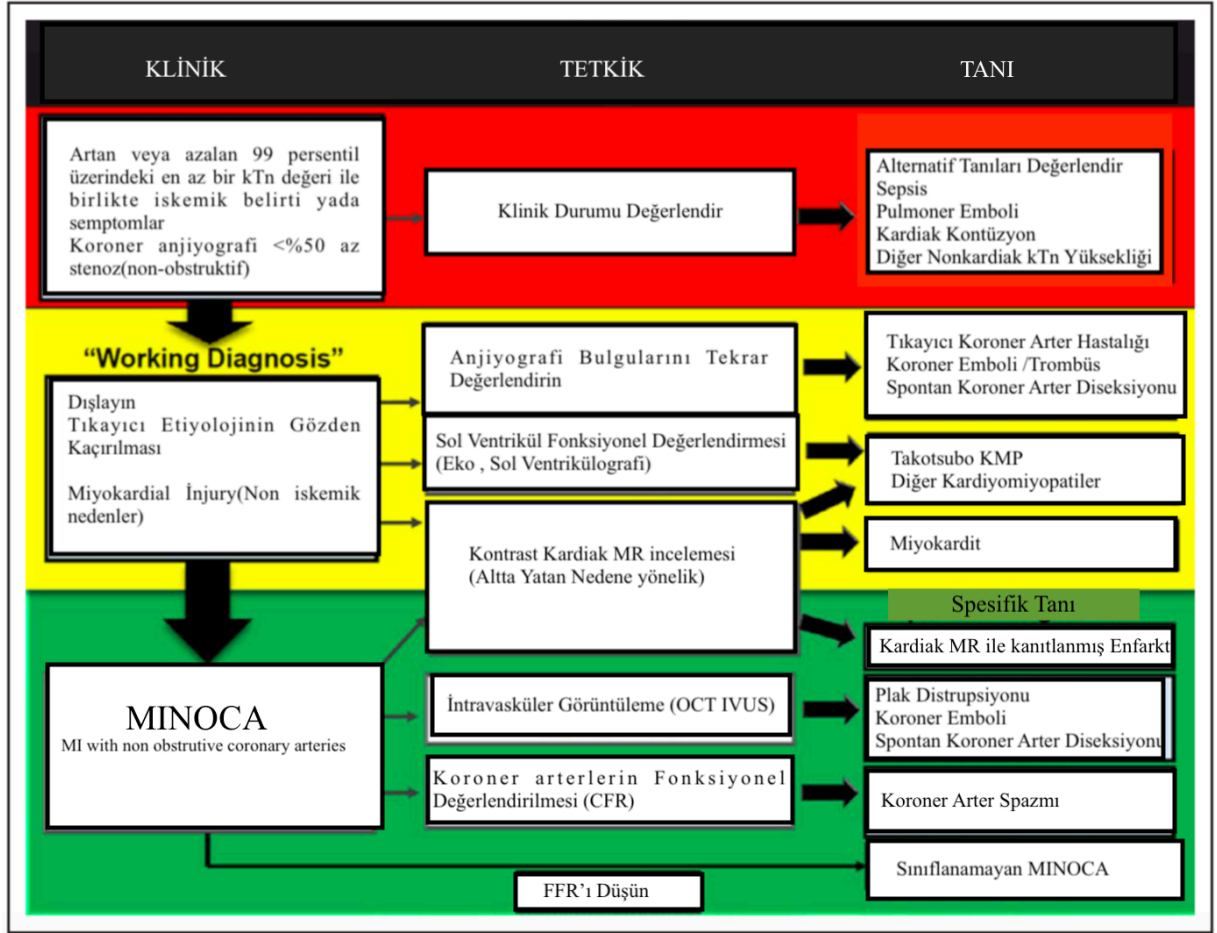
Tablo 8: Kardiyak MR ile değerlendirilebilen bulgular ve değerlendirme teknikler



Şekil 8: LGE Tutulum bölgesine göre düşünülebilecek hastalıklar

İlaç kullanımı taraması:

Sempatomimetik ajanlar için ilaç taraması, bazı hastalarda kokain^{172,173} ve meta-amfetaminlerin¹⁷⁴ MINOCA ile ilişkili olması nedeniyle kullanılabilir. Bu ajanlar alfa-agonist özellikleri ile koroner arter spazmı meydana getirebilir. Bu nedenle, bu ajanların kullanımı için öykünün değerlendirilmesi ve yapılabiliyor ise idrarda toksikoloji taraması unutulmamalıdır.



Şekil 9: MINOCA tanısı için Klinik Algoritma (AHA Uzlaşısı raporu 2019)

2.7 Tedavi Yönetimi:

Akut koroner sendromlar içerisinde tıkalıcı koroner arter hastalığına bağlı olan grup iyi tanımlanmış ve detaylı, kanıta dayalı olarak hazırlanmış olan ST yükselmeli MI ve ST yükselmesi olmayan MI şeklinde çeşitli kılavuzlara sahiptir. Fakat MINOCA hastalarında kanıta dayalı literatür sınırlıdır. Prospektif randomize kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle tedavi yönetim stratejisi büyük önem kazanmaktadır. 2019 AHA kılavuzundaki gibi tedavi yönetimi 4 bölümde değerlendirilebilir.

- 1) Acil destekleyici tedavi
- 2) Altta yatan nedene yönelik araştırma
- 3) Kardioprotektif tedaviler
- 4) Spesifik nedene yönelik tedaviler

2.7.1 Acil Destekleyici Tedavi:

Önemli sayıda MINOCA hastası hayatı tehdit edici aritmiler ve kardiyojenik şok nedeniyle acil tedavi ihtiyacı duymaktadır. Tıkayıcı koroner arter hastalığında acil revaskülarizasyon yapılmasına karşılık MINOCA grubu hastalarda teröpatik bir seçenek bulunmamaktadır. Özellikle altta yatan mekanizmayı anlayıp hızlı bir şekilde çözüm bulmak önemlidir. Refrakter spazm nedeniyle ventriküler aritmileri olan olgulara vazodilatör ajanlarla müdahale edilmelidir.⁹¹

2.7.2 Altta Yatan Nedene Yönelik Araştırma:

MINOCA grubundaki hastalar aslında etiyojoloji araştırması devam eden hastalar grubunu kapsamaktadır. Bu nedenle altta yatan etiyojolojiyi araştırmak acil tedavi yapıldıktan sonraki süreçtir.

- 1) Akut miyokart İnfarktüsünü taklit eden hastalıkları saptamak
- 2) Tıkayıcı koroner arter hastalığı açısından dikkatli bir şekilde değerlendirmek (distal koroner arter hastalığı, oklüde küçük yan dallar)
- 3) Altta yatan etiyojolojiyi belirlemek

2.7.3 Ampirik Kardiyak Koruyucu Tedavi

Koroner arter hastalığında akut koroner sendrom geçirmiş bütün hastaların tekrar akut koroner sendrom geçirmemesi açısından sekonder korunma tedavisi gerekmektedir. Bu tedaviler, ikili anti platelet tedavisi, statinler, ACE-İ/ARB, B blokerler, yaşam tarzı değişiklikleri; genel olarak ateroembolik etiyojolojiyi engellemeye yöneliktir. MINOCA hastaları ise heterojen bir etiyojoloji grubunu içeren bir klinik tanıdır. Bu nedenle MINOCA hastalarında esasen tedavi bireyselleştirilmelidir. Plak distrupsiyonu gibi tip 1 MI varyantı etiyojojilerdeki MINOCA hastalarına statin, ACE/ARB inhibitörleri, beta bloker gibi ilaçlar fayda gösterirken, tip 2 MI varyantı olarak da koroner vasospazm etiyojojisindeki hastalarına beta bloker tedaviler zararlı olabilir. Bu konuda yapılmış en büyük çalışma retrospektif bir çalışma olan SWEEDHEART kayıt çalışmasıdır⁹². Toplam 9138 MINOCA hastasını içeren çalışmada ikili anti-platelet, ACE inhibitörleri /ARB, betablokerler, statin grubunun tüm nedenli ölüm, reinfaktüs nedeniyle hastaneye yatış, kalp yetmezliği ve inme son noktalarına etkisi araştırılmıştır. Ortalama 4,1 yıllık takiplerde, ACE inh/ARB, statin grubunun daha az olay ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Beta bloker grubu ise istatistiksel anlamlılığa

ulaşmamış bir şekilde olay insidansını düşürmektedir. Dual antiplatelet tedavisinin herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Kardiyoprotektif açıdan önerilen ilaçlar olsa da bu konuda randomize kontrollü araştırmalar yapılması beklenmektedir⁹¹. Ateroskleroz kanıtı görülen MINOCA hastaları, önlenebilir koroner arter risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi) konusunda agresif bir şekilde tedavi edilmelidir.

Altta Yatan Mekanizma/ Klinik Bozukluk	Selektif Tanı Aracı	Spesifik (Amprifik Tedavi
Noniskemik Nedenler veya Tıkalıcı Koroner Arter Hastalığı		
Oklüzyon veya ciddi darlık	Anjiyografi Tekrar Değerlendirilmeli	Antiplatelet veya antikoagülan (nedene bağlı olarak) Statin β-blokerler ACE inhibitörleri / ARB'ler (sol ventrikül varlığında) İşlev bozukluğu ve muhtemelen korunmuş EF ile)
Spontan Koroner Diseksiyon	Anjiyografi tekrar değerlendirilmeli	Aspirin Betabloker Klopidogrel düşünülebilir.
Takotsubo Sendromu	Sol Ventrikülografi Kontrast KMR	Kalp yetmezliği / sol ventrikül disfonksiyonu için tıbbi veya cihaz tedavileri
Kardiyomiyopati	Kontrast KMR	Kalp yetmezliği / sol ventrikül disfonksiyonu için tıbbi veya cihaz tedavileri
Miyokardit	Kontrast KMR	Kalp yetmezliği / sol ventrikül disfonksiyonu için tıbbi veya cihaz tedavileri

Tablo 9a: MINOCA ile başvuran hastaların yönetimi (AHA Uzlaşısı raporu 2019)

İskemik Nedenler	Selektif Tanı Aracı	Selektif Tedavi
Plak Distrupsiyonu	Anjiyografik tekrar değerlendir Intravasküler görüntüleme (IVUS OCT)	Aspirin Yüksek doz statin β bloker, ACE İ (Düşük Ejeksiyon fraksiyonu) Klopidogrel /Tikagrelor düşün
Koroner Arter Spazmı	Vazodilatör tedavi ile düzelmesi Provakatif spazm testi Kan toksikoloji testi Kullandığı ilaçları gözden geçir	Kalsiyum kanal blokeri Diğer antispazmotik ajanlar)nitrat, nikorandil, silastozol) Statin tedavi
Koroner mikrovasküler disfonksiyon	Anjiyografik değerlendirme Koroner mikrovasküler fonksiyon testi	Geleneksel Antianjinal Tedavi Geleneksel olmayan Antianjinal tedaviler
Koroner Embolizm/Trombüs	Anjiyografik değerlendirme IVUS OCT Trombofili Tarama	Antiplatelet - Antikoagülan kullanımı Altta yatan hiperkoagülobilite tedavisi
Spontan Koroner Arter Diseksiyonu	Anjiyografik Değerlendirme IVUS /OCT	Aspirin β -bloker Klopidogrel tedavisi düşün
Arz /Talep Dengesizliği	Potansiyel stresör için öyküyü değerlendir	Altta yatan nedenin tedavisi

Tablo 9b: MINOCA ile başvuran hastaların yönetimi iskemik nedenler

2.7.4 Hedefe Yönelik Tedaviler:

Plak Distrupsiyonu:

Plak distrupsiyonu kanıtlanmış MINOCA hastaları , önceki bölümde bahsettiğimiz gibi tıkaçıcı koroner hastalıkları ile ilgili kılavuzların önerdiği tedavilerden fayda görmektedirler⁹² .Aspirin bu hastalarda tedavinin esas ilaçlarından bir tanesidir. Çünkü hastalığın patofizyolojisi, koroner arter hastalığı etiyolojisi ile aynıdır. Plak rüptürü ve erozyonu arasında tedavi açısından herhangi bir fark güncel kılavuzlarda tanımlanmamıştır^{175,176}. MINOCA hastalarında diğer AMI çalışmalarından hareket ile aspirin yanına ikinci antiplatelet tedaviyi eklemek fayda sağlayan bir tedavi seçeneği olabilir^{177,178}.

Günlük pratikte plak erozyonu veya rüptürü olan hastalara stentleme işlemi rutin olarak uygulanmamaktadır¹⁷⁹. Şu ana kadar yapılan küçük çalışmalarda girişim uygulanmadan ikili antiagregan ile medikal tedaviyi destekleyici yönde bulgular mevcuttur. Bir yıllık revaskülarizasyon oranı %5,7 olarak görülmüştür. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir.

Koroner Vazospazm:

Kalsiyum kanal blokerleri, koroner vazospazmı olan hastaların tedavisinde temel ilaçlardandır. Vazospastik anjinada ; kalsiyum transdüksiyonu üzerindeki etki mekanizması ile semptomları azalmakta etkili olduğu kanıtlanmıştır ¹⁸⁰. Kalsiyum kanal blokerleri kullanmamak kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür⁹⁷. Refrakter olarak devam eden vazospastik anjina hastalarında farklı reseptörlere etki eden iki kalsiyum kanal blokeri aynı anda kullanılabilir ¹⁸¹. Kısa etkili ve intrakoroner nitrat uygulamaları akut etki olarak vazospazmı rahatlatırken, uzun etkili nitratların etkisi net olarak belli değildir ¹¹⁰. Bunun olası nedeni ise nitratlara gelişen tolerans olarak gösterilebilir. Kullanılabilecek diğer ajanlar ise nikorandil ve silastazol olarak sayılabilir¹¹⁰.

Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon:

Koroner mikrovasküler disfonksiyon yönetimi, revaskülarizasyon tedavilerinin uygun bir tedavi seçeneği olmaması nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca geleneksel antianjinal vazodilatör ilaçların mikrovasküler yatağa etkisi azdır. Bu tip ilaçlar çoğunlukla epikardiyal arterleri dilate etmektedir. Kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerler semptomların rahatlaması açısından etkili ilaçlar iken, nitratların etkisi daha azdır. Buna ek olarak küçük randomize

kontrollü çalışmaları olan bazı geleneksel tedavi dışı ilaçlarda semptomatik rahatlama sağlamaktadır. Endotel fonksiyonu(arjinin¹⁸² , enalapril ¹⁸³, statin¹⁸⁴), veya mikrovasküler vasodilatasyon (dipridamol¹⁸⁵, ranolazin¹⁸⁶), viseral analjezik etki (imipramin¹⁸⁷ aminofilin¹⁸⁸) gibi yollardan etki etmeye çalışmaktadır.

Spontan Koroner Arter Diseksiyonu:

Spontan koroner arter diseksiyonunun tedavisi açısından subakut ve akut fazı da içeren randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Akut fazdaki hastalar için anstabil veya ısrarcı ST segment yüksekliği bulunmaması durumunda perkütan koroner girişim (PKG) veya stenleme önerilmemektedir ¹⁸⁹.Bu önerinin temel nedeni, gözlemsel çalışmalarda diseke olan segmentin spontan olarak kendiliğinden iyileştiğinin gösterilmiş olması ve ayrıca revaskülarizasyon uygulandığında diseksiyon boyutunun artıp, intramural hematoma neden olabilmesi sebebiyle işlemin yüksek komplikasyona neden olmasıdır. SCAD'ın medikal tedavisi de net olarak tanımlanmamıştır. Hastalar çoğunlukla beta bloker ve aspirin ile tedavi edilmektedir ¹⁹⁰. SCAD için antikoagülan, antiplatelet tedavi kullanımı tartışmalıdır. Teorik olarak intramural hematoma büyütüp ,kanama ihtimalini arttırması nedeniyle kullanımından çekinilmesine rağmen bazı araştırmacılar intimal diseksiyonun protrombotik etkisini önlemek amacıyla klopidoğrel gibi çok güçlü olmayan P2Y12 inhibitörü kullanılabileceği görüşünü savunmaktadırlar¹⁹¹. Bu hastaların yorucu ağır egzersiz yapması önerilmez. Ayrıca uzun dönem takip çalışmaları olmamasına rağmen gebelik bu hastalarda önerilmemektedir ¹⁹².

Koroner Emboli /Tromboz:

Emboli veya tromboz kanıtı olan MINOCA hastalarının yaşam boyu antikoagülan veya antiplatelet kullanması tartışmalıdır. Dikkatli sorgulanıp altta yatan etiyolojinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Koroner tromboz genellikle antitrombotik veya antiplatelet tedavi ile tedavi edilir. TTP ve HIT gibi durumlarda ayrıca altta yatan nedenin tedavisi gerekir. Bu konuda hematoloji branşı ile iş birliği önerilmektedir.

Arz /Talep Dengesizliği Tedavisi:

Bir arz-talep uyumsuzluğundan kaynaklanan MINOCA olayının yönetiminde, büyük ölçüde provoke edici nedenlerin tedavisine odaklanılmalıdır. Ek kardiyoprotektif tedaviler her hastanın klinik senaryosuna göre bireyselleştirilmelidir.

3) ÇALIŞMANIN AMACI

Günümüzde koroner arter hastalığı dünya çapında en önemli sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır. Akut koroner sendromlar ise koroner arter hastalığının acil tedavi gerektiren, mortalite ve morbidite riski yüksek, çoğu zaman girişimsel tedaviye ihtiyaç duyan klinik tablosudur. Bunların %80-90 gibi büyük bir kısmını tıkalı olan koroner arter hastalıkları oluşturmaktayken, önemli ölçüde de tıkalı olmayan koroner artere sahip ve normal koroner olan hastalarda akut koroner sendrom şeklinde prezante olmaktadır. Son yıllarda bu hastalık grubu MINOCA (MI with non coronary obstruction) olarak adlandırılmıştır. Heterojen bir grup olan MINOCA ile ilgili tüm dünyada tanımlayıcı ve ilaç çalışmaları hala devam etmektedir. Klinik olarak bu grup hastalarda kanıta dayalı klinik öneri ihtiyacı olmaktadır. Bu nedenle bu hastalık grubu ile ilgili kliniğimizde tanımlayıcı bir çalışma daha önce bulunmayıp ülkemiz içinde veri miktarı kısıtlıdır.

Bu araştırmanın amacı;

Dokuz Eylül Üniversitesi hastanesinde kardiyak biyobelirteç yüksekliği ile birlikte olan akut koroner sendrom (AKS) [ST segmenti yükselmesi göstermeyen miyokard infarktüsü, ST segmenti yükselmesi gösteren miyokard infarktüsü (NSTEMI/STEMI)] tanısı ile anjiyografik değerlendirme yapılan olgularda ,MINOCA (non-obstrüktif koroner arterlerle birlikte miyokard infarktüsü) prevalansının belirlenmesi , MINOCA hastaları ile MI-KAH hastalarından oluşturulmuş tanımlayıcı grup ile karşılaştırarak klinik karakteristiğinin ortaya konulması hedeflenmiştir. Çalışmanın amaçları şu şekilde özetlenmiştir ;

- MINOCA hastalarında demografik ve klinik karakteristiğinin ortaya konulması,
- EKG ve Ekokardiyografi özelliklerinin belirlenmesi
- Anjiyografik özelliklerinin tanımlanması
- Taburculuk zamanında reçete edilen ilaçların reçetelenme oranları
- Bu demografik ve klinik bulguların tıkalı koroner arter hastalığı olan grup ile karşılaştırılması
- Hastane içi ve taburculuk sonrası prognozu ile ilgili verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

4)YÖNTEM VE GEREÇLER

Araştırmaya 01.1.2016/15.03.2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi hastanesi kardiyoloji kliniğine (kardiyoloji servis, koroner yoğun bakım) akut koroner sendrom ile başvurmuş kardiyak marker yüksekliği olan hastalar; hastane bilgi işlem sistemi ve hasta arşivi aracılığı ile retrospektif olarak taranmıştır. Çalışma tanımlayıcı araştırma şeklinde dizayn edilmiştir.

5) MATERYAL VE METOD:

5.1 Hasta Popülasyonu:

Ocak 2016- Mart 2019 tarihleri arasındaki akut koroner sendrom geçirip kardiyak marker yüksekliği olan 1421 hasta tarandı. Koroner arter hastalık öyküsü olan 695 kişi dışlandı. Kalan 726 hastanın 572 tanesi anjiyografi sonucunda tıkalı koroner arter hastalığı bulundu. Tıkalı koroner arter hastalığı olan bu gruptan MINOCA grubu ile karşılaştırmak amacıyla ardışık olarak 210 kişilik tanımlayıcı grup oluşturuldu. Diğer grupta kalan 154 tane hastadan 8 tanesine koroner anjiyografi yapılmadı. 3 tane hasta perikardiyal masele ile beraber semptomları atipik olduğu için dahil edilmedi. 13 hastanın koroner anjiyografisinde tıkalı koroner arter hastalığı olduğu görüldü çalışma dışı bırakıldı. 130 tane MINOCA hastası ile çalışmaya devam edildi.

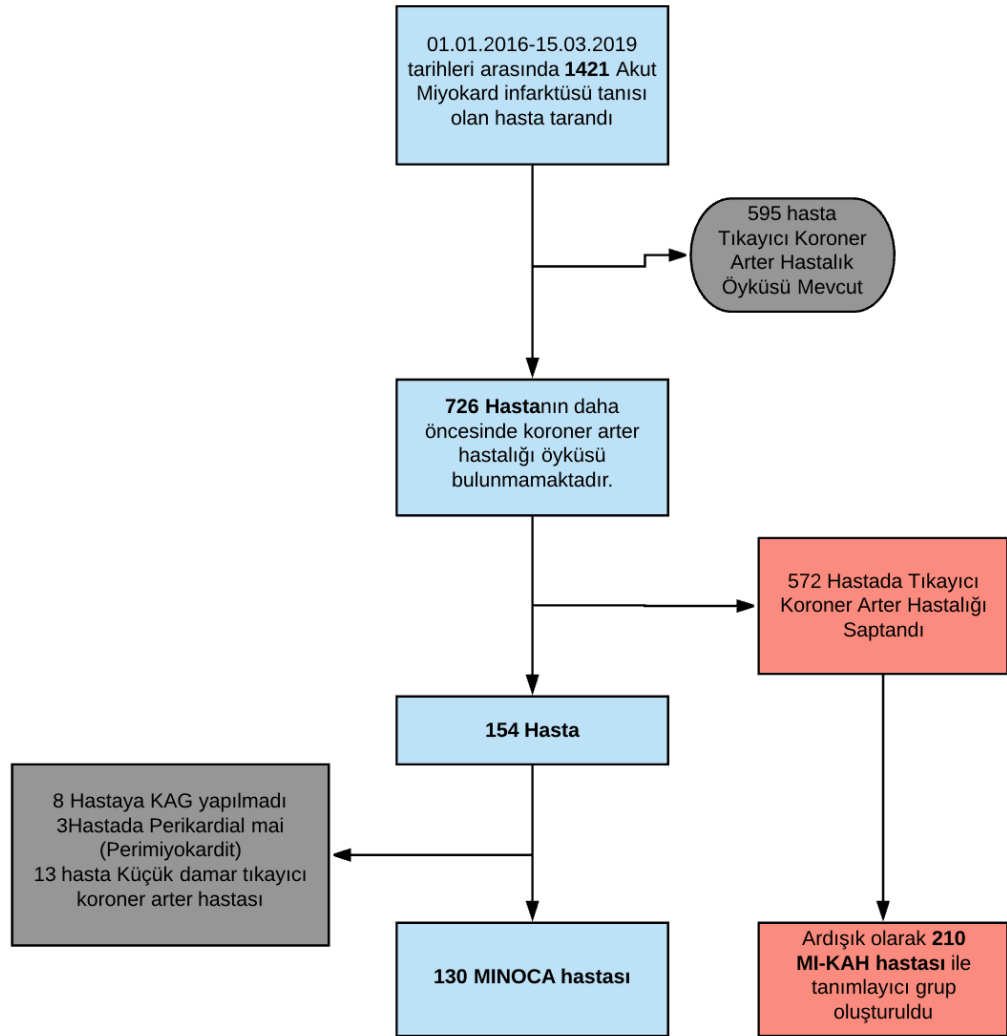
Bu hastaların sosyodemografik bilgileri, boy, kilo, vital bulguları, biyokimyasal ölçüm değerleri, acil servise veya koroner yoğun bakıma ilk başvuru zamanına ait hastane bilgi sistemindeki kayıtlardan elde edilmiştir. Komorbidite bilgileri, hastane kayıt sistemi üzerinden alınmış, bilgileri eksik olan hastalarla telefon görüşmesi yapılmıştır

EKG, yatak başı ve elektif ekokardiyografi, anjiyografi bilgileri arşiv kayıtlarından ve hastane bilgi işlem sistemindeki kayıtlarından taranmıştır. Yatak başı ekokardiyografi olarak ilk başvuru sırasında yapılan konsültasyon veya epikriz notları esas alınmıştır. Yatış sırasındaki elektif ekokardiyografiler sisteminden ve arşiv kaynaklarında olan hasta dosyalarından elde edilmiştir. Ekokardiyografi ile değerlendirilmeyen hastalara yapılmadı olarak not alınmıştır.

Taburculuk sırasındaki reçetelenen ilaçların bilgisi epikriz ve online reçete sisteminden edinilmiştir.

Retrospektif olarak taranan hastaların prognozlarını değerlendirilmek için telefon aracılığıyla soru-cevap biçiminde olgu formları doldurulmuştur. Polikliniğimize veya

hastanemize başvuruları incelenmiştir. Hasta veya yakınlarına sorularımızda ölüm olup olmadığı varsa ölüm nedeni sorgulanmıştır. Kanama, kalp yetmezliği, acil revaskülarizasyon, SVO gibi advers olaylar sorgulanmıştır. Göğüs ağrısı yakınmasından ziyade anjina sorgulanmıştır. Sadece tipik anjinası olan hastalar anjina olarak dahil edilmiştir. Herhangi bir nedenden ötürü koroner anjiyografi olan hastalar koroner anjiyografi yapıldı olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 10: Çalışma hasta popülasyonu şeması

5.2 Komorbidite ve Advers Olayların tanımlanması

Aile öyküsü için birincil derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması gerekmektedir.

Hipertansiyon için öncesinde hipertansiyon tanısı almış olmak veya halihazırda antihipertansif tedavi görüyor olmalıdır.

Total kolesterol ≥ 200 mg/dl, *LDL-kolesterol* ≥ 130 mg/dl veya öncesinde hiperlipidemi nedeniyle tedavi alıyor olmak

Acil revaskülarizasyon, bu olaylar, ilk başvuruda yapılan koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon süreçlerinin haricindeki olayları tanımlar. Örn, akut stent trombozu vb.

Aritmi: Devamlı ventriküler taşikardi (≥ 30 sn. süren ventriküler taşikardi veya kardiyoversiyon gerektiren veya semptomatik (hipotansiyon) olan ventriküler taşikardi), ventriküler fibrilasyon, asistol, atriyal fibrilasyon, 2. ve 3. derece atrioventriküler blok olarak tanımlanır

İnme: Vasküler nedenlere bağlı olduğu varsayılan, 24 saatten uzun süren ya da ölümle sonuçlanan focal nörolojik defisit. İnme olayları kraniyal görüntüleme testleri (MRG, BT) sonrasında iskemik, hemorajik ya da belirsiz olarak sınıflandırılır.

Majör Kanama: Minör kanamalar değerlendirme dışı bırakıldı. Sadece majör kanamalar değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki kriterlerden birisini ya da daha fazlasını kapsayan kanama.

- Hemoglobin düzeyinin en az 2.0 g/l düşmesine ya da en az 2 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gereksinimine yol açan aşikâr kanama.
- Kritik saha ya da organda gerçekleşen kanama: İntraoküler, intrakranial, intraspinal kanama; Kompartman sendromuna yol açacak ciddiyette intramuskuler kanama, retroperitoneal kanama, intra-artiküler kanama, perikardiyal kanama.
- Yaşamı tehdit eden kanama (semptomatik intrakranial kanama, hemoglobin seviyesinde 5 g/l ve üzerinde olan düşüşe yol açan kanama, intravenöz inotropik ajan kullanımı gerektirecek ciddiyette hipotansiyona yol açan ve en az 4 ünite tam kan/eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerektiren kanama, cerrahi girişim gerektiren kanama)
- Ölümcül kanama

5.3 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. Çalışma alınacak olgular aşağıdaki tüm kriterleri karşılamalıdır. Tümünü karşılamayan olgular değerlendirmeye alınmayacaktır.
2. Koroner Anjiyografi uygulama tarihinde 18 yaşından büyük olan olgular.
3. Akut Koroner Sendrom tanılı, miyokardiyal hasara yönelik biyobelirteçleri (tercihan kardiyak troponinler) yüksek saptanan olgular (Bir diğer ifade ile STEMI ya da NSTEMI tanısı alan olgular).
4. STEMI ya da NSTEMI tanısı ile koroner anjiyografi işlemi uygulanmış olgular.

5.4 ARAŞTIRMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- a. Stabil koroner arter hastalığı tanısı amacı ile anjiyografik değerlendirme uygulanmış olgular.
- b. Enzim yüksekliği saptanmamış, ancak akut koroner sendrom [bir diğer ifade ile anstabil anjina pectoris (UAP)] olarak değerlendirilmiş ve anjiyografik değerlendirme uygulanmış olgular.
- c. Daha önce koroner revaskülarizasyon (perkütan koroner girişim ya da koroner arter by-pass greftleme) uygulanmış olgular.
- d. Stabil koroner arter hastalığının girişimsel tedavisi sırasında akut koroner sendrom gelişen olgular. (No-reflow, stent trombozu vb.)
- e. Stabil koroner arter hastalığının cerrahi tedavisi sonrasında akut koroner sendrom gelişen olgular.
- f. Koroner Anjiyografi tarihinde 18 yaş ve altında olan olgular.

5.5 İstatiksel Analiz

Hastalara ilişkin demografik ve klinik veriler tanımlayıcı istatistikler ile sonlanımlara ilişkin değerlendirmeler ise karşılaştırmalı analizler uygulanmıştır. Tanımlayıcı olarak araştırmaya katılanların demografik özellikleri, sağlık durum değişkenleri, klinik olay sonlanım sonuçları sunuldu. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için student t testi, normal dağılım göstermeyen değerlere ise Man Whitney-U testi uygulandı. Tanımlayıcı olarak sürekli değişkenler, normal dağılım göstermeleri durumunda ortalama ve standart sapma ile normal olmayan dağılım durumunda ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunuldu..Kategorik veriler sayım ve yüzdelerle ifade edildi. Anlamlı değişkenleri binary logistic regresyon analizi ile odds ratio hesaplaması yapıldı Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for IOS 22.0 programı kullanıldı. P değerinin 0,05'den düşük saptanması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

6) BULGULAR:

Demografik Özellikler:

Çalışma kriterlerine uygun olarak toplam 340 hasta dahil edildi. Çalışmanın MINOCA grubunda 130 hasta, MI-KAH Grubunda ise 210 hasta bulunmaktadır. MINOCA Grubunda yaş ortalamasının MI-KAH grubuna göre daha genç olduğu görülmektedir. ($54,65 \pm 18,4$ - $63,2 \pm 12,3$ $p < 0,001$) MINOCA grubunda kadın cinsiyet MI-KAH grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (%42- %24,8 $p < 0,001$). MI-KAH grubunda %75,2 oranında erkek cinsiyeti dominant cinsiyet görülmektedir. (Tablo10)

Hastaların medeni durum dağılımları incelendiğinde bekar nüfusun MINOCA grubunda anlamlı olarak fazla olduğu görülmektedir (%20-%4,8 $p < 0,001$). Katmanlı ki-kare analizinde medeni durumdaki bu farkın, bekar erkek hastaların MINOCA grubunda daha fazla görülmesi ile oluştuğu saptanmıştır. Kadın cinsiyet için menopoz öncesi ve sonrası şeklinde gruplandırıldığında MINOCA grubunda menopoz öncesi kadınların sayısı menopoz geçirmiş kadınlara oranla anlamlı olarak daha fazladır. (%24,6- %5,6 $p < 0,001$)(Tablo 11) MINOCA hastalarının boy ortalaması erkeklerde $173,08 \pm 5,08$ cm, ağırlık $72,74 \pm 5,8$ kg, kadınlarda boy $159,47 \pm 4,6$ cm ağırlık $63,5 \pm 9,89$ kilogramdır. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri aşağıdaki tablo 10’da verilmiştir.

Özellik	MINOCA (n:130)	MI-KAH (n:210)	P değeri
Yaş(yıl)	$54,65 \pm 18,4$	$63,2 \pm 12,3$	$< 0,001$
Erkek	72 (55,8)	159 (75,4)	$< 0,001$
Kadın	58(44,2)	51(24,6)	
Medeni Durumu			$< 0,001$
Evli	62,7	78	
Bekar	20	4,8	
Dul/Boşanmış	17,3	16,7	

Tablo10: MINOCA ile MI-KAH Grupları Arasında Demografik Verilerin Karşılaştırılmalı Analizi

Menopoz Durumu n (%)	MINOCA n:57	MI- KAH n:53	Pdeğeri
Premenapozal Kadın	14 (24,6)	5 (9,6)	<0,001
Postmenapozal Kadın	43 (75,3)	47 (90,4)	

Tablo 11: Kadınlarda MINOCA ile MI-KAH Grupları Arasında Premenapozal-Postmenapozal Karşılaştırmalı Dağılım İlişkisi

Klinik Karakteristik Verileri:

Çalışmada hastaların başvuru klinik klipp sınıflaması ve tansiyon değerleri ile komorbiditeleri iki grup halinde incelendi. Başvuru sistolik tansiyon değerleri ($132,30 \pm 24,83$ - $138,49 \pm 25,51$ p:0.002) ve diyastolik tansiyon değerleri ($76,55 \pm 11,81$ - $81,59 \pm 15,53$ p<0,001) anlamlı olarak MI-KAH grubunda daha yüksek olarak ölçülmüştür. Fakat hipertansiyon komorbiditesinde sayısal olarak MI-KAH grubun fazla olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. (%49,2-%59,2 p: 0,63) Başvurudaki klipp sınıflamasında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. MI-KAH grubunda diyabet, hiperlipidemi, aile öyküsü, sigara kullanımı anlamlı olarak fazla görülürken, MINOCA grubunda ise son 15 günde ÜSYE veya grip geçirme öyküsü anlamlı olarak fazla görüldü. (p<0,001) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (p: 0,547) ve inme (%2,3%1,9 p:1.0) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamadı (Bkz: Tablo 12)

Klinik Karakteristik	MINOCA N:130	MI-KAH N210	P değeri
Sistolik Tansiyon mmhg	132,30± 24,83	138,49±25,51	0.002
Diastolik Tansiyon mmhg	76,55±11,81	81,59±15,53	<0,001
Klipp Sınıflaması n%			
Klipp Sınıf I -II	121(93,1)	183(87,1)	
Klipp Sınıf III-IV	9(6,9)	27(12,9)	0,08
Hipertansiyon n%	64(49,2)	125(59,2)	0,63
Diabetes Mellitus n%	21(16,3)	72(34,4)	<0,001
Aile Öyküsü n%	14(10,8)	77(36,2)	<0,001
Hiperlipidemini%	51(39,2)	134(63,8)	<0,001
ÜSYE Öyküsü n%	21 (16,7)	7(3,3)	<0.001
KOAH Öyküsü n%	7(5,5)	15(7,1)	0,547
İnme Öyküsün%	3(2,3)	4(1,9)	1,0
Sigara Kullanımı n%			
Kullanıyor	21(16,3)	100 (47,4)	
Kullanmıyor	94(72,3)	93(44,3)	
Bırakmış	15(11,5)	17(8,1)	<0,001

Tablo 12: MINOCA ile MI-KAH Gruplarının Klinik Karakteristik Verileri ve Karşılaştırılması

EKG Bulguları:

Başvuran hastaların EKG'leri değerlendirildiğinde, MINOCA grubunda %79,2 NSTEMİ ile başvuru saptanmıştır. MI-KAH grubunda ise hastalar %55,7 oranın STEMİ kliniğinde başvuru mevcuttur.(Tablo 13) Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p<0,001)

Başvuru Klinik n (%)	MINOCA(n:130)	MI-KAH (n:210)	P değeri
STEMI	27(20,2)	117(55,7)	0,001
NSTEMİ	103 (79,8)	93(44,3)	

Tablo 13: MINOCA ile MI-KAH Gruplarındaki Hastaların STEMI/NSTEMİ Kliniğinde Başvurusunun Dağılımının Karşılaştırılmalı Analizi

EKG bulguları; ritim, ST segment değişiklikleri ile değerlendirilmiştir. ST segment yükselmesi olan hastalarda ise ST yükselmesinin lokalizasyonu hakkında analiz yapılmıştır. Başvuru sırasındaki ritim; tüm MINOCA hastalarında, sinüs ritmi %87,7 atriyal fibrilasyon %10 ventriküler taşikardi %1,5 şeklinde görülmüştür. MI-KAH hastalarında; %92,2 oranında sinüs ritmi, %4,8 oranında atriyal fibrilasyon %1,9 ventriküler taşikardi ritmi görülmektedir. Atriyal fibrilasyonun tüm popülasyonda görülme sıklığı ise %6,8 olarak saptanmıştır. PR depresyonu MINOCA hastalarında gözlenen bir EKG bulgusu olarak görülmektedir. Anlamlı olarak MINOCA hastalarında daha fazla olarak görülmektedir ($p<0,001$)

ST segment değişiklikleri açısından değerlendirildiğinde MINOCA grubunda (%47,7- %18,3 $p<0,001$) T negatifliği veya nonspesifik t dalga değişiklikleri daha fazla görülmüştür. ST yükselmesi, MI-KAH grubunda daha fazla görülmüştür. (%20-%56,1 $p<0,001$) (Tablo14)

EKG Bulguları n (%)	MINOCA	MI-KAH	P değeri
Başvuru Ritmi			
Sinüs Ritmi	114(87)	195(92,2)	---
Atriyal Fibrilasyon	13(10)	10(4,8)	
Ventriküler Taşikardi	2(1,5)	4 (1,9)	
Diğer	1(0,7)	1(0,5)	
PR depresyonu	3	0	0.01
ST Segment Değişikliği			
ST Elevasyonu	26(20)	118(%56,1)	0,01
ST Depresyonu	28(21,5)	42 (%20)	
T dalga anormallikleri	62(47,7)	39 (18,3)	
Değişim yok	14(10,8)	11(%5,2)	

Tablo 14: MINOCA ile MI-KAH Gruplarının EKG Bulguları Karşılaştırmalı Analizi

ST yükselmesi olan hastaların ST segment yükselmesinin lokalizasyonları öncelikle anterior ve inferior olarak gruplandırıldı. Gruplandırılan değerler arasında ST yükselmesi lokalizasyonu açısından MINOCA ile MI-KAH grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. (p: 0,689) ST yükselmesinin lokalizasyona göre dağılımı tablo 15’de gösterilmiştir.

ST Segment Yüksekliği Lokasyonun (%)	MINOCA n:25	MI-KAH n:117
Anterior	7(28)	47(39,5)
Anterolateral	1(4)	0
İnferior	12(48)	36(30,3)
İnferolateral	1(4)	12(10,1)
İnferoposterolateral	0	5(4,2)
İnferolateral	0	12(10,1)
Posterolateral	0	1(0,8)
Lateral	4(16)	7(5,9)

Tablo 15: MINOCA ile MI-KAH Gruplarındaki hastaların ST Yükselmesinin Lokalizasyonunun Dağılımı Analizi

Biyokimyasal Bulgular:

Biyokimya, lipit profili, hemogram, bnp değerleri MINOCA ve MI-KAH grupları arasında karşılaştırıldı. MI-KAH grubunda glikoz, kreatin, LDL, total kolesterol, WBC değerleri anlamlı olarak MINOCA grubundan fazla olduğu görülmüştür. (Tablo 16)

Özellik	MINOCA (n:130)	MI-KAH (n:210)	P değeri
Glikoz (mg/dl)	112,53±47,04	159,18±89,43	<0,001
Kreatinin(mg/dl)	0,8 ±0,64	1,02±0,85	0,02
CRP (mg/dl)	28,8±53,4	30,7±59,4	0,737
LDL (mg/dl)	111,88±44,82	127±38,5	0,001
HDL (mg/dl)	43,7±13,89	42,26±11,56	0,277
Trigliserid(mg/dl)	146,13±104,94	156±105,5	0,399
Total Kolesterol (mg/dl)	180±89	198±43,3	<0,001
WBC (K/mm3)	8,80±3,0	11,4±7,8	<0,001
Hemoglobin (K/mm3)	12,8±1,69	12,7±2,1	0,850
*BNP pg/mL	271,47±352,04	518,01±839,41	0,21
*BNP, MINOCA grubunda 50, MI-KAH 61 hastada istenmiştir.			

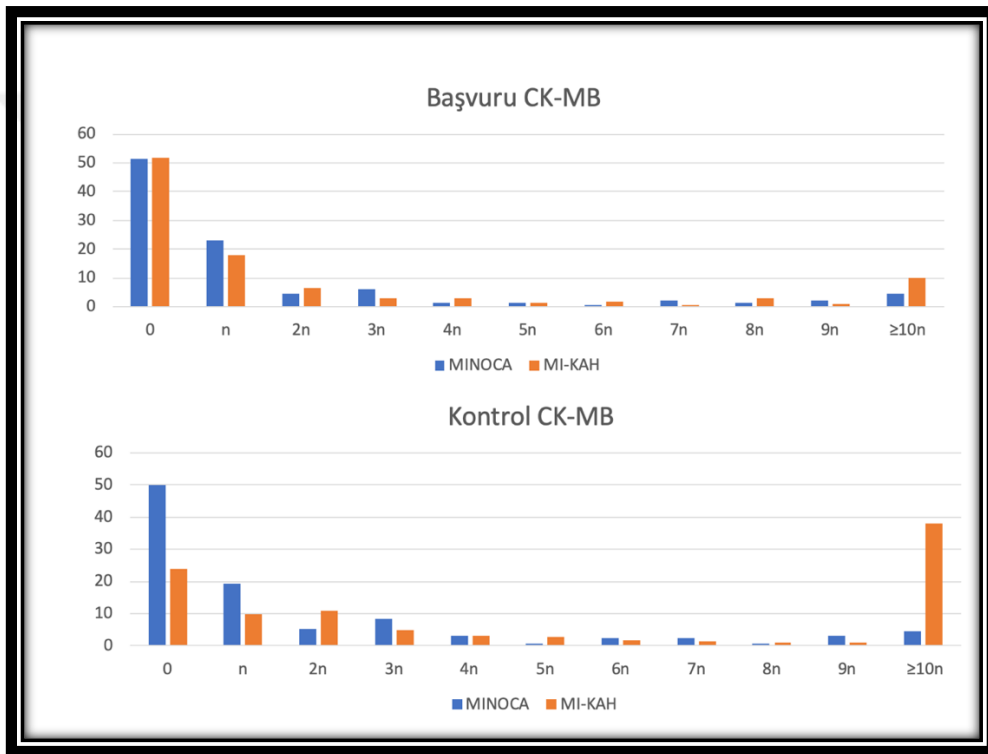
Tablo 16: MINOCA İle MI-KAH Gruplarındaki hastaların Biyokimyasal Parametre Bulguları Karşılaştırmalı Analizi

Kardiyak Marker Parametreleri:

Hastalarımızın kardiyak biyobelirteçleri olarak CK-MB ve Troponin değerleri incelendi. Ortalama 5,56±1,62 saat sonra kontrol kardiyak biyobelirteç değeri görüldüğü saptandı. İki grup arasında kontrol kardiyak marker değerlerinin alınış süreleri arasında anlamlı fark yoktu (5,7±1,52 – 5,45±1,64 p:0,347). CK-MB değerlerinin ve troponin

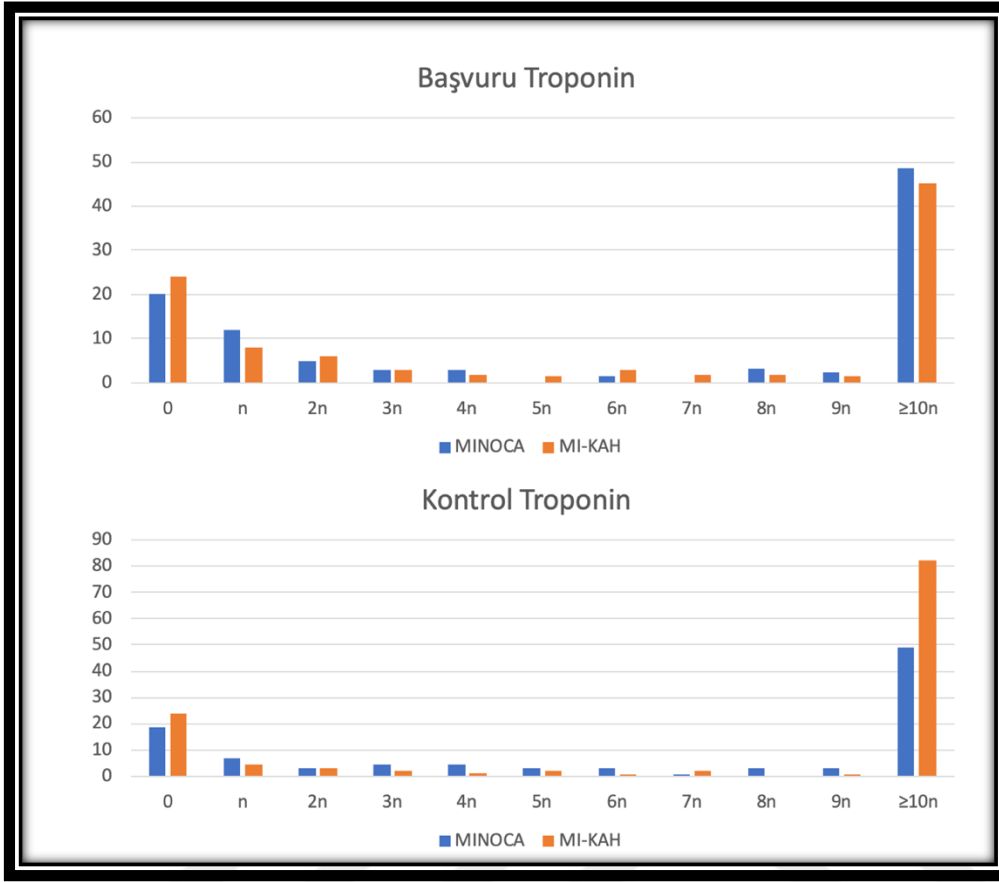
laboratuvar değerleri referans değerine göre katlı logaritmik formuna göre düzenlendi. Daha sonrasında gruplar arasında yapılan analizde başvuru troponin (p:0,509) ve başvuru CKMB(p:0,636) düzeyinde anlamlı bir fark saptanmadı. Fakat pik troponin ve kontrol (pik) CK-MB MINOCA grubunda anlamlı olarak daha düşük olarak bulundu. (p:0,03)

Başvuru ile kontrol kardiyak marker arasındaki ilişki incelendiğinde MINOCA grubunda kontrol ile başvuru değeri arasında anlamlı bir artış yok iken MI-KAH hem troponin hem CK-MB kolunda istatistiksel açıdan anlamlı artış mevcuttur. (Şekil 11-12)



N: CK-MBcut off) oranlarını katsayı olarak ifade etmek amacıyla kullanılmıştır.

Şekil11: MINOCA ve MI-KAH Grupları Başvuru ve Kontrol(pik) CK-MB ilişkisi



*n: Troponin (cut off) oranlarını katsayı olarak ifade etmek amacıyla kullanılmıştır.

Şekil 12: MINOCA ve MI-KAH Grupları Başvuru ve Kontrol(pik) Kardiyak Troponin ilişkisi

Ekokardiyografi Bulguları:

Hastaların acil servise ilk başvuruda bulunduğu yapılan yatak başı ekokardiyografi ve indeks yatışta yapılan elektif ekokardiyografi parametreleri değerlendirilmiştir. MI KAH hastalarında ejeksiyon fraksiyonu hem elektif ekokardiyografi ($54,9 \pm 9,9$ - $47,41 \pm 9,5$ $p < 0,001$), hem yatak başı ekokardiyografide ($54,26 \pm 7,52$ - $45,72 \pm 7,53$ $p < 0,001$) MINOCA grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Lokal duvar hareket kusuru ve mitral yetmezlik görülme oranı, MI-KAH grubunda anlamlı olarak daha fazla görülmektedir. ($p < 0,001$)

Parametreler	MINOCA n:130	MI-KAH n: 205	P değeri
Yatak başı Ekokardiyografi Parametreleri			
Ejeksiyon Fraksiyonu %	54,26 ± 7,52	45,72 ± 7,53	<0,001
Mitral Yetmezlik	74(56,1)	150 (73,2)	<0,001
1. Derece	11(8,5)	28(13,7)	
2. Derece	4(3,1)	4 (2,0)	
3. Derece			

Tablo 17: Yatakbaşı Ekokardiyografi Parametrelerinin MINOCA ile MI-KAH grupları Arasında Karşılaştırmalı Analizi

Elektif Ekokardiyografi Parametreleri			
Ekokardiyografi Parametreleri	MINOCA N:124	MI-KAH N:151	Pdeğeri
Ejeksiyon Fraksiyonu %	54,9 ± 9,9	47,41 ± 9,5	<0,001
Hareket Kusuru	43(33,1)	157(76,6)	<0,001
Mitral Yetmezlik			<0,001
1. Derece	82(66,1)	129 (85,2)	
2. Derece	8(6,5)	12(7,9)	
3. Derece	3(2,4)	5(3,3)	
LVDD (mm)	45,69± 4,68	48,6 ± 5,82	<0,001
LVSD (mm)	29,67 ± 5,7	33,7 ± 7,6	<0,001
LA Çapı(mm)	36,5 ± 5,03	37,91 ± 4,42	0,009
RV Çapı (mm)	25,92 ± 3,68	26,18 ± 4,5	0,757
IVS (mm)	11,06 ± 2,06	11,83 ± 1,83	<0,001
PAB (mm hg)	25,91 ± 7,81	28,01 ± 7,72	0,005

Tablo 18: Elektif Ekokardiyografi Parametrelerinin MINOCA ile MI-KAH Grupları Arasında Karşılaştırmalı Analizi

Kategori	Yatak başı Ekokardiyografi n:335	Elektif Ekokardiyografi n :275	P Değeri
MINOCA %	54,26 ± 7,52	54,9 ± 9,9	0,014
MI-KAH %	45,72 ± 7,53	47,41 ± 9,5	0,001

Tablo 19: MINOCA ile MI-KAH Gruplarındaki Yatak başı Ekokardiyografi ile Elektif Ekokardiyografi Arasındaki Değişimin İlişkisi

Anjiyografi Bulguları:

Anjiyografi parametrelerinde koroner anjiyografi laboratuvarına alınma zamanları gruplandırılarak 4 grup halinde incelenmiştir. MINOCA hastaları ve MI-KAH grubu ile karşılaştırıldığında MI-KAH grubundaki hastalar anlamlı olarak daha erken anjiyografi için katater laboratuvarına alınmaktadır.

Girişim yeri açısından değerlendirildiğinde MINOCA hastalarında radyal yolla girişim daha sık görülmektedir. (%11,4-%3,3 p: 0,003)

Ventrikülografik ejeksiyon fraksiyon değerlendirilmesi yapılan hastalar iki grup olarak kıyaslandı. Rutin koroner anjiyografik işlemlerde ventrikülografi kullanım oranı MINOCA hastalarında anlamlı olarak daha fazla olarak görülmüştür. (%57,7-%3,8 p<0,001) Çalışmamızda MINOCA grubunda %57 hasta ekokardiyografi ile birlikte ventrikülografi kullanılarak değerlendirildiği geri kalan hastaların sadece ekokardiyografi ile değerlendirildiği görülmüştür. MI-KAH grubunda toplam 6 tane ventrikülografi yapılmış yapılan ventrikülografiğin KABG kararı alınan hastalar olduğu görüldü.

Özellik n (%)	MINOCA (n:130)	MI-KAH (n:210)	P değeri
Alınma Zamanı			
0-24 saat	37 (28,5)	149 (71)	<0,001
24-48 saat	55 (42,3)	38 (18,2)	
48-72 saat	27 (64,3)	15 (7,1)	
72 saat üstü	11 (57,9)	8 (3,8)	
Girişim Yeri(radyal)	15 (11,4)	7(3.3)	0,003
**Ventrikülografi EF %	52,26 ± 9,59	43,3 ± 5,7	-
** Ventrikolografi uygulanan hasta oranı MINOCA %57, MI-KAH grubunda sadece %3,3 olarak saptanmıştır. Karşılaştırılmalı analiz uygulanmamıştır.			

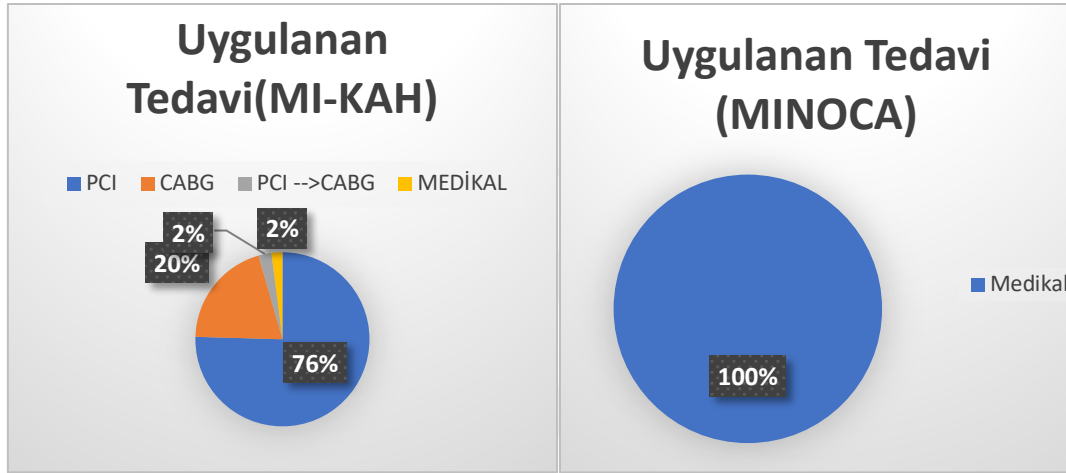
Tablo20: Anjiyografik Bulguların MINOCA ile MI-KAH Grupları Arasında Karşılaştırılmalı Analizi

Koroner Anjiyografi Özellikleri n (%)	MINOCA n :130	MI-KAH n:210	P değeri
Normal (Plak<%30)	65(50)	0	----
Hafif Ateromatozis veya Ektatik (%50>Plak> %30)	65(50)	0	
Yoğun Ateromatozis /Total oklüde damar (> %50)	0	210 (%100)	

Tablo 21: Anjiyografik Özelliklerine Göre MINOCA ile MI-KAH grubu hastaların değerlendirilmesi

Tedavi uygulaması ve Taburculuk sonrasında reçete edilen ilaçlar:

Dahil edilme kriterlerimiz nedeniyle örneklemimizdeki hastalarımızın hepsine koroner anjiyografi uygulanmıştır. Hastalara uygulanan tedaviye göre MINOCA grubundaki tüm hastalara medikal tedavi (%100) uygulanırken; MI-KAH grubunda perkütan koroner girişim (PKG), koroner arter bypass greftleme (KABG) sırasıyla %76, %20 oranlarında görülmektedir. MI-KAH grubunda %2 hastada ise medikal tedavi kararı alınmıştır.(Şekil 13)



Şekil 13: Başvuran hastaların MI/KAH ve MINOCA gruplarına göre tedavi yöntemlerinin dağılımı

Taburculukta reçetelenen ilaç bilgileri, hastane sistemi ve SGK (Sosyal Güvenlik Kurumu) sistemlerinden taranarak hastaların indeks hastane yatışından çıkış reçeteleri baz alınarak hazırlandı. 12 MI-KAH grubundan hastada hastane içi ölüm gelişmesinden ötürü karşılaştırmaya alınamadı. 1 hastanın ise reçete kayıtlarına ulaşılamadı.

Taburculukta reçete edilen ilaçlar iki grup halinde karşılaştırıldığı zaman MI-KAH grubunda aspirin (%55,4-%98,5 $p<0.001$), ikili anti agregan tedavi kullanımı (%17,7- %97,5 $p<0,001$), beta bloker kullanımı (%59,8- %82,7 $p<0,001$), ACE/ARB kullanımı (%56,2- %76,6 $p<0,001$) ve statin kullanımında (%48,5- %90,4 $p<0,001$) MINOCA grubuna göre anlamlı bir üstünlük saptanmıştır. MINOCA grubunda ise OAK kullanımı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. ($P<0,001$) MINOCA grubunda AF daha fazla olması bu bulguda etkili olabileceği düşünülmüştür. Kalsiyum kanal blokleri ve MRA kullanımı açısından iki grup arasında fark yoktur. (Tablo 22)

Özellikler n (%)	MINOCA (N:130)	MI-KAH (N:197)	P değeri
Aspirin	72(55,4)	194(98,5)	<0,001
Dual Antiplatelet kullanımı	23(17,7)	192(97,5)	<0,001
OAK Kullanımı	18(13,8)	6(3,1)	<0,001
Betabloker Kullanımı	77(59,8)	163(82,7)	<0,001
Ace/ARB kullanımı	73(56,2)	150(76,6)	<0,001
Statin Kullanımı	63(48,5)	178(90,4)	<0,001
Kalsiyum Kanal Blokeri Kullanımı	19 (14,7)	21(10,7)	0,274
MRA Kullanımı	8(6,2)	12(6,1)	0,982

Tablo 22: Taburculukta Reçete Edilen İlaçların MINOCA ile MI-KAH Gruplarına Göre Dağılımının Karşılaştırılmalı Analizi

Reçete edilen ikinci agregan preparatları incelendiğinde MINOCA grubunda en çok klopidoğrel, tikagrelor tercih edilmekteyken, MI-KAH grubunda ise sıralama tikagrelor, klopidoğrel, prasugrel şeklinde olduğu bulunmuştur. (Tablo 23)

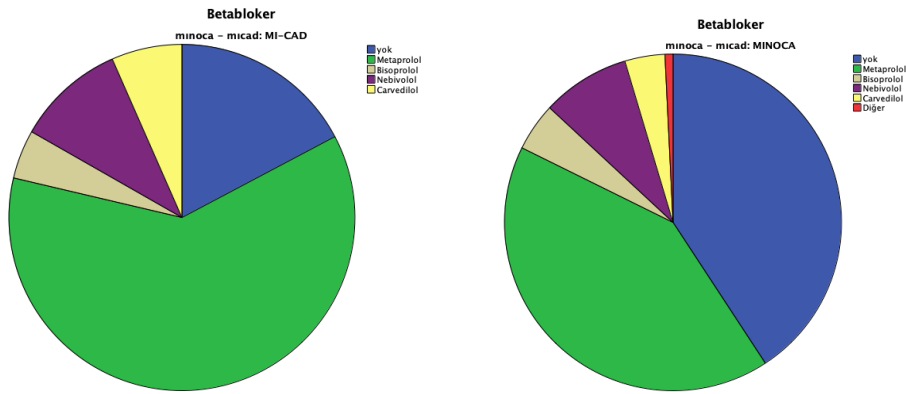
İkinci Anti agregan Kullanımı	MINOCA n: 130	MI-KAH n: 197
Kullanmıyor n (%)	107(82,3)	4 (2,5)
Kullanıyor n (%)	23(17,7)	193(97,5)
Klopidoğrel	20 (15,4)	89 (45,2)
Tikagrelor	3 (2,3)	96 (48,7)
Prasugrel	0	7 (2,1)

Tablo 23: MINOCA İle MI-KAH Hasta Gruplarında İkinci Anti Agregan Preparatlarının Tedavide Kullanımı

Reçete edilen betabloker preparatları incelendiğinde MINOCA grubunda sırasıyla en çok metoprolol, nebivolol, bisoprolol tercih edilmekteyken, MI-KAH grubunda ise sıralama metoprolol nebivolol ve karvedilol şeklinde olmuştur. (Tablo 24)

	MINOCA n:130	MI-KAH n:197
Kullanmıyor n%	53 (40,8)	34(17,3)
Kullanıyor n%	77(59,8)	163(82,7)
Metoprolol	54 (41,5)	121 (61,4)
Bisoprolol	6 (4,6)	9 (4,6)
Nebivolol	11 (8,5)	20 (10,2)
Karvedilol	5 (3,8)	13 (6,6)
Diğer	1 (0,8)	

Tablo 24: MINOCA İle MI-KAH Hasta Gruplarında Betabloker Preparatlarının Tedavide Kullanımı

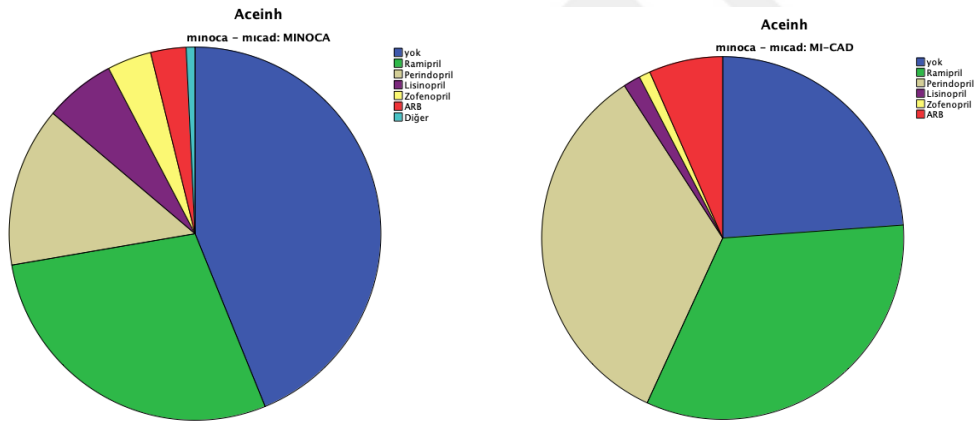


Şekil 14: Betabloker Preparatlarının Tedavide kullanımı

Reçete edilen ACE inhibitörü ve ARB kullanımı açısından; MINOCA grubunda en çok ramipril (%28,5), perindopril (%18), lisinopril (%6,2) kullanılırken, MI-KAH grubunda ise sıralama perindopril (%33,4), ramipril (%33), ARB (%6,2) kullanılmıştır. (Tablo 25)

ACE-İ/ARB Kullanımı	MINOCA n:130	MI-KAH n:197
Kullanmıyor n%	57 (43,8)	47 (22,4)
Kullanıyor n%	73(56,2)	150(76,6)
Ramipril	37 (28,5)	65 (33,0)
Perindopril	18 (13,5)	67 (33,4)
Lisinopril	8 (6,2)	3 (1,5)
Zofenopril	5 (3,8)	2 (1,0)
Anjiyotensin Reseptör Antagonisti (ARB)	4 (3,1)	13 (6,2)
Diğer	1 (0,8)	0 (0)

Tablo 25: MINOCA ile MI-KAH hasta gruplarında ACE/ARB preparatlarının Tedavide Kullanımı

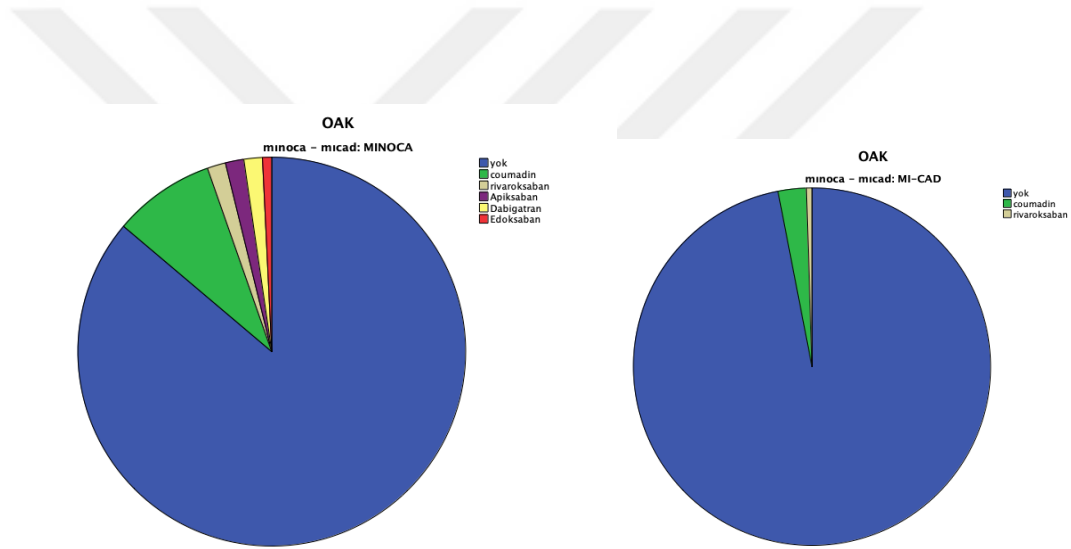


Şekil 15: ACE/ARB preparatlarının Tedavide Kullanımı

Reçete edilen oral antikoagülan kullanımı değerlendirildiği zaman MINOCA ve MI-KAH grubunda kumadin en çok kullanılan OAK preparatı olarak görülmektedir.(Tablo 26)

OAK Kullanımı	MINOCA n:130	MI-KAH 196
Kullanmıyor n (%)	112 (86,2)	190 (96,9)
Kullanıyor n (%)	18(13,8)	6 (3,1)
Kumadin	11 (8,5)	5 (2,6)
Rivaroksaban	2 (1,5)	1 (0,5)
Apiksaban	2 (1,5)	
Dabigatran	2 (1,5)	
Edoksaban	1 (0,8)	

Tablo 26 MINOCA ile MI-KAH Hasta Gruplarında Oral Anti Koagülan Preparatlarının Tedavide Kullanımı

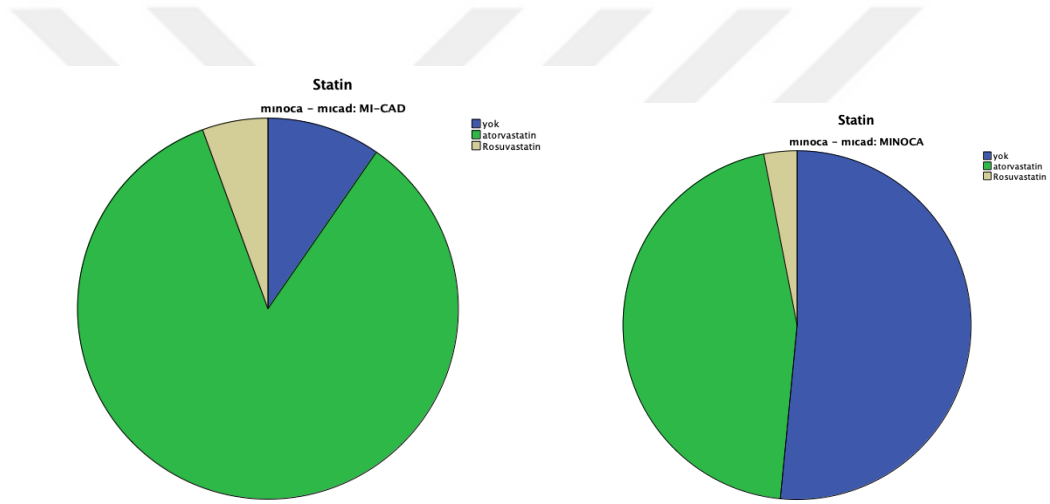


Şekil 16: Oral Antikoagülan Preparatların Tedavide Kullanımı

Reçetelenen statin preparatları içerisinde en çok tercih edilen preparat MINOCA ve MI-KAH grubunda atorvastatin, rosuvastatin olduğu görülmüştür. Diğer statin preparatlarının hastalarda kullanılmadığı saptanmıştır.(Tablo 27)

Statin Tedavisi Kullanımı n%	MINOCA n:130	MI-KAH n:196
Kullanmıyor n%	67(51,5)	19 (9,6)
Kullanıyor	63(48,5)	178(90,4)
Atorvastatin	59 (45,4)	167 (84,8)
Rosuvastatin	4(3,1)	11 (5,6)

Tablo 27: MINOCA ile MI-KAH Hasta Gruplarında Statin Preparatlarının Tedavide Kullanımı



Şekil 17: Statin Preparatlarının Tedavide kullanımı

MINOCA hastalarında; anjiyografi özelliklerinin ilaç tercihimizi etkileyip etkilemediğine dair yapılan analizde hafif ateramatöz olan damarlara sahip hastalarda normal koroner arterlere sahip hastalara nazaran aspirin, statin anlamlı olarak daha fazla kullanılmaktayken; betabloker, ACE-İ/ARB kullanımı, dual antiplatelet tedavi, MRA ve kalsiyum kanal blokerleri kullanımında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 28)

İlaç Kullanım n (%)	Normal Koroner anjiyografi n:50	Hafif Ateromatöz değişiklik n:50	P değeri
Aspirin kullanımı	22(30,6)	50(76,9)	<0,001
Statin kullanımı	18(28)	45(71)	<0,001
Betabloker Kullanımı	38(58,5)	39(60)	0,858
ACE/ARB Kullanımı	37(50,7)	36(49,3)	0,860
KKB Kullanımı	7(10,8)	13(20,2)	0,154
MRA Kullanımı	6(9,2)	2(3,1)	0,79
OAK Kullanımı	9(13,8)	9(13,8)	1,0
Dual Antiplatelet Kullanımı	8(12,3)	15(23,1)	0,108

Tablo 28: MINOCA Hastaları İçerisinde Anjiyografik Damar Özelliklerine Göre İlaç Kullanımı

Antidepresan İlaç Kullanımı

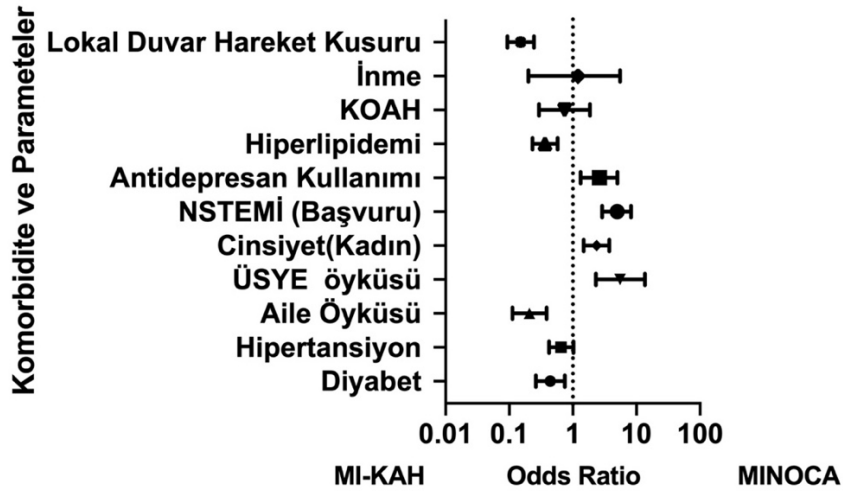
Hastaların başvuru sırasında antidepresan ilaç kullanımına bakıldı. 14 tane hastanın kullanım verilerine ulaşılamadı. Örneklemimize alınan akut koroner sendromla başvuran hastaların %13,8 antidepresan ilaç kullanmaktaydı. Kadınların antidepresan kullanımı erkeklere oranla daha yüksek olduğu görüldü. (%29,5- %6,3 p<0,001) MINOCA ve MI-KAH grubu hastaları arasında yapılan karşılaştırmada anti depresan kullanımının MINOCA hastalarında daha sık olduğu saptandı (%20,9- %9,1 p: 0,003). (Tablo 29)

Antidepresan Kullanımı	MINOCA	MI-KAH	Pdeğeri
Kullanıyor n (%)	27 (20,9)	17(9,1)	0,003

Tablo 29: MINOCA ile MI-KAH hastalarının başvuru sırasında antidepresan ilaç kullanımının karşılaştırılmalı analizi

	OR(Odds Ratio)	Güven Aralığı (%95)	P değeri
ÜSYE Öyküsü	5,51	2,3-13,55	<0,001
NSTEMİ başvuru	4,98	2,9-8,23	<0,001
Premenapoz	3.06	9,02-1,1	0,04
Kadın Cinsiyet	2.37	1,4-3,75	0,01
Antidepresan Kullanımı	2,63	1,3-5,01	0,03
İnme	1,2	0,2-5,52	0,779
Koah Öyküsü	0,74	0,29-1,86	0,522
Hipertansiyon	0,42	0,65-1,020	0,63
Hiperlipidemi	0,33	0,23-0,57	<0,001
Diyabet	0,26	0,44-0,75	0,002
Lokal Duvar Hareket Kusuru	0,15	0,09-0,24	<0,001
Aile Öyküsü	0,11	0,20-0,38	<0,001

Tablo 30 : MINOCA için risk faktörlerinin çok değişkenli risk faktörü analizi



Şekil 18: Anlamlı Değişkenler Üzerinden Odds Ratio Dağılımı

Hastalarının Etiyolojik Dağılımı:

MINOCA grubu heterojen bir etiyoloji özelliklerine sahiptir. MR ve endomiyokardial biyopsi, OCT/IVUS gibi uygulamalar rutin olarak kullanılamamaktadır. Bu nedenle etiyoloji olarak olarak epikriz bilgileri ve çıkış tanıları incelenerek bulunmuştur. Etiyoloji ile ilgili bilgiler aşağıda belirtilmiştir.

Etiyoloji	Sayı %
İdiopatik n (%)	43(33,1)
Miyokardit n (%)	24(18,5)
Mikrovasküler disfonksiyon/Yavaş Akım n (%)	12(9,2)
Takotsubo Kardiyomiyopati n (%)	11(8,5)
Hipertrofik Kardiyomiyopati n (%)	5(3,8)
Dilate Kardiyomiyopati n (%)	6(4,6)
Plak Distrupsiyonu n (%)	8 (6,9)
Spontan Koroner Arter Diseksiyonu (SCAD) n (%)	3(2,4)
Tromboemboli n (%)	1 (0,8)
Arz/Talep dengesizliği (Taşikardiomiyopati) n (%)	10(7,7)

Tablo 31: MINOCA hastalarının Etiyolojik olarak Dağılımı

Prognoz Verileri ve Hastane içi veriler:

Hastanede yatış ve koroner yoğun bakımda yatış süreleri karşılaştırılmıştır. MI-KAH grubundaki hastaların hem koroner yoğun bakımda hem de hastanede daha uzun süre yattığı anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$)

Yatış Parametreleri (Gün)	MINOCA	MI-KAH	P değeri
Hastane Yatış Süresi	4,1 ± 3,6	5,1± 4,3	<0,001
Koroner Yoğun Bakım Yatış Süresi	2,2 ± 1,6	3,2± 1,8	<0,001

Tablo32: Koroner yoğun bakım ve Hastaneye yatış sürelerinin karşılaştırılması

MINOCA grubunda hastane içi mortalite görülmezken, MI-KAH grubunda 12 hasta tamamı kardiyak nedenli eritiş olmuştur. (**p: 0.06**) Hastane içi advers olay sıklığında iki grup arasında fark bulunamamıştır.

Prognoz Özellikleri n%	MINOCA n:130	MI-KAH n:210	P değeri
Ölüm	0 (0)	12(5,7)	0,06
Kardiyak Nedenli Ölüm	0 (0)	12(5,7)	
Non Kardiyak Nedenli Ölüm	0(0)	0	
Advers Olay	8(7,2)	17(8,1)	0,482
Aritmi	5(3,9)	5(2,4)	
Kanama	2(1,6)	5(2,4)	
Serebrovasküler Olay	1(0,8)	3(1,4)	
Acil Revaskülarizasyon	0	4(1,9)	

Tablo 33: Hastane içi mortalite / Advers Olayların MINOCA /MI-KAH grubunda karşılaştırmalı analizi

Taburculuk Sonrası Prognoz Değerlendirmesi

MINOCA hastalarının prognozları değerlendirildiğinde, medyan 22,6 ay (1,9 – 48,5 ay) izlem hastaların ölüm ve advers olaylar sorgulandı. Bir hastanın prognoz datasına telefonla veya sistem aracılığı ile ulaşılamamıştır. Medyan takip süresi 22,6 ay süresince 9 (%7) hastada ölüm görülürken ölüm nedenlerinin %66 oranında nonkardiyak nedenler oluşturmaktadır. Advers olaylar kanama, aritmi, acil revaskülarizasyon ihtiyacı ve kalp yetmezliği gelişmesi olarak belirlendi. Hastaların 12 (%9,7) hastada advers olay geliştiği görüldü. Üç hastada anjiyografi ihtiyacı gelişirken 22 hastanın bu izlem içinde anjinasının tekrarladığı görüldü. (Tablo 33)

Hastaların anjiyografi özelliklerine göre yapılan analizlerde normal koroner arter anatomisine sahip hastalarla, hafif plaklı (ateramatöz) anatomiye sahip hastalar arasında ölüm, advers olay, anjiyografi ihtiyacı ve anjina semptomu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır. (Tablo 34)

Prognoz Özellikleri	MINOCA (n:129)
Ölüm n%	9(7)
Kardiyak Nedenli Ölüm	3(2,3)
Non-Kardiyak Nedenli Ölüm	6 (4,7)
Advers Olay Öyküsü n%	12(9,7)
Aritmi	6
Kanama	3
Acil Revaskülarizasyon	1
Kalp Yetmezliği	2
Anjiyografi İhtiyacı n%	3(2,4)
Anjina n%	22 (18,2)

Tablo 34: MINOCA Hastalarının Taburculuk Sonrası Prognoz Verileri

Prognoz Özellikleri	Normal	Hafif Ateromatöz	P değeri
Ölüm	2(3,1)	7 (10,8)	0,088
Advers Olay	4(6,5)	8(12,5)	0,248
Anjiyografi ihtiyacı	0	3	0,087
Anjina Semptomu	10	12	0,797

Tablo 35: Ölüm ve Advers olayların anjiyografik olarak normal/hafif ateromatöz damarlara göre ilişkisi

7) TARTIŞMA:

Hastaların Klinik Karakteristiği:

Çalışmamızda hastaların iki grup içinde çoğunluğu erkek cinsiyetten olmasına rağmen MINOCA hastalarında %44,2 oranında kadın hasta bulunmaktadır. MI-KAH grubundaki hastalara göre anlamlı olarak kadın cinsiyet oranı fazla görülmektedir. Yapılan çalışmalarda çoğunlukla bu bulguya benzer bulgular^{90,96,140,193-195} saptanmışsa da farklı sonucu olan çalışmalar vardır. Bunun nedeni olarak ise son yıllarda miyokart infarktüsünü taklit eden takotsubo kardiyomiyopatisine olan farkındalığın artması olarak düşünülebilir.^{196,197} Takotsubo kardiyomiyopatisi ; çoğunlukla postmenapozal kadın cinsiyette görülen bir hastalık olup , son dönemde yapılan kardiyak MR çalışmalarında , tıkalı olmayan koroner arter hastalığı olan kadın hastalarda %20 ye yakın bir oranda olduğu görülmüştür.^{164,169,196,197}

Uluslararası çalışmalardaki verilerin desteklediğine benzer ölçüde çalışmamızda MINOCA grubu MI-KAH grubundan daha genç olarak saptanmıştır (54,65 ±18,4-63,2±12,3 p<0,001)^{87,197}. Yaş ; koroner arter hastalığı bilinen için risk faktörlerinden biridir. Çalışmamızın iki grup için ortalama yaşları önceki yapılmış çalışmalara benzer olduğu görülmüştür. Pasupathy ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde MINOCA hastaları ortalama 55 yaşında iken , MI-KAH grubunda olan hastalar 58,3-61,5 yaş arasında görülmektedir.⁸⁶

Çalışmamızda hastaların medeni hali incelendiğinde anlamlı olarak bekar hasta nüfusunun MINOCA grubunda fazla olduğu görülmüştür. (%20-%4,8 p<0,001). Katmansal analiz yapıldığında bu fazlalığın bekar erkek nüfusunun fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Literatürde medeni halin incelendiği kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Javier López Pais ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MINOCA hastalarının medeni halinin bekar eğilimli olduğu bulunmuştur¹⁹⁸.

Menstrüel döngü ve östrojen hormonu kadınlar için koroner arter hastalığına yakalanma açısından koruyucu bir rol üstlenmektedir^{195,199}. Bu durum kadınların koroner arter hastalığını erkeklere göre daha ileri yaşlara kaydırmaktadır²⁰⁰. Menapoz sonrasında koroner arter hastalığının ilerlemesi hız kazanmaktadır. Çalışmamızda Kadınların menopoz durumu ile ilgili yapılan analizde ise MINOCA grubunda MI-KAH grubuna oranla premenopozal grup anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. (%24,6- %5,6 p<0,001) Takotsubo hastalarının çıkartılmamasına rağmen premenopozal hastaların fazla olması dikkat çekici olarak düşünülmüştür. Bu konu ile ilgili 2018 yılında yayınlanan VIRGO çalışmasında 55

yaş altı akut koroner sendrom geçiren kadınlar arasında MINOCA grubunda menopoza geçirme oranı ve gestasyonel diyabet görülme sıklığı anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır¹⁹⁵.

Diyabet, hipertansiyon, ailede erken koroner arter hastalık öyküsü, sigara kullanımı, hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörleri güncel literatürlerde tıkalı koroner arter hastalığı olan grupta MINOCA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda görülmektedir^{93,193,197}. Çalışmamızda da bu görüşü destekler nitelikte diyabet, hiperlipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü parametrelerinde anlamlı olarak MINOCA grubunda daha az görüldüğü saptanmıştır. Fakat başvuru sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri MI-KAH grubunda anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen hipertansiyon komorbiditesi açısından ise iki grup arasında fark gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda bu tabloyu destekleyen bulgular mevcuttur^{86,96}. 2018 yılında yayınlanan ARIAM-SEMICYUC kayıt çalışmasında; MI-KAH grubu ile MINOCA arasında inme, KOAH komorbiditeleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmamızdaki bu bulguları desteklemektedir. Enfeksiyon geçirmek özellikle influenza enfeksiyonu MI için risk faktörü olduğu bilinmektedir. 2019 yılında yayınlanan Alain Putot²⁰¹ ve arkadaşlarının enfeksiyon sonrası miyokart infarktüslerine yönelik yaptığı çalışmada ;postenfeksiyöz MI'ların %72'sinin tip 2 MI olduğu ve diğer MI'larla karşılaştırıldığında daha az koroner arter hastalığı gözlemlendiğini rapor etmiştir. Çalışmamızda son 15 gün içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu veya gribal enfeksiyon geçirme öyküsü anlamlı olarak MINOCA grubunda daha fazla olarak bulunmuştur (%16,7- %3,3 p<0,001). MINOCA açısından ÜSYE geçirme öyküsü risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Literatürde bununla ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

EKG Bulguları:

Başvuru özellikleri arasında çalışmamızda MINOCA hastaları %79,8 oranında NSTEMİ kliniğinde başvurmaktadır. Çalışmamızla uyumlu şekilde ,Pasupathy ve arkadaşlarının yayınladığı meta analizde %67 oranında⁸⁶, Rossini ve arkadaşlarının⁹⁶ yaptığı çalışmada ise %77 oranında istatistiksel anlamlı olarak NSTEMİ şeklinde başvurunun daha fazla olduğunu göstermiştir. VIRGO çalışmasında ise 55 yaş altı popülasyonda %78 oranında NSTEMİ ile başvuru görülmektedir¹⁹⁵.(p<0,001) Çalışmamızda örneklem genelinde AF görülme yüzde %6,8 olarak saptandı. MINOCA hastalarında AF görülme oranı %10 olarak saptanmıştır. Abdu FA ve arkadaşlarının Çinli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada MINOCA ve MI-KAH grubu karşılaştırıldığında atriyal fibrilasyon oranını

çalışmamız ile benzer değerlerde saptamıştır⁹⁰. (%10 -%6,2 p:0,08) Rossini ve arkadaşlarında atriyal fibrilasyon görülme oranını tıkalı olmayan koroner arter hastalarında çalışmamız ile benzer oranlarda saptamıştır⁹⁶. Çalışmamızda MI-KAH grubunda ST segment elevasyonu olan grup anlamlı olarak fazla görülürken, MINOCA grubunda ise T negatiflikleri daha fazla saptanmıştır. ARIAM -SEMIYUC çalışmasında çalışmamıza benzer bulgulara (8.7-18.0 p <0.001) rastlanmıştır. ⁹³

Biyokimyasal Bulgular:

Çalışmamızda ortalama kreatin değeri, glikoz değeri, LDL, total kolesterol değerlerinin MINOCA grubunda anlamlı olarak düşük değerlerde bulunmuştur. Kreatin değeri özellikle kronik böbrek yetmezliği hastalarında yüksek olarak görülmekle birlikte aterosklerotik koroner arter hastalığı açısından kronik böbrek yetmezliğinin bir risk faktörü olduğu bilinmektedir³. Yapılan çalışmalarda akut koroner sendrom geçirmiş normal ve ya hafif koroner arter hastalığı olan hastalarda KBY prevalansı %12 olarak saptanmıştır ¹⁹⁶ 55 yaş altında ise %9 oranında bilinen kronik böbrek hastalığı bulunmaktadır¹⁹⁵. MINOCA grubunda da KBY prevalansının yüksek olmasının nedeni, KBY ‘nin sadece tıkalı damar hastalığına neden olmayıp aynı zamanda damar endotelini hasarlandırıcı ve trombojenik faktörleri artırıcı özellik göstermesidir. Aynı zamanda troponin atılımının azalması nedeniyle kafa karıştırıcı kardiyak biyobelirteç yüksekliklerine de neden olabilmektedir²⁰². Önceki yapılan çalışmalarda kreatin düzeyi MINOCA grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur⁹³. 2019 yılında Nordenskjöld ve arkadaşlarının öncesinde çalışmamıza benzer şekilde dizayn edilmiş şekilde akut koroner sendrom öyküsü olmayan MINOCA grubunda anlamlı olarak MI-KAH grubu anlamlı olarak kreatin değeri daha düşük bulunmuştur⁸⁹.

Başvuru kan glikoz düzeyi; açlık glikoz değerini yansıtmaması nedeniyle çoğunlukla diyabet açısından tanı koydurucu olarak görülmemektedir. Adrenerjik deşarj, uygulanan tedaviler, en son ne zaman yemek yediğinin bilinmemesi nedeniyle yüksek olarak çıkabilmektedir. Çalışmamızda başvuru kan glikoz değerlerinde anlamlı olarak farklılık saptanmıştır. Bunun nedeni olarak MI-KAH grubundaki hastalarda diyabetik, yaş komorbiditelerinin daha fazla olması gösterilebilir. Güncel literatürler bu bulguları desteklemektedir. CRP değerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak iki grup hastalık mekanizmasının da aslında inflamatuvar yollar üzerine etkili olması olarak gösterilebilir. CRP ile ilgili güncel literatür verilerinde de iki grup arasında fark bulunmadığını göstermektedir ^{86,90} .

Lipit profili; LDL, HDL, trigliserid (TG), total kolesterolü içermektedir. Lipit profilinde özellikle LDL ve total kolesterolde değerlerinin yüksek, HDL değerinde düşük olması koroner arter hastalığı ve ateroskleroz açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda LDL, TK değeri MINOCA grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Bu durum MINOCA grubu içinde koroner arterlerde hafif ateromatöz olan olgularla, normal koronerlerin karşılaştırılmasında lipit profili değerleri açısından anlamlı bir farklılığa neden olmamaktadır. Güncel literatür kaynaklarında MINOCA; LDL, Trigliserid değerleri anlamlı olarak düşük saptanırken^{18 90}, HDL yüksek saptanmaktadır.^{90,93} Ancak total kolesterol değerlerinde istatistiksel anlamlı bir düşüklük saptanmamıştır.^{12,18} Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise anjiyografi olarak normal veya <50 'den az darlık olan hastalarda yapılan lipit profili karakteristiği çalışmamız ile benzer olduğu görülmüştür.⁸² Parametrelerdeki değişiklik güncel literatürdekini destekleyici nitelikte dislipidemi komorbiditesinin MINOCA grubunda daha az görüldüğünü göstermektedir^{88,93,193,195,197,203}.

Hemogram parametreleri açısından çalışmamızda hemoglobin değerinde iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. Bu bulgular güncel literatür ile uyumludur. Beyaz küre sayısının analizi yapıldığında çalışmamızda iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmaktadır. ($p<0,001$) Bu durumun MINOCA grubunda son 15 günde üst solunum yolu enfeksiyonu veya grip enfeksiyonu geçiren hasta sayısının fazla olması ve CRP düzeyinde anlamlı fark olmamasına rağmen MI-KAH grubundaki beyaz küre yüksekliği dikkat çekicidir. Hemogram karakteristiği ile ilgili hemoglobin, trombosit hematokrit parametrelerinde çalışmalar bulunurken, beyaz küre, hücre dağılımı ile ilgili parametrelerle ilgili yeterli literatür verisi bulunmamaktadır.

BNP düzeylerinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Başvuru klipp sınıfları arasında fark olmaması nedeniyle bu bulgu klinik ile koreledir. Çalışmamızda BNP düzeyi her hastadan rutin olarak görülmemiştir. Tetkik için anlamlı bir değerlendirmeye ulaşması için tüm hastalarda özellikle taranması gerekmektedir. Abdu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iki grup arasında NT-proBNP düzeyleri arasında MINOCA grubunda sınırda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir⁹⁰.

Ekokardiyografi Parametreler:

Ejeksiyon fraksiyonu koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği açısından mortaliteyi gösteren bağımsız bir parametredir. Güncel literatürde MI-KAH grubundaki hastaların MINOCA hastaları ile karşılaştırıldığında EF değeri daha düşük olarak bulunmuştur. VIRGO çalışmasında 55 yaşın altındaki hastalarda EF %40'ın altında olan hasta grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır¹⁹⁵. Çalışmamızda da güncel literatürü⁸⁸ destekler ölçüde iki grup arasında EF açısından anlamlı fark bulunmaktadır. ($54,9 \pm 9,9$ - $47,41 \pm 9,5$ $p<0,001$)

Sol ventrikül fonksiyonları değerlendirmek için en kullanışlı non-invaziv tanı araçlarında biri transtorasik ekokardiyografidir. Ekokardiyografide lokal duvar hareket kusurları, epikardiyal nedenlere işaret edebilir. (Örneğin vazospazm, tromboemboli, SCAD, plak rüptürü vb.) Apikal balonlaşma; takotsubo için ayırıcı tanıda önemli bir bulgudur⁸⁶. Çalışmamızda lokal duvar hareket kusuru açısından değerlendirildiğinde MI-KAH grubunda anlamlı olarak daha fazla LDHK olduğu görülmüştür. (%33-%76 $p<0,001$) İki grup arasında birebir lokal duvar hareket kusur karşılaştırmasını yapan çalışma bulunmamaktadır. Çoğunluğu Takotsubo sendromu olan MINOCA hastalarının dahil edildiği bir çalışmada kardiyak MR ve ekokardiyografi ile yapılan çalışma sonucunda %71 hastada lokal duvar hareket kusur bulunmaktadır¹³¹. Seçilmiş hasta grubu ve MR kullanılması bu hastalarda lokal duvar hareket kusurunun daha yüksek olmasına neden olmuştur. Lokal duvar hareket kusurunun özellikle değerlendirilmesi, koroner arter sulama bölgesine uyan/uymayan tipte alanda duvar hareket kusuruna dikkat edilmesi önemlidir. Ekokardiyografi parametrelerinden sol ventrikül diyastolik çap (LVDD), sol ventrikül sistolik çap (LVSD), Sol Atriyum (LA) çapı, interventriküler septum ve pulmoner arter basıncı (PAB), mitral yetmezlik görülme sıklığı anlamlı olarak MINOCA grubunda daha az olarak izlenmektedir. MINOCA hasta grubunda ortalama EF 'nin daha yüksek olmasının bulgularla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sağ ventrikül çapı için iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ekokardiyografi parametreleri açısından bu bulguların, prospektif bir çalışma ile doğrulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anjiyografi Parametreleri:

Akut koroner sendromda prognoz için etkili en önemli faktörlerden biride koroner anjiyografidir. Koroner anjiyografi hem tanı hem de uygun vakalarda tedavi açısından büyük önem taşımaktadır. Anjiyografi olarak MI-KAH grubundaki hastalar anlamlı koroner arter hastalığı olan hasta grubu olup (> 70 üzerinde darlık) %99,2 gibi bir oranda revaskülarizasyon kararı alınmış hastalardır. MINOCA grubunda ise %50 normal koroner anatomiye (darlık <30 sahip iken, %50 oranında) ise hafif ateromatözite bulunan damarlara sahip grup bulunmaktadır. ($30 < \text{darlık} < 50$)

Anjiyografiye alınma zamanı karşılaştırıldığında; MI-KAH grubundaki hastaların daha hızlı bir şekilde koroner anjiyografi laboratuvarına alındığı görülmüştür. MI-KAH grubundaki hastaların daha anlamlı olmasının nedeni STEMİ prezantasyonundaki hastaların fazlalığının sebep olduğu bir bulgu olabileceği araştırıldı. STEMİ alt grup analizinde de MI-KAH grubunun istatistiksel olarak daha erken alındığı görüldü. Bu sonuçlar güncel literatür ile karşılaştırıldığında ,ANZACS-QI10⁸⁸ çalışmasında ortalama başvurudan anjiyografiye kadar olan gecikmede anlamlı olarak tıkalı koroner arter hastalığına sahip olan grubun daha erken koroner anjiyografiye alındığı bulunmuştur. ($2.67 \pm 2.93 - 3.02 \pm 2.59$ $p < 0.001$)

Koroner anjiyografide güncel kılavuzlar daha az kanama ve hasta konforu, tüm nedenli ölümlerde anlamlı azalma sağlaması nedeniyle radyal girişimi tavsiye etmektedir. Radyal girişim anlamlı olarak MINOCA grubunda yüksek çıkmasına rağmen her iki grupta da tercih edilme oranı düşüktür($11.4 - 3.3$ $p:0.003$).Rossini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal ve hafif düzeyde plaklı koroner arter hastalığına sahip hasta grubu, tıkalı koroner arter hastalığına sahip hasta grubuna göre radyal girişim anlamlı olarak daha fazla uygulanmıştır ($43 - 13.2$ $p: < 0.001$)⁹⁶.Bu durumun nedeni olarak MINOCA hastalarının yaşlarının daha genç ve komorditelerinin daha az olması nedeniyle erişiminde sıkıntı çekilmeyeceği ve daha elektif şartlarda koroner anjiyografi uygulanması da düşünülebilir.

Ventrikülografi; MINOCA hastalarında altta yatan etiyoloji ayırt etmek için önerilen bir tetkik yöntemidir. Özellikle ekokardiyografinin kısıtlı kaldığı apikal bölgeyi göstermekte ve takotsubo kardiyomiyopatisinin ayırıcı tanısı yapılmasında önemlidir. Çalışmamızda MINOCA hastalarının %57'sine ekokardiyografi ile birlikte ventrikülografi kullanılarak değerlendirildiği geri kalan hastaların sadece ekokardiyografi ile değerlendirildiği

görülmüştür. MI-KAH grubunda toplam 6 tane ventrikülografi yapılmıştır. Yapılan ventrikülografi tetkiklerinin, KABG öncesi olduğu görüldü. Ayrıca çalışmamızda MINOCA hastalarında ventrikülografi, yatak başı ekokardiyografi ve elektif ekokardiyografi ejeksiyon fraksiyonları ile yapılan karşılaştırmada ventrikülografi yatak başı ekokardiyografiye benzer ejeksiyon fraksiyonuna sahipken, elektif ekokardiyografiden daha düşük değerlere sahip olduğu görülmüştür.

Tedaviler ve taburculukta reçete edilen ilaçlar:

MINOCA grubundaki hastaların hepsine medikal tedavi uygulanırken, MI-KAH grubundaki hastaların %79'una PKG, %20'sine ise KABG uygulanmıştır. Bu oran literatürdeki diğer MINOCA çalışmalardaki oranlara benzerlik gösterir. Bazı çalışmalarda MINOCA grubunda PCI uygulanmıştır. Bu hastalar SCAD ve koroner tromboemboli hastalarıdır.

Medikal tedavi açısından taburculuk sırasında reçete edilen ilaçlar taranmıştır. Kılavuzlarca önerilen medikal tedaviler özellikle tıkalı koroner arter hastalığı grubu için tanımlanmıştır. MINOCA etiyolojisi gereği heterojen bir yapıya sahip olup güncel literatürlerde herhangi bir standart tedavi önerisi bulunmamaktadır. 2019 yılında AHA tarafından yayınlanan uzlaşi raporunda; etiyolojiye spesifik tedavi uygulanması gerektiğine değinilmiştir. Aterosklerotik etiyolojiye sahip MINOCA hastaları klasik koroner arter hastalığı tedavisinden fayda görürken, vazo spazm etiyolojisi ön planda olan hastalar kalsiyum kanal blokerlerinden ve kısa etkili nitratlardan daha fazla fayda görmektedir. Bu konuda çalışmalar hala devam etmektedir. Çalışmamızda aspirin kullanımı (%55,4-%98,5 $p<0,001$), ikili anti agregan kullanımı (%17,7- %97,5 $p<0,001$) beta bloker kullanımı (%59,8-82,7 $p<0,001$) ACE-İ/ARB kullanımı (%56,2-%76,6 $p<0,001$) statin kullanımı (%48,5-%90,4 $p<0,001$) anlamlı olarak MI-KAH grubunda daha yüksek kullanım oranında olduğu saptanmıştır. Oral antikoagülan kullanma (%13,8-%3,1 $p<0,001$) ise MINOCA grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Bu tablo atriyal fibrilasyon hastalarının MINOCA grubunda oransal olarak daha fazla olması ile açıklanabilir. Kalsiyum kanal blokeri ve MRA kullanımı konusunda iki grup arasında fark saptanmamıştır. Güncel literatürde ASA, statin, betabloker, ACE-İ/ARB kullanımı, ikili anti agregan kullanımı konusunda verilerimizi desteklemektedir^{88,90,93,96}. Güncel çalışmalarda kalsiyum kanal blokeri kullanımı MINOCA grubunda anlamlı şekilde fazla olduğu görülmüştür. MRA kullanımı açısından literatürde veri yoktur.

Hastane içi prognoz ve kalış süresi:

Koroner yoğun bakım ve hastanede kalış süresinin uzunluğu, hastalığın ciddiyeti konusunda indirekt bilgi edinmemizi sağlayan bir parametredir. Miyokart infarktüsü hastaları 1970'li yıllarda en az 2-3 hafta süren hastane yatışları olmaktadır, invaziv tekniklerin ve medikal tedavinin büyük gelişim göstermesi ile 1990'lı yıllarda 7 güne inmiştir. Günümüzde komplike olmayan MI vakalarının 3 gün ve daha kısa sürelerde taburcu edilmesinin güvenli olduğunu gösteren çeşitli yayınlar ve kılavuz önerileri mevcuttur²⁰⁴. Radyal girişimin artması kanama komplikasyonlarının azalmasına neden olması nedeniyle yatış süresini de düşürebileceği gösterilmiştir. MINOCA hastalarının hastanede yatış süresi anlamlı olarak MI-KAH grubu hastalarından daha kısa olduğu görülmektedir. ($4,1 \pm 3,6-5,1 \pm 4,3$ $p<0,001$) 2018 ESC revaskülarizasyon kılavuzunda koroner yoğun bakım kalma süresi açısından komplike olmayan miyokart infarktüsü hastalarında minimum 24 saat olarak öneride bulunmuştur. 24-48 saatleri içerisinde yataklı servise alınabileceğini yüksek öneri düzeyi ile vurgulamıştır^{29,204} Hastalarımızın koroner yoğun bakım yatışı açısından değerlendirildiğinde MINOCA hastaları , MI-KAH hastalarına oranla daha kısa hastanede yattığı gösterilmiştir. ($2,2 \pm 1,6-3,2 \pm 1,8$ $p<0,001$) MI-KAH grubundaki hastalar MINOCA hastalarına göre hastane yatışlarının istatistiksel olarak daha uzun bir oranda koroner yoğun bakım yatışında geçirmektedirler (%50(%12,5-%100) – %75 (8,33-%100) $p<0,001$) . Bu duruma neden olarak; MINOCA hastalarının komorbitesinin daha az olması, radyal girişimin daha yüksek oranda yapılması ve yaş grubunun daha genç olmasını göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastane içi prognoz değerlendirildiğinde CRUSADE^{87,205} çalışmasında normal veya hafif koroner arter hastalığı olan grubunda hastane içi mortalite % 0,65 , tıkalı koroner arter hastalığı olan grupta ise %2,36 olarak saptanmıştır. ($P<0,01$) 2018 yılında yayınlanan ACTION kayıt ⁸⁷çalışmasında ise toplam 18,519 MINOCA hastası ile yapılan çalışmada hastane içi mortalite %1,1 olarak saptamıştı. MI-KAH grubu ile karşılaştırıldığında MINOCA grubunun anlamlı olarak hastane içi mortalitesinin daha düşük olduğu görülmektedir. ($\%1,1-\%2,9$ $p<0,001$) Çalışmamızda MINOCA grubunda hastane içi ölüm görülmezken, MI-KAH grubunda 12 hasta kardiyak nedenli ex olmuştur. ($\%0-\%5,9$) Hastane içi prognozlar da mortalite harici advers olay görülme sıklığı iki grup açısından benzerdir. ($\%7,2- \%8,1$ $p: 0,482$) Güncel literatürü incelediğimizde hastane içi olay %5 civarlarında olarak görülmüştür. Hastane içi olay sıklığı açısından bazı çalışmalarda MI-KAH grubundaki göre daha düşük görülürken bazı çalışmalarda da iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür.⁹⁶

Taburculuk Sonrası Prognoz:

Taburculuk sonrası prognozu için MINOCA hastaları ortalama, median 22,6 ay (1,9 – 48,5 ay) takipleri incelendi. 9 hastanın bu süre içinde öldüğü görüldü. Ölüm nedenleri; 6 hasta non kardiyak 3 hastanın ise kardiyak nedenlerle öldüğü görüldü. Takip süresinde mortalite oranı %7 olarak saptandı. Pasupathy ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde 12 aylık mortalite %3,5 olarak saptanmıştır. ACTION kayıt çalışmasında 12 aylık %4,7 4 yıllık takipte ise %13,4 olduğu bulunmuştur⁸⁷ Çalışmamızın takip süresi ile değerlendirildiği bulgular alandaki büyük kayıt çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca mortalite karşılaştırması yapıldığında tıkalı koroner arter hastalığı olan grubun prognozu MINOCA'nın prognozuna göre daha kötüdür. Yalnızca ST yükselmesi olan hastaların alındığı bir literatürde normal koroner ve hafif koroner arter hastalığı olan gruptaki hastaların %63-68 oranında kardiyak olmayan nedenlerden dolayı öldüğünü göstermektedir⁹⁷. Başka literatürlerde de benzer veriler bulunmakta olup çalışmamızdaki bulgularımıza benzer oranlardadır. (kardiyak olmayan ölüm: %67)

2019 yılında Çinli hastalar arasında yapılan çalışmanın 1 yıllık takip verilerinde ise MINOCA hastalarında majör advers olay sıklığı %20.2 olarak saptanmıştır⁹⁰. Advers olaylar açısından SWEDEHEART çalışmasında ise %7,1 non-fatal MI, %4,3 iskemik inme, %6,4 kalp yetmezliği %3,5 oranında hastane yatışı gerektiren kanama görülmüştür. Çalışmamızda izlem süresi kapsamında %9,7 advers olay izlenmiştir. Advers kardiyak olay olarak aritmi, kalp yetmezliği, kanama ve acil revaskülarizasyon alınmıştır. Hastalarımızın %18'inde anjina görülse de takip süresince koroner anjiyografi oranı düşük (%2,4) olarak bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde Anna Grodzinsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tıkalı koroner arter hastalığı saptanamayan gruptaki akut koroner sendrom hastalarında, tıkalı koroner arter hastalığı olan hastalar kadar anjina tariflediğini her 4 hastadan 1'inin koroner anjiyografi olsa dahi anjinasının devam ettiğini bildirmiştir. Dikkat çekici bir nokta ise bu iki klinik tablo arasında göğüs ağrısı nedeniyle hastaneye yatış arasında fark bulunamamıştır.²⁰⁶

Etiyoloji:

MINOCA grubu heterojen bir etiyoloji kümesine sahiptir. Yapılan tetkikler sonucunda olası tanı olarak miyokardit %18,5, mikrovasküler disfonksiyon/yavaş Akım %9,2, takotsubo kardiyomiyopati %8,5, hipertrofik kardiyomiyopati %3,8, dilate kardiyomiyopati %4,6, plak distrupsiyonu %6,9 spontan koroner arter diseksiyonu (SCAD), tromboemboli 0,8, arz/talep dengesizliği, taşikardiyomiyopati %7,7 olarak saptanmıştır. İdiyopatik olarak gruplandırıdığımız belirli bir sebep bulamadığımız hastaların oranı %33 civarındadır. Bunun nedenleri arasında kliniğimizde kardiyak MR, Intravasküler ultrason (IVUS), optik koherens tomografi (OCT), gibi tekniklerin rutin pratikte sıklıkla uygulanamaması olduğu düşünülebilir. Etiyoloji belirleme konusu çalışmanın kısıtlılık alanlarından bir tanesidir. Bununla birlikte kardiyak MR çektiğimiz hastalarımızın sayısının az olması ve çekim süresindeki gecikmenin hatırı sayılır şekilde fazla uzun olması nedeniyle elimizdeki veriler etiyolojik bilgi vermekten uzaktır. Güncel literatürde ise MINOCA ile ilgili çalışmalarda etiyoloji açısından kardiyak MR altın standart tekniklerden biridir^{85,207,208}. Ayrıca kardiyak MR ile ilgili çekim protokolleri de önemli yer tutmaktadır. LGE tutulumunun değerlendirilmesi, T1 haritalama yapılabilmesi anatomiye ilave olarak tanısal açıdan bilgi sağlamaktadır. 2015 yılında Pasupathy ve arkadaşlarının bu konuda yaptığı çalışmada MINOCA tanısı ile takip edilen hastaların MR bulgularında %24 hastada akut miyokart infarktüsü paterni, %33'ünde miyokardit paterni, %18'inde takotsubo paterni olduğu gösterilmiştir. %26 hastanın ise kardiyak MR'ı normal olarak raporlanmıştır⁸⁶. Opolski ve arkadaşlarının yaptığı OCT çalışmasında ise MINOCA hastalarında %24 oranında plak distrupsiyonu görülmüş ve %18 oranında trombüs saptanmıştır. Bu bulguların çoğunlukla kardiyak MR ile dokümente edilen infarkt ile ilişkili bölgeyi besleyen damarlarda olduğu bulunmuştur. ²⁹ Kardiyak MR ayrıca hastaların prognozu konusunda da bilgi vermektedir. Etiyoloji ile alakalı olarak vasospazm konusundaki son yayınlar, özellikle diğer nedenler dışlandıktan sonra provokasyon testleri yapılması konusunda cesaretlendirici olmuştur. Prognoz konusunda provokasyon testi pozitif olan MINOCA hastalarında kötü sonlanımın daha fazla olduğu bildirilen yayınlar mevcuttur⁹⁷

8) ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI:

- 1) Çalışmamızın retrospektif, tek merkezli çalışmadır. Veriler arşiv ve bilgi işlem sisteminden toplanan bilgilerden hazırlanmıştır, erişilemeyen veriler mevcuttur.
- 2) Tıkalı koroner arter hastalığı olan gruptaki hastaların dağılımı klinik karakteristiği, prognozu literatür verilerine paralellik gösterse de takip süresinin farklı olması nedeniyle prognoz karşılaştırılması yapılamamıştır.
- 3) Çalışmamızda manyetik rezonans görüntüleme, diğer etiyolojiye yönelik IVUS OCT, kardiyak MR gibi tetkiklerin rutin olarak kullanımda olmaması nedeniyle etiyoloji açısından daha detaylı ve daha güvenilir bilgi verememiştir.
- 4) Hastanemizde troponin kitinin yüksek duyarlı troponin kitine geçmesi nedeniyle troponin ölçümleri ölçülebilir değer üzerinden değil, kat sayı gruplandırarak bakılmıştır. Bu durum troponin ölçümleri ilgili sadece tanımlayıcı veri olarak değerlendirmemizi engellemiştir.
- 5) MINOCA hastalarında mortalitenin az görülmesi nedeniyle mortalite ön gördürücü nedenler konusunda analizler anlamlı sonuç göstermemiştir.

9) SONUÇ:

Revaskülarizasyon tedavileri ile beraber günümüzde koroner arter hastalığına bağlı olarak gelişen akut koroner sendromlarda mortalite ve morbite giderek düşmektedir. Fakat tıkalı koroner arter hastalığına göre nispeten az görülen fakat mortalite oranı hiçte azımsanmayacak ölçülerde olan MINOCA adı verilen heterojen bir hastalık grubu mevcuttur. Bu hastalık grubunu klinik olarak tanımlamak, altında yatan etiyolojiyi bulmak ve uygun tedaviyi vermek hastalığın prognozu açısından önemli yer tutmaktadır. Bu çalışmada , miyokart infarktüsünün gelenekselleşmiş risk faktörlerinin; MINOCA grubunda daha az görüldüğünü saptandı. Başvuru sırasında ilk 15 gün üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olmak MINOCA açısından risk faktörü olabileceği saptandı. Ayrıca kreatin, LDL, TK, WBC, kardiyak marker değerlerinin MINOCA grubunda daha düşük olarak seyrettiği seyretmesine rağmen MINOCA grubunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha yüksek olduğu görülmüştür. MINOCA grubu MI-KAH grubu hastalarına oranla daha az sekonder koruma tedavisi almıştır. Başvuruda bu hastaların daha fazla antidepresan ilaç kullandığı saptandı. Medyan 22,5 aylık takip edilen hastalarda %7 mortalite, %9,7 advers kardiyak olay geliştiği görülmüştür. Bu çalışmanın bulguları kliniğimizde MINOCA hastalarının tanı ve tedavi yeteneğini geliştirmek için temel oluşturacağı düşünülmektedir.

10) KAYNAKÇA

1. Deaton C, Froelicher ES, Wu LH, Ho C, Shishani K, Jaarsma T. The global burden of cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2011;10(2_suppl):S5-S13.
2. TÜİK. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri. 2014.
3. Braunwald E, Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Vol 1. *E Braunwald R Bonow Mann Zipes P Libby Ed Phila USA ELSEVIER Saunders*. 2012.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269.
5. Hektoen L. SEGMENTATION AND FRAGMENTATION OF THE MYOCARDIUM. 1. *Am J Med Sci 1827-1924*. 1897;114(6):555-555.
6. Walker HK, Hall WD, Hurst JW. Headache--Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 1990.
7. Smith FM. The ligation of coronary arteries with electrocardiographic study. 1918. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc*. 2004;9(1):80-93.
8. Kligfield P, Hurst JW, Fye WB. Harold Ensign Bennet Pardee. *Clin Cardiol*. 2005;28(8):396-398. doi:10.1002/clc.4960280812
9. KARMEN A, WROBLEWSKI F, LADUE JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest*. 1955;34(1):126-131. doi:10.1172/JCI103055
10. Rosalki SB. An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination. *J Lab Clin Med*. 1967;69(4):696-705. doi:10.5555/uri:pii:0022214367901795
11. Organization WH. *Hypertension and Coronary Heart Disease: Classification and Criteria for Epidemiological Studies; First Report*. World Health Organization; 1959.
12. Arrest PC. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease.

Circulation. 1979;59(3).

13. ROBERTS R, SOBEL BE. Isoenzymes of creatine phosphokinase and diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1973;79(5):741-743.
14. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of Perioperative Myocardial Infarction with Measurement of Cardiac Troponin I. *N Engl J Med*. 1994;330(10):670-674. doi:10.1056/NEJM199403103301003
15. Neumayr G, Gaenger H, Pfister R, et al. Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise. *Am J Cardiol*. 2001;87(3):369-371. doi:10.1016/S0002-9149(00)01382-5
16. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol*. 1989;21(12):1349-1353. doi:10.1016/0022-2828(89)90680-9
17. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac Troponin T Levels for Risk Stratification in Acute Myocardial Ischemia. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1333-1342. doi:10.1056/NEJM199610313351801
18. Antman E, Bassand J-P, Klein W, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-969. doi:10.1016/S0735-1097(00)00804-4
19. Uettwiller-Geiger D, Wu AHB, Apple FS, et al. Multicenter Evaluation of an Automated Assay for Troponin I. *Clin Chem*. 2002;48(6):869 LP - 876.
20. Christenson E, Christenson RH. Characteristics of cardiac troponin measurements. *Coron Artery Dis*. 2013;24(8). https://journals.lww.com/coronary-artery/Fulltext/2013/12000/Characteristics_of_cardiac_troponin_measurements.12.aspx.
21. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2173-2195.
22. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-2567. doi:10.1093/eurheartj/ehs184
23. Apple FS, Wu AHB, Jaffe AS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac

Damage Laboratory Medicine practice guidelines: analytical issues for biomarkers of heart failure. *Circulation*. 2007;116(5):e95-e98.

24. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in Acute Cardiac Disease: The Present and the Future. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):1-11. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.056
25. Morrow D, Cannon C, Jesse R. Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115:356-375.
26. Missov ED, De Marco T. Clinical insights on the use of highly sensitive cardiac troponin assays. *Clin Chim Acta*. 1999;284(2):175-185. doi:10.1016/S0009-8981(99)00079-0
27. Pardee HEB. An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction. *Arch Intern Med*. 1920;26(2):244-257.
28. Herring N, Paterson DJ. ECG diagnosis of acute ischaemia and infarction: past, present and future. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2006;99(4):219-230. doi:10.1093/qjmed/hcl025
29. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017;39(2):119-177.
30. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1980;303(16):897-902. doi:10.1056/NEJM198010163031601
31. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657-671.
32. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-372.
33. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. *Med Clin North Am*. 2007;91(4):553-572. doi:10.1016/j.mcna.2007.03.005
34. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126.
35. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326(4):242-250. doi:10.1056/NEJM199201233260406

36. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: Diagnosis and management, part II. In: Vol 84. Elsevier; 2009:1021-1036.
37. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. In: Vol 84. Elsevier; 2009:917-938.
38. Ruiz-García J, Lerman A, Weisz G, et al. Age-and gender-related changes in plaque composition in patients with acute coronary syndrome: the PROSPECT study. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2012;8(8):929-938.
39. Stone G, Maehara A, Lansky A, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226–235. doi:10.1056/NEJMoa1002358
40. Webster WIM, Chesebro JH, Smith HC, et al. Myocardial infarction and coronary artery occlusion: a prospective 5-year angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(2 Supplement A):A218.
41. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1262–1275.
42. Ambrose JA, Singh M. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000prime Rep*. 2015;7:8. doi:10.12703/P7-08
43. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12(4). https://journals.lww.com/co-lipidology/Fulltext/2001/08000/Endothelial_function_and_coronary_artery_disease.3.aspx.
44. Fosang AJ, Smith PJ. Human genetics: to clot or not. *Nature*. 2001;413(6855):475–477.
45. Moreno PR, Bernardi Vctor H, Lo´pez-Cue´llar J, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation*. 1996;94(12):3090–3097.
46. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A Polymorphism of a Platelet Glycoprotein Receptor as an Inherited Risk Factor for Coronary Thrombosis. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1090–1094. doi:10.1056/NEJM199604253341703
47. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*. 1991;30(43):10363–10370.

doi:10.1021/bi00107a001

48. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring—the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985;53(4):363–373. doi:10.1136/hrt.53.4.363
49. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque Hemorrhage and Progression of Coronary Atheroma. *N Engl J Med*. 2003;349(24):2316–2325. doi:10.1056/NEJMoa035655
50. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris I. A variant form of angina pectoris: Preliminary report. *Am J Med*. 1959;27(3):375–388. doi:10.1016/0002-9343(59)90003-8
51. Sones Jr FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1962;31:735.
52. Araki H, Koiwaya Y, Nakagaki O, Nakamura M. Diurnal distribution of ST-segment elevation and related arrhythmias in patients with variant angina: a study by ambulatory ECG monitoring. *Circulation*. 1983;67(5):995–1000. doi:10.1161/01.CIR.67.5.995
53. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M. Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. A review. *Circ Res*. 1983;52(2 Pt 2):I147–52.
54. Romagnoli E, Lanza GA. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries: role of coronary artery spasm and arrhythmic complications. *Int J Cardiol*. 2007;117(1):3-5.
55. Hung M-J, Hu P, Hung M-Y. Coronary artery spasm: review and update. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1161.
56. Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y. Coronary artery spasm—Clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol*. 2008;51(1):2–17. doi:10.1016/j.jjcc.2008.01.001
57. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011;124(16):1774-1782.
58. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and caucasian patients. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1442–1452. doi:https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00073-X
59. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, et al. Major racial differences in

coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(10):1102–1108.

60. Davies MJ, Woolf N, Robertson WB. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Heart*. 1976;38(7):659–664.

61. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol*. 1974;33(1):87–94. doi:10.1016/0002-9149(74)90743-7

62. Kim J-S, Jin Y, Lemasters JJ. Reactive oxygen species, but not Ca^{2+} overloading, trigger pH- and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat myocytes after ischemia-reperfusion. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2006;290(5):H2024–H2034. doi:10.1152/ajpheart.00683.2005

63. Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium–apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(7):552–565. doi:10.1038/nrm1150

64. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res*. 1974;35(3_supplement):III–156.

65. Virmani R, Forman MB, Kolodgie FD. Myocardial reperfusion injury. Histopathological effects of perfluorochemical. *Circulation*. 1990;81(3 Suppl):IV57–68.

66. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of acute myocardial ischemia: metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol*. 1983;52(2):72–81.

67. Ibanez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(14):1454–1471.

68. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J*. 2015;37(16):1268–1283.

69. Nikus K, Pahlm O, Wagner G, et al. Electrocardiographic classification of acute coronary syndromes: a review by a committee of the International Society for Holter and Non-Invasive Electrocardiology. *J Electrocardiol*. 2010;43(2):91–103. doi:10.1016/j.jelectrocard.2009.07.009

70. Waxman S. Characterization of the unstable lesion by angiography, angioscopy, and intravascular ultrasound. *Cardiol Clin*. 1999;17(2):295–305.

71. Nikus K, Birnbaum Y, Eskola M, Sclarovsky S, Zhong-qun Z, Pahlm O. Updated electrocardiographic classification of acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(3):229–236.
72. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):671–719.
73. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J.* 2008;29(23):2843-2850.
74. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med.* 2009;361(9):858–867. doi:10.1056/NEJMoa0900428
75. Skeik N, Patel DC. A review of troponins in ischemic heart disease and other conditions. *Int J Angiol.* 2007;16(02):53–58.
76. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med.* 1999;340(21):1623–1629. doi:10.1056/nejm199905273402103
77. Wong GC, Morrow DA, Murphy S, et al. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion - A TACTICS-TIMI 18 substudy. *Circulation.* 2002;106(2):202–207. doi:10.1161/01.cir.00000021921.14653.28
78. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persisting Troponin I Elevations Predict Adverse Outcome in Stabilized Patients After an Episode of Acute Coronary Syndrome. 2006.
79. Wu AH, Jaffe AS. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J.* 2008;155(2):208-214.
80. Dewood MA, Stifter WF, Simpson CS, et al. CORONARY ARTERIOGRAPHIC FINDINGS SOON AFTER NON-Q-WAVE MYOCARDIAL-INFARCTION. *N Engl J Med.* 1986;315(7):417–423. doi:10.1056/nejm198608143150703
81. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and

nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early. *Am Heart J*. 2009;158(4):688–694.

82. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol*. 2011;146(2):207–212. doi:10.1016/j.ijcard.2009.07.001

83. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, et al. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2005;95(2):261–263. doi:10.1016/j.amjcard.2004.09.014

84. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med*. 2013;273(2):182–185. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x

85. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2016;38(3):143-153.

86. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861–870.

87. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get with the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(12):1–8. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443

88. Barr PR, Harrison W, Smyth D, Flynn C, Lee M, Kerr AJ. Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease is Not a Benign Condition (ANZACS-QI 10). *Heart Lung Circ*. 2018;27(2):165–174. doi:10.1016/j.hlc.2017.02.023

89. Nordenskjöld AM, Lagerqvist B, Baron T, et al. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. *Am J Med*. 2019;132(3):335–346. doi:10.1016/j.amjmed.2018.10.007

90. Abdu FA, Liu L, Mohammed AQ, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Chinese patients: Clinical features, treatment and 1 year follow-up. *Int J Cardiol*. 2019;287(May 2016):27–31.

doi:10.1016/j.ijcard.2019.02.036

91. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891-e908.
92. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2017;135(16):1481-1489.
93. Ballesteros-Ortega D, Martínez-González O, Gómez-Casero RB, et al. Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: Development of a score for predicting MINOCA. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:57–67. doi:10.2147/VHRM.S185082
94. Gue YX, Corballis N, Ryding A, Kaski JC, Gorog DA. MINOCA presenting with STEMI: incidence, aetiology and outcome in a contemporaneous cohort. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(4):533-538.
95. Arora J, Tavella R. Implementing ICHOM's standard sets of outcomes: coronary artery disease in the coronary angiogram database of South Australia (CADOSA). *Lond UK Int Consort Heal Outcomes Meas*. 2017:1-16.
96. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, et al. Long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2013;112(2):150–155. doi:10.1016/j.amjcard.2013.03.006
97. Andersson HB, Pedersen F, Engstrøm T, et al. Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018;39(2):102–110. doi:10.1093/eurheartj/ehx491
98. Ciliberti G, Coiro S, Tritto I, et al. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *Int J Cardiol*. 2018;267(January 2006):41–45. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.092
99. Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J, et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. In: Vol 61. Elsevier; 2012:20-26.

100. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414-1425.
101. Kovacs I, Gorog D, Yamamoto J. Enhanced spontaneous thrombolysis: a new therapeutic challenge. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(3):221-227.
102. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J*. 2014;167(1):59-67.
103. Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(2):122-132.
104. Schwartz RS, Burke A, Farb A, et al. Microemboli and microvascular obstruction in acute coronary thrombosis and sudden coronary death: relation to epicardial plaque histopathology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2167-2173.
105. Dugan KE, Maehara A, Kwong RY, Mahajan AM, Reynolds HR. Calcified nodule as a cause of myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *Int J Case Rep Images*. 2016;7(6):388-391.
106. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2015;38(33):2565-2568.
107. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: Safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J*. 2018;39(2):91–98. doi:10.1093/eurheartj/ehx667
108. Beltrame JF, Crea F, Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart Lung Circ*. 2009;18(1):19-27.
109. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA) developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation*. 2017;135(11):1075-1092.
110. Ong P, Camici P, Beltrame J, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20.
111. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries.

Circulation. 2014;129(17):1723-1730.

112. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002;97(4):197-202.

113. Mauricio R, Srichai MB, Axel L, Hochman JS, Reynolds HR. Stress cardiac MRI in women with myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2016;39(10):596-602.

114. Zakai N, McClure L. Racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):1877-1882.

115. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1889-1900.

116. Mariotte E, Blet A, Galicier L, et al. Unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill adults. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1272-1281.

117. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AAR. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion (Paris)*. 2016;56(6):1451-1458. doi:10.1111/trf.13586

118. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH*. 2006;4(2):295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x

119. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151 Suppl 1:S43-S47. doi:10.1016/S0049-3848(17)30066-X

120. Popovic B, Agrinier N, Bouchahda N, et al. Coronary Embolism Among ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients: Mechanisms and Management. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(1):e005587. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005587

121. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006;355(8):809-817. doi:10.1056/NEJMcp052967

122. Alfonso F, Paulo M, Dutary J. Endovascular imaging of angiographically invisible spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv*.

2012;5(4):452-453. doi:10.1016/j.jcin.2012.01.016

123. Saw J, Mancini GBJ, Humphries K, et al. Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2016;87(2):E54-61. doi:10.1002/ccd.26022

124. Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):645-655. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760

125. Pregnancy and the Risk of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(3):e004941. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.004941

126. Vrints CJM. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart.* 2010;96(10):801-808. doi:10.1136/hrt.2008.162073

127. Marcoff L, Rahman E. Menstruation-associated spontaneous coronary artery dissection. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(10):E183-5.

128. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, et al. Coronary Artery Tortuosity in Spontaneous Coronary Artery Dissection: Angiographic Characteristics and Clinical Implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):656-662. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001676

129. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008;155(3):408-417. doi:10.1016/j.ahj.2007.11.008

130. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2004;141(11):858-865. doi:10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010

131. Gaibazzi N, Martini C, Botti A, Pinazzi A, Bottazzi B, Palumbo AA. Coronary Inflammation by Computed Tomography Pericoronary Fat Attenuation in MINOCA and Tako-Tsubo Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(17):e013235. doi:10.1161/JAHA.119.013235

132. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and

Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-2648, 2648a-2648d. doi:10.1093/eurheartj/eh210

133. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1048-1058. doi:10.1016/j.jcmg.2013.03.008

134. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):87-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.816

135. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J*. 2015;36(8):475-481. doi:10.1093/eurheartj/ehu469

136. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Melita H. Acute coronary syndromes in patients with angiographically normal or near normal (non-obstructive) coronary arteries. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(8):541-551. doi:10.1016/j.tcm.2018.05.006

137. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, et al. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1558-1568. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.774

138. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med*. 2013;126(9):789-797. doi:10.1016/j.amjmed.2013.02.029

139. Pasupathy S, University of Adelaide, Central Adelaide Local Health Network, et al. Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries — Diagnosis and Management. *Eur Cardiol Rev*. 2015;10(2):79. doi:10.15420/ecr.2015.10.2.79

140. Collste O, Sörensson P, Frick M, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013;273(2):189–196. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02567.x

141. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med*.

2002;346(26):2047-2052. doi:10.1056/NEJMoa013456

142. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1756-1824. doi:10.1016/s0735-1097(99)00126-6

143. Nallamothu BK, Spertus JA, Lansky AJ, et al. Comparison of Clinical Interpretation With Visual Assessment and Quantitative Coronary Angiography in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in Contemporary Practice: The Assessing Angiography (A2) Project. *Circulation*. 2013;127(17):1793-1800. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001952

144. Hanratty CG, Koyama Y, Rasmussen HH, Nelson GIC, Hansen PS, Ward MR. Exaggeration of nonculprit stenosis severity during acute myocardial infarction: implications for immediate multivessel revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):911-916. doi:10.1016/s0735-1097(02)02049-1

145. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol*. 1980;46(2):329-334. doi:10.1016/0002-9149(80)90080-6

146. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, et al. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J*. 2013;34(4):258-267. doi:10.1093/eurheartj/ehs199

147. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, et al. Coronary Microvascular Function and Cardiovascular Risk Factors in Women With Angina Pectoris and No Obstructive Coronary Artery Disease: The iPOWER Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e003064. doi:10.1161/JAHA.115.003064

148. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1914-1931. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.008

149. Cuculi F, Togni M, Meier B. Myocardial infarction due to paradoxical

embolism in a patient with large atrial septal defect. *J Invasive Cardiol.* 2009;21(10):E184-186.

150. Crump R, Shandling AH, Van Natta B, Ellestad M. Prevalence of patent foramen ovale in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2000;85(11):1368-1370. doi:10.1016/s0002-9149(00)00772-4

151. Dacosta A, Tardy-Poncet B, Isaaz K, et al. Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Heart Br Card Soc.* 1998;80(4):338-340. doi:10.1136/hrt.80.4.338

152. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost.* 2000;83(6):822-825.

153. Van de Water NS, French JK, Lund M, Hyde TA, White HD, Browett PJ. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):717-722. doi:10.1016/s0735-1097(00)00772-5

154. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet Lond Engl.* 1995;346(8983):1133-1134. doi:10.1016/s0140-6736(95)91803-5

155. Vaarala Outi, Mänttari Matti, Manninen Vesa, et al. Anti-Cardiolipin Antibodies and Risk of Myocardial Infarction in a Prospective Cohort of Middle-Aged Men. *Circulation.* 1995;91(1):23-27. doi:10.1161/01.CIR.91.1.23

156. Bili Androniki, Moss Arthur J., Francis Charles W., et al. Anticardiolipin Antibodies and Recurrent Coronary Events. *Circulation.* 2000;102(11):1258-1263. doi:10.1161/01.CIR.102.11.1258

157. Segev A, Ellis MH, Segev F, et al. High prevalence of thrombophilia among young patients with myocardial infarction and few conventional risk factors. *Int J Cardiol.* 2005;98(3):421-424. doi:10.1016/j.ijcard.2003.10.057

158. Davies JOJ, Hunt BJ. Myocardial infarction in young patients without coronary atherosclerosis: assume primary antiphospholipid syndrome until proved otherwise. *Int J Clin Pract.* 2007;61(3):379-384. doi:10.1111/j.1742-1241.2006.01245.x

159. Bobrow RS. Excess factor VIII: a common cause of hypercoagulability. *J Am*

Board Fam Pract. 2005;18(2):147-149. doi:10.3122/jabfm.18.2.147

160. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(5):731-738. doi:10.1161/01.atv.21.5.731

161. Gorog DA, Rakhit R, Parums D, Laffan M, Davies GJ. Raised factor VIII is associated with coronary thrombotic events. *Heart Br Card Soc.* 1998;80(4):415-417. doi:10.1136/hrt.80.4.415

162. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(7):457-462. doi:10.1056/NEJM200008173430702

163. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2011;124(13):1414-1425. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542

164. Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(4):783-794.

165. Stensaeth KH, Fossum E, Hoffmann P, Mangschau A, Klow NE. Clinical characteristics and role of early cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction and normal coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(3):355-365. doi:10.1007/s10554-010-9671-7

166. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009;30(23):2869-2879. doi:10.1093/eurheartj/ehp328

167. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1242-1249. doi:10.1093/eurheartj/ehm113

168. Leurent G, Langella B, Fougerou C, et al. Diagnostic contributions of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with elevated troponin, acute chest pain syndrome and unobstructed coronary arteries. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(3):161-170. doi:10.1016/j.acvd.2011.01.005

169. Chopard R, Jehl J, Dutheil J, et al. Evolution of acute coronary syndrome with

normal coronary arteries and normal cardiac magnetic resonance imaging. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104(10):509–517.

170. Laraudogoitia Zaldumbide E, Pérez-David E, Larena JA, et al. The value of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and normal coronary arteries. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(9):976-983. doi:10.1016/s1885-5857(09)73263-3

171. Masci PG, Bogaert J. Post myocardial infarction of the left ventricle: the course ahead seen by cardiac MRI. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2012;2(2):113-127. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2012.04.06

172. Minor RL, Scott BD, Brown DD, Winniford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med*. 1991;115(10):797-806. doi:10.7326/0003-4819-115-10-797

173. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular Complications of Cocaine Use. *N Engl J Med*. 2001;345(5):351-358. doi:10.1056/NEJM200108023450507

174. Chen JP. Methamphetamine-associated acute myocardial infarction and cardiogenic shock with normal coronary arteries: refractory global coronary microvascular spasm. *J Invasive Cardiol*. 2007;19(4):E89-92.

175. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-e140. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019

176. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426. doi:10.1161/CIR.0000000000000134

177. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502. doi:10.1056/NEJMoa010746

178. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9497):1607-1621. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X

179. Xing L, Yamamoto E, Sugiyama T, et al. EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography-Based Management in Plaque Erosion): A 1-Year Follow-Up Report. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(12). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005860
180. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(6):1365-1370. doi:10.1016/0735-1097(93)90310-w
181. Slavich M, Patel RS. Coronary artery spasm: Current knowledge and residual uncertainties. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2016;10:47-53. doi:10.1016/j.ijcha.2016.01.003
182. Lerman A, Burnett JC, Higano ST, McKinley LJ, Holmes DR. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation.* 1998;97(21):2123-2128. doi:10.1161/01.cir.97.21.2123
183. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(3):652-657. doi:10.1016/0735-1097(94)90750-1
184. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J.* 2003;24(22):1999-2005. doi:10.1016/s0195-668x(03)00478-0
185. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol.* 2001;87(6):777-779, A8. doi:10.1016/s0002-9149(00)01503-4
186. Saha S, Ete T, Kapoor M, et al. Effect of Ranolazine in Patients with Chest Pain and Normal Coronaries- A Hospital Based Study. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2017;11(4):OC14-OC16. doi:10.7860/JCDR/2017/24405.9617
187. Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in Patients with Chest Pain Despite Normal Coronary Angiograms. *N Engl J Med.* 1994;330(20):1411-1417. doi:10.1056/NEJM199405193302003
188. Elliott PM, Krzyzowska-Dickinson K, Calvino R, Hann C, Kaski JC. Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Heart Br Card Soc.* 1997;77(6):523-526. doi:10.1136/hrt.77.6.523

189. Tweet MS, Eleid MF, Best PJM, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Revascularization Versus Conservative Therapy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(6):777-786. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001659
190. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, et al. Trends of Incidence, Clinical Presentation, and In-Hospital Mortality Among Women With Acute Myocardial Infarction With or Without Spontaneous Coronary Artery Dissection: A Population-Based Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(1):80-90. doi:10.1016/j.jcin.2017.08.016
191. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(3):297-312. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.034
192. Alfonso F, Bastante T, García-Guimaraes M, et al. Spontaneous coronary artery dissection: new insights into diagnosis and treatment. *Coron Artery Dis.* 2016;27(8):696-706. doi:10.1097/MCA.0000000000000412
193. Moreira N, Ferreira MJV, Soares F, et al. Suspected coronary artery disease and myocardial infarction with normal coronary angiography: A heterogeneous but benign condition? *Rev Port Cardiol.* 2013;32(3):205–210. doi:10.1016/j.repc.2012.08.010
194. Aldrovandi A, Cademartiri F, Arduini D, et al. Computed tomography coronary angiography in patients with acute myocardial infarction without significant coronary stenosis. *Circulation.* 2012;126(25):3000–3007.
195. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): Results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13). doi:10.1161/JAHA.118.009174
196. Looi J-L, Wong C-W, Khan A, Webster M, Kerr AJ. Clinical characteristics and outcome of apical ballooning syndrome in Auckland, New Zealand. *Heart Lung Circ.* 2012;21(3):143–149.
197. Ammann P, Marschall S, Kraus M, et al. Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Chest.* 2000;117(2):333–338. doi:10.1378/chest.117.2.333
198. Pais JL, Coronel BI, Gil DG, et al. Psycho-emotional disorders as incoming risk factors for myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Cardiol J.* 2018;25(1):24–31. doi:10.5603/CJ.a2017.0139

199. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res.* 2000;46(1):28-49.
200. Wake R, Yoshiyama M. Gender differences in ischemic heart disease. *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov.* 2009;4(3):234-240.
201. Putot A, Chague F, Manckoundia P, Cottin Y, Zeller M. Post-Infectious Myocardial Infarction: New Insights for Improved Screening. *J Clin Med.* 2019;8(6):827. doi:10.3390/jcm8060827
202. Kanderian AS, Francis GS. Cardiac troponins and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(7):1112-1114. doi:10.1038/sj.ki.5000174
203. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, et al. Long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2013;112(2):150-155. doi:10.1016/j.amjcard.2013.03.006
204. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2018;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
205. Baine KR, Welsh RC, Alemayehu W, et al. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol.* 2018;264(2017):12–17. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.004
206. Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, et al. Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart Journal–Quality Care Clin Outcomes.* 2015;1(2):92-99.
207. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(18):e891-e908.
208. Opolski MP, Spiewak M, Marczak M, et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Results From the Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(11P1):2210–2221. doi:10.1016/j.jcmg.2018.08.022

