

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANISI ALMIŞ  
HASTALARDA TIKAYICI OLMAYAN KORONER  
ARTER HASTALIĞI SIKLIĞI VE ÖLÜM ORANI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. MURAT OĞUZ ÖZİLHAN**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR. H. MURAT ÖZDEMİR**

**ANKARA  
ARALIK 2018**

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANISI ALMIŞ  
HASTALARDA TIKAYICI OLMAYAN KORONER  
ARTER HASTALIĞI SIKLIĞI VE ÖLÜM ORANI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. MURAT OĞUZ ÖZİLHAN**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR. H. MURAT ÖZDEMİR**

**ANKARA  
ARALIK 2018**



**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TEZ SINAV TUTANAĞI**

Adı ve Soyadı	Murat Oğuz Özilhan
Baba Adı	Nihat
Doğum Yeri/Tarihi	Akşehir/28.01.1988
Diploma Tarihi/Diploma No	12.05.2014 / 13-14/04-170235
Mezun olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/ Bilim Dalı	Kardiyoloji Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 yıl 6 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Miyokard İnfarktüsü Tanısı Almış Hastalarda Tıkayıcı Olmayan Koroner Arter Hastalığı Sıklığı Ve Ölüm Oranı

JÜRİ KARARI: Kardiyoloji Anabilim Dalı' nda araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Murat Oğuz Özilhan' ın; "Miyokard İnfarktüsü Tanısı Almış Hastalarda Tıkayıcı Olmayan Koroner Arter Hastalığı Sıklığı Ve Ölüm Oranı" isimli tezi başarılı bulunmuştur.

**JÜRİ ÜYELERİ:**

ÜYE

Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZDEMİR  
T.C. G.Ü. Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı  
Dip. Tes. No : 8710003

BAŞKAN

Prof. Dr. Erol BAYACI  
T.C. G.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi  
Kardiyoloji  
Diploma No : 60-KA-010  
Dip. Tes. No : 30800

ÜYE

Ankara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Hastanesi  
Prof. Dr. Çiğdem AKYÜREK  
Dip. Tes. No. 66032  
Kardiyoloji Uzmanı



*Aileme*

## TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tezin gerçekleştirilmesinde, başlangıcından sonuna kadar gerekli tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok değerli tez hocam sayın Prof. Dr. H. Murat Özdemir' e teşekkür ederim. Kardiyoloji ihtisası yaptığım süre boyunca eğitimim için her türlü desteği veren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Atiye Çengel' e, Prof. Dr. N. Bülent Boyacı' ya, Prof. Dr. M. Rıdvan Yalçın' a, Prof. Dr. Adnan Abacı' ya, Prof. Dr. Mustafa Cemri' ye, Prof. Dr. Gülten Taçoy' a, Prof. Dr. Asife Şahinarslan' a, Doç. Dr. Sedat Türkoğlu' na, Doç. Dr. M. Kadri Akboğa' ya, Yrd. Doç. Dr. Salih Topal' a ve Uzm. Dr. Burak Sezenöz' e teşekkürlerimi sunarım. Bizlerle her türlü mutluluğumuzu paylaşan, her zaman yanımda olan Anabilim Dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Öğsev Dörtlemez' e de teşekkürü borç bilirim. Ayrıca tezimin hayata geçirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Serkan Ünlü ve Uzm. Dr. Gökhan Gökalp' e teşekkür ederim. İlk günden beri birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Hayatımın her döneminde destekleri ile yanımda olan, varlıkları ile bana güç katan babam, annem ve kardeşlerim Onur ve Ahmet Bedri' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, tanıştığım günden beri hayatıma anlam ve önem katan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve hayat boyu yanımda olmasını dilediğim, hayatımın anlamı canım eşim Seda' ya ve ailemize üç ay önce katılan ve varlığı ile bizlere hayattaki en büyük mutluluğu yaşatan oğlum Ediz Alp' e teşekkür ederim.

Dr. Murat Oğuz Özilhan

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR .....	v
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER .....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. AKUT KORONER SENDROM .....	3
2.1.1. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü.....	3
2.1.2. Kararsız Anjina Pektoris ve ST Segment Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü .....	8
2.2. TIKAYICI OLMAYAN KORONER ARTERLİ MİYOKARD İNFAKTÜSÜ(MINOCA) .....	10
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	10
2.2.2. Etyoloji ve Patofizyoloji.....	12
2.2.3. Tanı Yöntemleri .....	26
2.2.4. Klinik Özellikleri.....	27
2.2.5. Prognoz.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
3.1. Olgular .....	29
3.2. Çalışma Tasarımı .....	29
3.3. İstatistik.....	30
3.4. Etik Kurul Onayı.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA .....	42

6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR .....	51
8. ÖZET .....	68
9. SUMMARY .....	70
10. ÖZGEÇMİŞ.....	72



## KISALTMALAR

AKS	: Akut Koroner Sendrom
(A)MI	: (Akut) Miyokard İnfarktüsü
KAG	: Koroner Anjiyografi
MINOCA	: Tıkayıcı Olmayan Koroner Arterli Miyokard İnfarktüsü
MICAD	: Tıkayıcı Koroner Arterli Miyokard İnfarktüsü
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
STEMI	: ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
NSTEMI	: ST Segment Yükselmeli Olmayan Miyokard İnfarktüsü
USAP	: Stabil Olmayan Anjina Pektoris
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
EKG	: Elektrokardiyografi
kTN	: Kardiyak Troponin
KABG	: Koroner Arter Baypas Greftleme
DM	: Diabetes Mellitus
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
TIMI	: The Thrombolysis İn Myocardial İnfarction
LBBB	: Sol Dal Bloğu
ICD	: İmplant Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör
KMP	: Kardiyomiyopati
HPL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
KYA	: Koroner Yavaş Akım
Ach	: Asetilkolin
IVUS	: İntravasküler Ultrasonografi
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PE	: Paradoksal Embolizm
PFO	: Patent Foramen Ovale
ASD	: Atriyal Septal Defekt

(K)MR	: (Kardiyak) Manyetik Rezonans
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
PVB19	: Parvovirüs B19
HHV-6	: Human Herpes Virüsü-6
EMB	: Endomiyokardiyal Biyopsi
MTHFR	: Metilenetetrahidrofolat Redüktaz
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
AFAS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
ÖBS	: Ölüm Bildirim Sistemi
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
SVO	: Serebrovasküler Olay
GRACE	: Global Registry of Acute Coronary Events
ANA	: Antinükleer Antikor
PT	: Protrombin Zamanı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

## TABLÖLAR

Tablo 1. Miyokard İnfarktüsünün Evrensel Sınıflaması .....	5
Tablo 2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri .....	6
Tablo 3. GRACE ve TIMI Risk Puanlaması .....	9
Tablo 4. MINOCA Tanı Kriterleri .....	11
Tablo 5. MINOCA'nın Altta Yatan Patofizyolojik Mekanizmaları.....	12
Tablo 6. Endotel Disfonksiyonunda Rol Oynayan Faktörler .....	15
Tablo 7. Koroner Mikrovasküler Disfonksiyonun Patogenetik Mekanizması.....	16
Tablo 8. Primer Koroner Yavaş Akım İçin Önerilen Kriterler .....	17
Tablo 9. MINOCA'da Kullanılabilecek Tanısal Testler .....	27
Tablo 10. Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri .....	32
Tablo 11. Tıkaçıcı Koroner Arterli Miyokard İnfarktüsü (MICAD) Olgularının Özellikleri.....	33
Tablo 12. STEMI ve NSTEMI Olgularındaki MINOCA Sıklığı .....	34
Tablo 13. Araştırmaya Katılan MINOCA Hastalarının Kliniklerine Göre Dağılımları.....	35
Tablo 14. Tanı ve Uygulanan Tedavi Tablosu .....	36
Tablo 15. Tıkaçıcı Olan ve Olmayan MI Grupları Arası Hastane İçi ve Hastane Dışı Ölüm Oranları.....	37
Tablo 16. MINOCA Hastalarının Bazal Karakteristik Özellikleri ile Toplam Ölüm İlişkisi .....	38
Tablo 17. Vaka-Kontrol Uyumu Yöntemi ile Risk Faktörleri Eşleştirilmiş MICAD ve MINOCA Hastaların Karşılaştırılması .....	41

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Miyokard infarktüsü tanımı ile ilgili belgelerin tarihçesi .....	4
Şekil 2. Miyokard infarktüsü etyolojisi .....	6
Şekil 3. MINOCA'nın epikardiyal nedeni. İntrakoronar ergonovin testi ile indüklenen epikardiyal koroner arter spazmı .....	13
Şekil 4. Bozulmuş vazodilatasyon ve artmış vazokonstriksiyon sonrası oluşan koroner mikrovasküler disfonksiyon .....	15
Şekil 5. Koroner plak bozulmasının anjiyografi ve IVUS ile görüntülenmesi .....	19
Şekil 6. MICAD ve MINOCA hastalarının toplam sağ kalım eğrileri.....	39
Şekil 7. MICAD ile MINOCA hasta gruplarının STEMI ve NSTEMI kliniklerine göre toplam sağ kalım eğrisi .....	40
Şekil 8. Risk faktörleri eşleştirilmiş MICAD ile MINOCA hasta gruplarının toplam sağ kalım eğrisi.....	41
Şekil 9. MINOCA'nın etyolojisine yönelik tanısal algoritma.....	47

# 1. GİRİŞ

Akut koroner sendrom (AKS), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erişkin yaştaki bireylerde mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biridir. Ülkemizde de durum benzerdir (1). Akut koroner sendrom tanımı içinde yer alan akut miyokard infarktüsü (AMI), acil araştırma ve tedavi gerektiren, yaşamı tehdit eden bir durumdur. Bu hastaların içerisinde koroner anjiyografi (KAG) yapılan ancak koroner arterlerinde %50 nin üzerinde darlık tespit edilemeyen belirli bir grup vardır (2). Akut miyokard infarktüsü tanısı konan ve tıkkayıcı olmayan koroner arter hastalığı saptanan bu gruba “tıkkayıcı olmayan koroner arterli miyokard infarktüsü” adı verilmektedir (3, 4). Bu tez çalışmasında bu grup olgular, İngilizce tanımından (Myocardial Infarction with NonObstructive Coronary Arteries) türetilmiş kısaltma olan MINOCA olarak anılacaktır.

Akut miyokard infarktüsü tanısı konan ve koroner arterlerde %50 ve üzerinde darlık olan yani **MINOCA** hastalarının dışında kalan grup çeşitli çalışmalarda MICAD şeklinde ifade edilmiştir. Bu grup olgular da yine İngilizce tanımından (Myocardial Infarction and obstructive Coronary Artery Disease) hareketle bu şekilde ifade edilmekte olup bizim tezimizde de **MICAD** olarak anılacaktır.

MINOCA, AMI tanı kriterlerini karşılayan ancak koroner anjiyografide %50'nin altında darlık içeren hastalar ile karakterli, farklı nedenlere sahip bir sendromdur (5). Büyük MI kayıtlarında prevalansı tüm MI'lerinin %5-25'i arasındadır (6-8). Son yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) kılavuzunda sıklığı %1-14 olarak belirtilmiştir (5, 9). Bu oran, azımsanmayacak kadar yüksektir ve bu durum hasta grubunu daha iyi tanımlama ihtiyacı doğurmuştur. Bu amaçla MINOCA sendromunun tanımlanması, ilk olarak 2016 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği Kardiyovasküler Farmakoterapi Çalışma Grubu tarafından yapılmıştır (3). Bu tanımlama, bu grup hastaların klinik özelliklerini, patofizyolojisini, etyolojisini ve tedavilerini belirleyecek yeni çalışmaların yapılmasına önayak olacaktır.

MINOCA sendromunun tanı kriterleri spesifik olmasına rağmen kesin bir tanı olarak düşünülmemeli, altta yatan nedeni daha fazla değerlendirmeyi gerektiren bir 'çalışma teşhisi' olmalıdır (10).

2017 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği ST-segment yükselmeli akut miyokard enfarktüsü kılavuzu, tıkaçıcı olmayan koroner arter miyokard infarktüsü hastaları hakkında özel bir bölüm içermektedir. Bu bölüm, bu grup hastada iyi görülen prognozun gerçek olmayabileceğini ve bu nedenle, bu hasta grubunun özel bir soruşturma ve tedavi gerektirdiğini ortaya koymaktadır (11). Akut miyokard infarktüsü hastalarının çoğunluğunda tıkaçıcı koroner arterlerin olması, çalışmaların büyük kısmında da bu hastaların özellikleri ve seyri açısından gözlemlenmesi nedeniyle, MINOCA hastalarının özellikleri tam olarak bilinmemektedir.

MINOCA; etyolojisi oldukça geniş bir sendromdur. Koroner emboli, mikrovasküler hastalık, vazospazm gibi koroner; miyokardit, Takotsubo kardiyomiyopatisi ve trombofili gibi nonkoroner etyolojilere sahip bu sendromun prognozu da etyolojisine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (10, 12). Bazı çalışmalarda, MINOCA'nın genel prognozunun MICAD'a benzer olduğu bildirilmiştir (9, 13). Ancak MINOCA'nın tanımlaması henüz yapıldığından gerek ölüm oranı gerekse hasta karakteristik özellikleri açısından verileri kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı; AMI ile başvuran hastalarda MINOCA sıklığının ve ölüm oranlarının saptanıp, MICAD'a kıyasla klinik farklılıklarının ortaya konmasıdır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.AKUT KORONER SENDROM**

Akut koroner sendrom, koroner arterdeki kan akımının ani bozulması ve beslediği miyokard dokusunda oluşan iskeminin neden olduğu klinik bir durumdur (14).

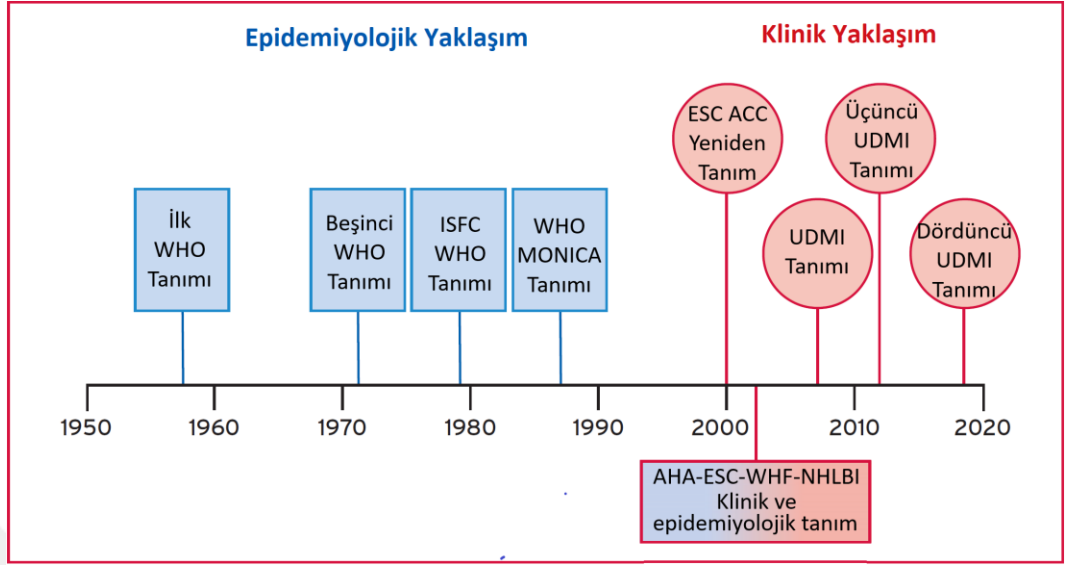
Akut koroner sendrom, son yıllarda koroner yoğun bakımların kurulması, farmakolojik ve perkütan girişimlerle revaskülarizasyon işlemlerinin geliştirilmesi sonucu, hastane içi mortalitesi önemli ölçüde azalmıştır. Aynı zamanda yeni farmakolojik ajanların geliştirilmesi ile prognozda da belirgin iyileşme sağlanmıştır (15). Bununla birlikte halen ülkemizde ve dünyada mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (16). Elde edilen verilere göre, Avrupa’da 75 yaş altı ölümlerin erkeklerde %38, kadınlarda %45’ inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur (17). Akut koroner sendrom; klinik bulgular, elektrokardiyografi ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak üçe ayrılmaktadır:

1. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI)
2. ST Segment Yükselmeli Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)
3. Stabil Olmayan Anjina Pektoris (USAP)

#### **2.1.1. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü**

Miyokard infarktüsü, akut miyokard iskemisi kanıtı varlığında, kardiyak biyobelirteçlerde yükselme ile ortaya çıkan akut miyokard hasarıdır (18). Çeşitli sağlık kuruluşlarının miyokard infarktüsü tanımı ile ilgili çıkardıkları belgelerin yıllara göre sıralanışı Şekil 1’de gösterilmiştir.

**Şekil 1.** Miyokard infarktüsü tanımı ile ilgili belgelerin tarihçesi (18)



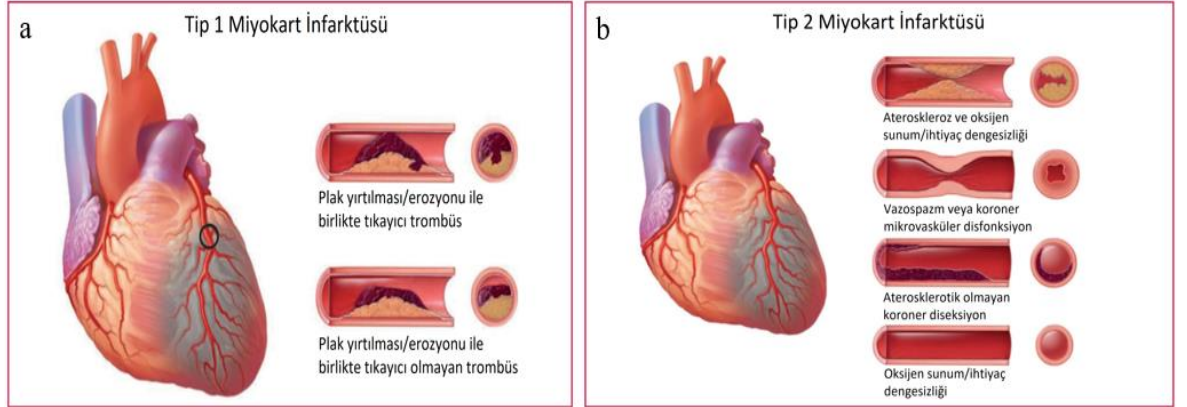
ST elevasyonlu miyokard infarktüsünün insidansı azalırken, NSTEMI'nin insidansı artmaktadır. STEMI, daha çok genç ve erkek bireylerde görülmektedir.

ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde altta yatan en yaygın patofizyolojik neden, aterom plak rüptürü veya erozyonunu takiben gelişen trombüs oluşumudur. Aterom plağının fibröz şapkasının rüptürü sonucu subendotelial matriks kan ile temas eder ve bu sayede trombositler aktive olup trombin sentezler. Meydana gelen trombin ve trombositten meydana gelen tıkaç trombüs oluşumuna yol açar. Sonuç olarak damar kısmen veya tamamen tıkanır ve miyokard infarktüsü meydana gelir. Miyokard infarktüsünün evrensel tanımlamasına göre hastalar sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Miyokard İnfarktüsünün Evrensel Sınıflaması (18)

<b>Tip 1: Spontan miyokart infarktüsü</b>
Bir veya daha fazla koroner arterde miyokart kan akımının azalması ya da distal trombosit embolisine yol açarak miyosit nekrozuna neden olan lümen içi trombüs oluşumu ile sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, fissürü, erozyonu veya diseksiyonu ile ilişkili spontan miyokart enfarktüsü. Hastanın altta yatan ciddi koroner arter hastalığı (KAH) olabilir, ancak bazı olgularda KAH tıkaçıcı değildir veya yoktur (Şekil 2a)
<b>Tip 2: İskemik bir dengesizliğe bağlı miyokart infarktüsü</b>
Koroner arter hastalığı dışında bir durumun miyokartta oksijen sunum ve/veya ihtiyaç dengesizliğine neden olduğu nekrozlu miyokart hasarı, örneğin koroner endotel işlev bozukluğu, koroner arter spazmı, koroner emboli, taşı/bradi-aritmi, anemi, solunum yetersizliği, hipotansiyon ve Sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte olsun olmasın hipertansiyon gibi durumlar (Şekil 2b)
<b>Tip 3: Biyobelirteç değerleri olmadan ölümle sonuçlanan miyokart infarktüsü</b>
Biyobelirteçler için kan örnekleri alınmadan veya kardiyak biyobelirteçler yükselmeden veya nadir olgularda hiç toplanmadan önce miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen iskemik elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu ile birlikte gerçekleşen kardiyak ölüm
<b>Tip 4a: Perkütan koroner girişim (PKG) ilişkili miyokart infarktüsü</b>
Perkütan koroner girişim ile ilişkili miyokart enfarktüsü, bazal kardiyak Troponin (kTn) seviyesi normal ( $\leq 99$ . persantil ÜRS) olan hastalarda, işlemden sonraki 48 saat içinde kTn'in $> 5 \times 99$ . persantil üst referans sınırına (ÜRS) yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit ya da düşmekte ise kTn değerinde $> \%20$ artış şeklinde tanımlanır. Ek olarak (i) miyokart iskemisi düşündüren belirtiler, ya da (ii) yeni iskemik EKG değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu, ya da (iii) majör koroner arterlerden birinde veya bir yan dalda anjiyografik damar açıklığı kaybı veya ısrarcı yavaş akım veya no-flow veya embolizasyon, ya da (iv) yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir
<b>Tip 4b: Stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsü</b>
Stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsü, miyokard iskemisi ve kTn değerlerinde en az bir ölçümün $> 99$ . persantil ÜRS olup, yükselme ve/veya düşme gözlenmesi durumunda anjiyografi veya otopsi ile tespit edilir. Stent trombozu sınıflaması; akut için 0-24 saat; subakut için $> 24$ saat-30 gün; geç için $> 30$ gün-1 yıl; çok geç için $> 1$ yıl olarak belirlenmiştir (19).
<b>Tip 4c: Stent restenozu ile ilişkili miyokard infarktüsü</b>
Koroner anjiyografide $\geq \%50$ darlık olup başarılı bir stent veya balon anjiyoplasti uygulanan ve koroner arter darlığının $< \%50$ nin altına indiği dilatasyon uygulanan hastalarda $> 99$ .persantil ÜRS kTn değerlerinde düşme ve/veya yükselmeyle ilişkili, başka bir damarda anlamlı bir obstrüktif KAH olmadan, işlem uygulanan bölgede kompleks bir lezyon varlığı şeklinde tanımlanır.
<b>Tip 5: Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile ilişkili miyokart infarktüsü</b>
KABG ile ilişkili miyokart enfarktüsü, bazal kTn değerleri normal ( $\leq 99$ . persantil ÜRS) olan hastalarda işlemden sonraki 48 saat içinde kardiyak biyobelirteçlerin $> 10 \times 99$ . persantil ÜRS kadar yükselmesi şeklinde tanımlanır. Ek olarak, (i) yeni patolojik Q dalgaları veya yeni sol dal bloğu, ya da (ii) yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığının anjiyografik olarak belgelenmesi, ya da (iii) yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir

Şekil 2. Miyokard infarktüsü etyolojisi (18)



Koroner arter hastalığı etyolojisinde risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak ikiye ayrılmaktadır (Tablo 2) (20).

Tablo 2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
Yaş	Hipertansiyon
Cinsiyet	HDL kolesterolün 40mg/dl den düşük olması
Aile Öyküsü	Total kolesterolün 200mg/dl den fazla olması (LDL kolesterolün 130mg/dl den fazla olması)
	Diabetes mellitus (DM)
	Sigara içicisi olmak
	Sedanter yaşam
	Stres
	Depresyon
	Şişmanlık (Obezite)

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2013 KAH Kılavuzu'nda erkeklerde 55 yaş ve üstü risk kabul edilirken, kadınlarda 65 yaş ve üstü riskli kabul edilmektedir (21). Ayrıca, ailede veya 1. derece akrabalarında, erkek olan bireylerde 55 yaşın altında, kadın olanlarda ise 65 yaşın altında KAH tanısı olması bağımsız olarak majör risk kabul edilmektedir (22). Kadınlarda iskemik kalp hastalığı, erkeklere göre ortalama 7-10 yıl daha geç gelişse de önemli bir ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Akut koroner sendrom geçiren 60 yaş altındaki hastaların büyük çoğunluğu erkek olmakla birlikte 75 yaş sonrasında hastaların büyük çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (23). Genel olarak AKS mortalite oranlarına bakıldığında, %80'inin 65 yaş üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği ülkelerinin kayıtlarında STEMI hastalarının hastane içi mortalitesi %4-12 iken bir yıllık mortalite %10 olarak belirtilmiştir.

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü yönetimi ilk tıbbi temas noktasından başlar ve tanı konulduktan sonra acil reperfüzyon tedavisi devam eder. Bu tedavi stratejisi noktasında, STEMI ile diğer AKS tipleri birbirinden ayrılmaktadır. Akut dönemde serum biyobelirteç düzeylerinin saptanması için kan alınması önerilmekte fakat reperfüzyon tedavisini geciktirmemelidir.

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, NSTEMI'den daha az görülmektedir (24). Bu iki klinik durumun hastane içi mortalite oranlarını kıyaslayacak olursak, STEMI'de hastane içi mortalite, NSTEMI'ye göre daha yüksektir. Altıncı ayda ise bu iki klinik arasında mortalite oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (25, 26). Bununla birlikte miyokard infarktüsü sonrası hayatta kalanları sağlıklı bir yaşam beklememektedir. Bu hastalar tekrarlayan göğüs ağrısı, kalp yetmezliği ve miyokard hasarına bağlı fonksiyonel kısıtlamalar nedeniyle artmış morbidite riski ile karşı karşıyadır (27, 28).

Miyokard infarktüsü nedeniyle meydana gelen ölümlerin neredeyse yarıya yakını, hastaneye yetişmeden meydana gelmektedir. Hastane öncesi acil tedavi ilkeleri; ağrının azaltılması, antiagregan ilaçların bir an önce verilmesi ve hayatı tehdit eden aritmilerin önlenmesidir. Miyokard infarktüsünün ilk saatlerinde başlıca ölüm nedeni ventriküler fibrilasyondur. Bu nedenle ilk saatlerde monitorizasyon ve defibrilatörün hazır tutulması büyük önem taşımaktadır. ST elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı konan hastanın tedavisi acil

revaskularizasyondur (29). Primer perkütan koroner girişim öncelikli tercih olmalıdır. Primer PKG uygulanacak ise sorumlu lezyon 90 dakika içinde telle geçilmelidir. Eğer primer PKG merkezi 120 dk dan daha uzakta ise o zaman 10 dk içinde fibrinolitik tedaviye başlanmalıdır (23).

### **2.1.2. Kararsız Anjina Pektoris ve ST Segment Yükselmesiz**

#### **Miyokard İnfarktüsü**

Kararsız anjina pektoris (USAP) ve NSTEMI birbiriyle sıkı ilişkili iki klinik tablodur (30). Kararsız anjina pektoris genellikle koroner arter aterotrombozundan kaynaklanmaktadır. Miyokardiyal perfüzyonda azalma mevcuttur. ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü, patogenez ve klinik açısından USAP ile benzerdir ancak iskemi daha şiddetli ve daha uzun sürelidir. USAP'ta bozulmuş aterosklerotik plak üzerinde oluşan tıkalı olmayan trombus hiçbir miyokard biyobelirtecinde artışa sebep olmamaktadır. Bu sebeple USAP tanısı subjektif bir tanıdır ve iyi bir anamnez ile tanısı konulmaktadır. Kararsız anjina pektoris; dinlenme sırasında veya hafif egzersiz ile olan, 20 dakikadan fazla süren, son bir ayda ortaya çıkmış veya daha önceki ağrıya göre daha şiddetli olan göğüs ağrısı olarak tanımlanmaktadır.

Kararsız anjinalı hastaların yaklaşık üçte ikisinde miyokardiyal nekroza dair artmış serum biyobelirteçleri yüksektir. Bu hastalar NSTEMI tanısı almaktadır (31). Aşağıdaki beş patofizyolojik süreç USAP/NSTEMI gelişimine katkıda bulunmaktadır (32).

- I. Rüptüre olmuş plak üzerine tıkalı trombusun oturması (En sık nedendir)
- II. Epikardiyal koroner arter spazmı, miyokardiyal bridge, tromboksan A2 gibi lokal vazokonstriktörler, koroner endotel disfonksiyonu, soğuk veya kokain gibi dinamik tıkanıklığa yol açan etmenler
- III. Stent restenozundan kaynaklanan ciddi koroner lümen daralması
- IV. İnflamasyon
- V. Artmış oksijen ihtiyacı veya azalmış oksijen sunumuna sekonder ciddi miyokardiyal iskemi

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ile gelen hastalar ile kıyaslandığında bu grup hastalar daha yaşlı, daha çok geçirilmiş MI öyküsü, geçirilmiş revaskülarizasyon, stabil anjina, diyabetes mellitus ve kalp dışı vasküler hastalığa sahip olma eğilimindedirler.

ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü hastalarında 30 günlük ölüm oranı yaklaşık %5'tir. Bu oran USAP hastalarından daha yüksek, STEMI hastalarından ise daha düşüktür(33). ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde hastane içi mortalite, NSTEMI'ye göre daha yüksektir. Altıncı ayda ise mortalite oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (25, 26). Yapılan bir çalışmada 4 yıllık takip sonunda NSTEMI hastalarındaki ölüm oranı, STEMI hastalarına göre 2 kat fazla bulunmuştur (34).

ST elevasyonsuz miyokard infarktüsünde iskemi riskinin puanlama yoluyla nicel olarak değerlendirilmesi, tek başına klinik değerlendirmeye göre daha üstündür. Nicel olarak hesaplanan risk puanlaması klinik olayın gidişatı ve tedavi planı açısından çok önemlidir. Kısa ve uzun vadedeki iskemik olay risk tayininde GRACE ve TIMI (The thrombolysis in myocardial infarction) risk puanları yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 3). TIMI risk puanının kullanılması daha kolay olmakla birlikte GRACE risk puanlamasının hem kabul anında hem de taburculuk sonrası güçlü bir risk öngördürücülüğü vardır.

**Tablo 3.** GRACE ve TIMI Risk Puanlaması

GRACE Risk Puanlaması	TIMI Risk Puanlaması
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş</li><li>• Kalp hızı</li><li>• Sistolik kan basıncı</li><li>• Killip sınıflaması</li><li>• Kreatinin değeri</li><li>• Gelişte kardiyak arrest varlığı</li><li>• ST segment değişikliği</li><li>• Yükselmiş kardiyak enzimler</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş <math>\geq 65</math></li><li>• KAH için <math>\geq 3</math> risk faktörü</li><li>• Yeni gelişen ST değişikliği</li><li>• Bilinen <math>\geq 50\%</math> koroner stenoz</li><li>• Son 24 saatte <math>\geq 2</math> anjinal atak</li><li>• Son 7 gün içinde ASA kullanımı</li><li>• Yükselmiş kardiyak enzimler</li></ul>

ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü/Kararsız anjina pectoris tanısı konulan hastalara vakit kaybetmeden antiagregan ve antiiskemik tedavinin başlanması gerekmektedir. ST elevasyonsuz miyokard infarktüsünde çok yüksek riskli olan hastalarda 2 saat, yüksek riskli olanlarda 24 saat, orta riskli olanlarda ise 72 saat içinde invaziv girişim uygulanmalıdır (35, 36). Son zamanlarda yayınlanan bir meta-analizde, erken müdahalenin mortalite azalması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (37). Ayrıca, erken invaziv tedavi stratejisinin sağ kalım üzerine yararı, yüksek riskli hastalarda daha da belirgin olarak ortaya çıkmıştır.

## **2.2.TIKAYICI OLMAYAN KORONER ARTERLİ MİYOKARD INFARKTÜSÜ(MINOCA)**

### **2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji**

Miyokard infarktüsü kliniği ile gelen hastaların %1-14 gibi büyük bir oranında %50'nin altında koroner arter darlığı mevcuttur (2, 5, 9). MINOCA prevalansındaki çeşitlilik, veri toplama yöntemleri ve kullanılan tanımlardaki farklılık ile açıklanmaktadır. Klinik olarak MI tanı kriterlerini karşılayan hastalara yapılan koroner anjiyografi sonrasında tıkaçıcı olmayan koroner arterlere sahip bu hastalar “yanlış pozitif” olarak değerlendirilip ileri teşhis ve tedavi gerektirmediği düşünülmekteydi (38). Bu tanısal kayıtsızlığın önüne geçmek ve bu durumun altta yatan nedenini belirlemek amacı ile MINOCA tanısı gündeme gelmiştir (4). Bu klinik sendrom için bir etiket sağlamak, bu hastaların yönetiminin iyileştirilmesinde ilk önemli adımdır. MINOCA tanımı, tedavi eden doktoru altta yatan nedenlerin araştırılmasına teşvik etmelidir (29). Altta yatan nedeni saptamamak, bu hastalarda yetersiz ve uygun olmayan tedaviye neden olabilmektedir.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan koroner anjiyografi, daha duyarlı miyokardiyal hasar biyobelirteçlerinin varlığı ve geniş akut MI klinik kayıtlarının bulunmasıyla birlikte, MINOCA prevalansı %11-14 oranında artış göstermiştir (39-41).

Miyokard infarktüsü tanısı almış tıkaçıcı olmayan koroner artere sahip olan hastalarda tanı kriterleri belirlenmiştir (3):

- Akut Miyokard İnfarktüsü kriterleri
- Koroner Anjiyografide %50'nin üzerinde darlık tespit edilmemesi
- Akut başvuru için klinik olarak aşikar bir spesifik neden olmaması

Akut miyokard infarktüsüyle uyumlu özellikler gösteren bir hastada MINOCA tanısı koroner anjiyografiden hemen sonra Tablo 4'teki kriterlere göre yapılır (20).

**Tablo 4.** MINOCA Tanı Kriterleri (20):

(1) Akut miyokard infarktüsü kriteri(18) (a) Pozitif kardiyak biyobelirteç (tercihen kardiyak troponin), 99. persentil üst referans limitinin üzerinde en az bir değerle, seri seviyelerde yükselme ve/veya düşüş olarak tanımlanır. (b) Aşağıdakilerden en az biri ile infarktüsün kanıtlanmış klinik bulgusu (i) İskemi Semptomu (ii) (ii) Yeni veya varsayılan anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni gelişen LBBB (iii) Patolojik Q dalga gelişimi (iv) Canlı miyokardın veya duvar hareket bozukluğunun yeni kaybına ilişkin kanıtların gösterilmesi (v) Anjiyografide veya otopside belirgin intrakoroner trombüs varlığı
(2) Anjiyografide tıkaçıcı olmayan koroner arterler: • Anjiyografide herhangi bir arterde potansiyel infarktla ilişkili tıkaçıcı KAH bulunmaması (yani koroner arter stenozu $\geq$ % 50 olmaması) olarak tanımlanır. • Aşağıdaki her ikisini de içeren hastaları içerir: ✓ Normal koroner arterler (<% 30 darlık) ✓ Hafif koroner ateroskleroz (% 30-% 50 darlık)
(3) Akut başvuru için klinik olarak aşikar bir spesifik neden olmaması: • Anjiyografide, nedeni ve bu nedenle klinik sunum için spesifik tanı belli değildir. • MINOCA'nın altta yatan nedeni için hastayı daha fazla değerlendirmek gerekmektedir.

MINOCA hastaları, MI'nın evrensel tanımına göre hem plak rüptürü veya koroner tromboz etyolojisine bağlı tip1, hem de koroner spazm veya spontan koroner diseksiyon etyolojisine bağlı tip 2 MI kriterlerini karşılayabilir (18, 29).

### 2.2.2. Etyoloji ve Patofizyoloji

MINOCA'nın çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıkan heterojen bir durum olduğu bilinmektedir. Bu mekanizmalar koroner ve koroner olmayan çeşitli patolojik durumları içerebilir (12). Bu patofizyolojik mekanizmaların MINOCA olan hastalardaki rölatif katkısı, koroner hemodinamik testler de dahil olmak üzere çoklu araştırma gerektirdiğinden sistematik olarak yeterince değerlendirilememektedir.

Miyokardiyal hasardan sorumlu mekanizma aterom, tromboz ve vasküler disfonksiyon arasındaki etkileşimi içermektedir. MINOCA'daki aterosklerozun sınırlı yükü göz önüne alındığında, ateromun enfarktüs patogenezinde küçük bir rol oynayacağı beklenmektedir. Bu sebeple etyoloji diğer potansiyel mekanizmalarda aranmaktadır. Bununla uyumlu olarak, yapılan bir çalışmada MINOCA'lı hastaların üçte birinin koroner spazm veya trombotik bozukluklara sahip olduğu bildirilmiştir (42). Bununla birlikte, MINOCA'nın iskemik olmayan nedenleri de dikkate alınmalıdır.

Altta yatan potansiyel mekanizmalar arasında koroner spazm, koroner mikrovasküler disfonksiyon, plak rüptürü, spontan koroner tromboz / emboli ve koroner diseksiyon gibi koroner / epikardiyal nedenler; miyokardit, Takotsubo kardiyomiyopati ve diğer kardiyomiyopatiler dahil miyokardiyal bozukluklar ile trombofili gibi koroner dışı nedenler yer almaktadır (Tablo 5).

**Tablo 5.** MINOCA'nın Altta Yatan Patofizyolojik Mekanizmaları

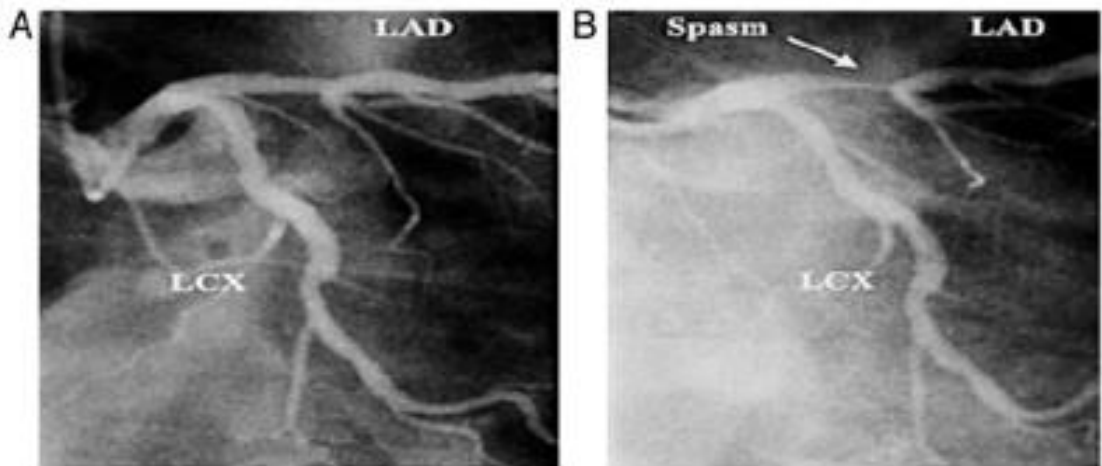
Koroner Nedenler	Koroner Dışı Nedenler
1. Vazospastik Anjina	1. Takotsubo Kardiyomiyopati
2. Koroner Mikrovasküler Bozukluk	2. Miyokard İnfarktüsünü Taklit Eden Miyokardit
i. Koroner Yavaş Akım	3. Hiperkoagülabilité/ Trombofili
ii. Mikrovasküler Spazm	
3. Koroner Plak Bozulması	
4. Koroner Emboli	
5. Spontan Koroner Diseksiyon	

## a) Koroner Nedenler

### I. Vazospastik Anjina (Epikardiyal arter spazmı)

Vazospastik anjina, miyokardiyal iskemiye neden olan, akut MI ile sonuçlanabilen epikardiyal koroner arter spazmından kaynaklanan klinik bozukluktur (Şekil 3). Genel olarak miyokart iskemisi semptomları ile birlikte damar çapının % 75'ten daha fazla daralması olarak tanımlanır (43-46). Bu bozukluk vasküler düz kas hücrelerinin Rho kinaz aktivitesinin artması sonucu hiperreaktif hale gelip vazokonstriksiyona neden olmalarından kaynaklanır (47). Genellikle bir epikardiyal arterin lokalize bir bölümünde meydana gelir, ancak bazen aynı veya farklı koroner arterlerin iki veya daha fazla segmentini içerebilir (48). Tipik olarak gece boyunca veya sabahın erken saatlerinde meydana gelmektedir. Prevalansı MINOCA hastalarının % 3-95'i arasında değişmektedir (49). Koroner spazm prevalansı etnik popülasyona göre değişmektedir ve özellikle Asyalı hastalarda yaygındır. Vazospastik anjina, kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı ile önlenilecek bir durumdur. Tanısının konulup tedavisinin düzenlenmesi, morbidite ve mortalitenin azalmasına katkı sağlayabilmektedir (50).

**Şekil 3.** MINOCA'nın epikardiyal nedeni. İntrakoroner ergonovin testi ile indüklenen epikardiyal koroner arter spazmı (51)



Bu bozukluğun tanısı sıklıkla provokatif spazm testi ile konur. Bu test ergonovin veya asetilkolin ile yapılmaktadır. Genellikle tanı için testin uygulanması gerekmektedir çünkü spontan koroner spazm atakları nadirdir (52). Bununla birlikte spazm testi indüklenabilirliği etnisite ile yakından ilişkili olup çeşitli çalışmalar indüklenabilir spazm prevalansını oldukça değişken (%15-95) göstermiştir (42, 53).

Kokain de koroner spazmı indükleyebilir ve MINOCA'nın potansiyel bir nedeni olarak düşünülmelidir. Ancak son zamanlarda yapılan büyük bir çalışma, kokain kullanımının MI vakalarının sadece % 0.9'u ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (54).

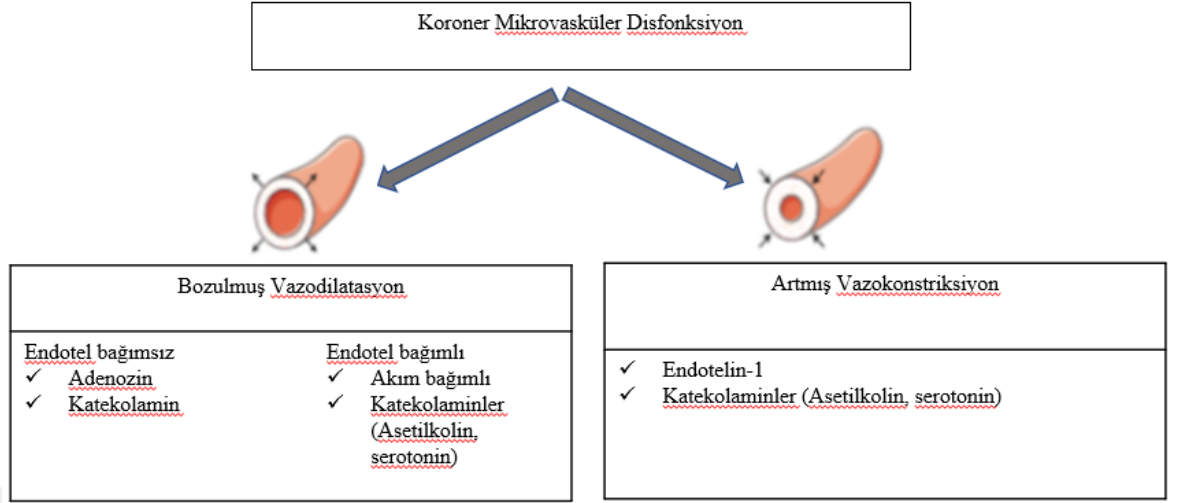
Koroner spazm sık görülmesi sebebiyle MINOCA'nın potansiyel bir nedeni olarak göz ardı edilmemelidir ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı koroner spazmlı hastalarda sağ kalımın bağımsız bir belirleyicisidir (55).

Nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleri gibi spesifik olmayan vazodilatörler standart tedaviyi oluştururlar. Refrakter vazospastik anjinada (olguların %10-20'si), fasudil (Rho-kinaz inhibitörü ve vazodilatör) etkili bulunmuştur. Seçilmiş vakalarda, stent implantasyonu veya kısmi sempatik denervasyon kullanılabilir. Spazm ilişkili ani kardiyak ölüm riski yüksek olan hastalarda implante edilebilen kardiyoverter defibrilatöre (ICD) ihtiyaç olabilir (48).

## **II. Koroner Mikrovasküler Bozukluk**

Epikardiyal koroner arterlerdeki obstrüktif ateroskleroz ve miyokardiyal iskemi arasındaki bağlantı iyi bilinmektedir. Koroner anjiyografi, koroner arter hastalığının şiddeti ve yaygınlığı ile sağ kalım arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Koroner mikrovasküler disfonksiyon, artmış mikrovasküler konstriksiyon ve bozulmuş koroner mikrovasküler dilatasyon sonucu oluşmaktadır (Şekil 4)(56).

**Şekil 4.** Bozulmuş vazodilatasyon ve artmış vazokonstriksiyon sonrası oluşan koroner mikrovasküler disfonksiyon (56)



Şu andaki mevcut teknikler insanlarda in vivo koroner mikro dolaşımı doğrudan gösterememektedir. Bununla birlikte, son otuz yıldaki birçok çalışma koroner mikrodolaşımın fonksiyon ve yapısındaki anormalliklerin birçok klinik durumda ortaya çıktığını bildirmiştir (57). Endotelyal hücre aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu; proinflamatuvar sitokinler, hücresel adhezyon molekülleri ve arteriyel duvardaki değişiklikleri indükleyen konstriktör maddelerin salınmasında rol oynayabilir (Tablo 6). Bu durum da mikrovasküler disfonksiyon ile sonuçlanabilir (58).

**Tablo 6.** Endotel Disfonksiyonunda Rol Oynayan Faktörler

Normal Endotel Fonksiyonu	Endotel Disfonksiyonu
• Vazodilatasyon	• Vazokonstriksiyon
• Antiagregan	• Proagregan
• Antiinflamatuvar	• Proinflamatuvar
• Antiproliferatif	• Proliferatif
• Biyolojik bariyer	• Artmış permeabilite

Bazı çalışmalarda, endotel bağımlı veya endotelden bağımsız vazodilatasyonun azalmasının miyokardiyal iskemiye sebep olduğu gösterilmiştir (59, 60). Yapılan bir çalışmada bu hastalarda, miyokard boyunca dağılmış küçük

fokal iskemik miyokardiyal bölgelerin izlendiği ve buna prearteriolar disfonksiyonun neden olduğu ileri sürülmüştür (61). Koroner mikrovasküler disfonksiyonun diğer patojenik mekanizmalarının, disfonksiyonla ilişkili risk faktörü olmayan hastalarda da bir rolü olabilir (Tablo 7) (62, 63).

**Tablo 7.** Koroner Mikrovasküler Disfonksiyonun Patogenetik Mekanizması (64)

Değişiklik		Neden
Yapısal	Lümen tıkanıklığı	Akut koroner sendrom veya rekanalizasyon sonrası mikroembolizasyon
	Miyokardiyal infiltrasyon	İnfiltratif kalp hastalıkları (Ör;Anderson– Fabry kardiyomiyopatisi)
	Vasküler yeniden şekillenme	Hipertrofik KMP, Arteriyel hipertansiyon
	Perivasküler fibrozis	Aort stenozu, Arteriyel hipertansiyon
Fonksiyonel	Endotel disfonksiyonu	Sigara, HPL, Diyabet
	Düz kas hücre disfonksiyonu	Hipertrofik KMP, Arteriyel hipertansiyon
	Otonomik Disfonksiyon	Koroner rekanalizasyon
Ekstravasküler	Ekstramural basınç	Aort stenozu , Hipertrofik KMP, Arteriyel hipertansiyon
	Diyastolik perfüzyon zamanının kısalması	Aort stenozu

### II.i. Koroner yavaş akım (KYA) :

Koroner yavaş akım, distal koroner arter yatağının kontrast madde ile doluşunun gecikmesidir. İlk olarak 1972 yılında, göğüs ağrısı tarifleyen ve koroner arterlerinde ciddi darlıkları bulunmayan hastalarda tanımlanmıştır (65). Koroner yavaş akım fenomeni tanımı 2012 yılında, anjiyografik olarak normal veya normale yakın koroner arterlerde (<%40 daralma), anjiyoplasti gibi iskemik provokatif manevralar olmadan Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 2 akım saptanması olarak tanımlanmıştır (66). Yeni tanı kriterleri Tablo 8’de verilmektedir.

**Tablo 8.** Primer Koroner Yavaş Akım İçin Önerilen Kriterler (67)

<b>1. Koroner yavaş akım için aşağıdaki anjiyografik kanıtların bulunması:</b>
a. Tıkayıcı epikardiyal KAH için kanıt olmaması (örn. anjiyografik olarak lezyonun % 40'ın altında olması)
b. Distal damar kontrast opasifikasyonunun aşağıda belirtilen şekillerde gecikmesi
(i) TIMI-2 akım (örn. damarın opakla boyanmasının 3 veya daha fazla atımda olması)
(ii) Düzeltilmiş TIMI kare sayımı > 27 frame olması (alınan görüntüler 30 frame/sn olmalı)
c. Gecikmiş distal damar opasifikasyonunun en az bir epikardiyal damarda olması
<b>2. Koroner yavaş akım için aşağıda bulunan ikincil sebeplerin dışlanması</b>
No-reflow fenomeni, koroner emboli, koroner ektazi, vazokonstriktör ajanların kullanımı (örn. kokain)

Koroner yavaş akım, kan basıncı, kalp hızı veya miyokardiyal kontraktilite ile ilişkili bulunmadığından bu duruma mikrovasküler direncin neden olabileceği ileri sürülmüştür (65). Ancak KYA olan başka bir hastada koroner arter ektazisi ve normal koroner akım rezervi saptanmış olup sadece mikrodolaşım bozukluğu olmayabileceği, tromboz gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği belirtilmiştir (42).

Koroner yavaş akım, daha çok akut koroner sendrom ile hastaneye başvurmuş, sigara içen genç erkek hastalarda görülmektedir (68, 69). Hastaların üçte biri göğüs ağrısı ile tekrar hastaneye başvurmaktadır. Yapılan bir çalışmada kararsız anjina ile başvuran hastalarda %4 sıklıkta koroner yavaş akım saptanmıştır (70). Fakat miyokard infarktüsü hastalarında sıklığı ile ilgili bir veri bulunamamıştır.

Koroner yavaş akım fenomeninin erkek cinsiyet ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte cinsiyet ile ilişkisi gösterilemeyen çalışmalar da vardır (71, 72).

Koroner yavaş akım fenomeni tedavisinde uzlaşmış bir tedavi seçeneği yoktur. Fakat alta yatan patolojiye göre değişik tedavi seçenekleri gündeme gelebilmektedir (73, 74). Yapılan bazı çalışmalarda nitrogliserin, dipiridamol, trimetazidin, statin ve antiagregan tedavinin koroner yavaş akım fenomeninde etkili olduğu, koroner akım rezervini iyileştirdiği gösterilmiştir (73, 75-81).

### II.ii. Mikrovasküler Spazm

Koroner mikrovasküler spazm, tıkaçıcı olmayan koroner arter varlığında, spontan veya provoke olmuş anjina sırasında ST segment değişiklikleri ile giden geçici miyokardiyal iskemi ile karakterize bir durumdur. Mikrovasküler spazmda, göğüs ağrısı, iskemik elektrokardiyografik değişiklikler ve asetilkolin provokasyon testi kullanılarak epikardiyal koroner vazospazm olmaksızın kantitatif koroner kan akımında azalma izlenmektedir (82). Epikardiyal spazmda koroner anjiyografide daralma izlenirken mikrovasküler spazmda koroner anjiyografik olarak damarlar normaldir. Mikrovasküler spazm, mikrovasküler anjinanın dengesiz sunumu olarak kabul edilebilir (83).

Akut koroner sendromla gelen, tıkaçıcı olmayan KAH hastalarının yaklaşık % 25'inde mikrovasküler spazm olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (84). Yapılan çalışmalarda yaygın olarak anılan bir istatistik, mikrovasküler hastalık saptanan popülasyonun % 70'inin postmenopozal kadın olmasıdır(85).

İntrakoroner Ach testi genellikle hastalar tarafından deneyimlenen semptomları yeniden ortaya çıkardığında ve iskemik EKG değişikliklerini tetiklediğinde mikrovasküler anjina teşhisi konabilir (83).

Koroner mikrovasküler spazmı olan hastaların mortalite açısından uzun dönem prognozu iyidir. Bununla birlikte, anjina kalsiyum kanal blokerleri ile tedaviye rağmen hastaların yaklaşık üçte birinde devam etmektedir (86). Bu durumda Fasudil (potent Rho-kinaz inhibitörü ve vazodilatör) alternatif tedavi olarak düşünülebilir.

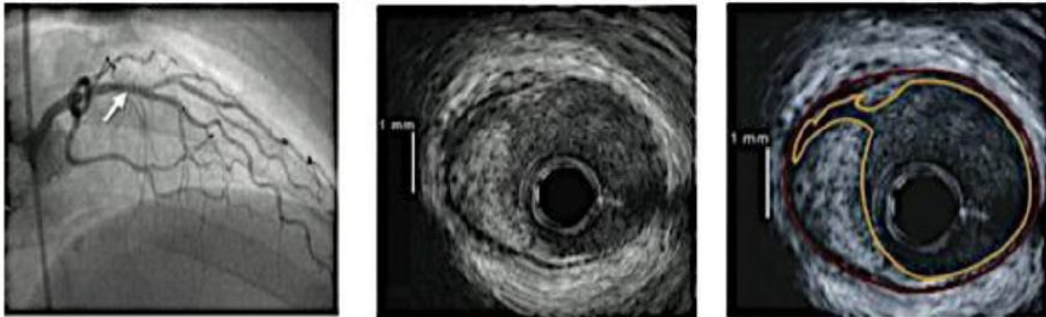
### III. Koroner Plak Bozulması

Bozulma terimi plak rüptürü, ülserasyon veya erozyonun görüntüleme ve patolojik bulgularını kapsamaktadır. Genellikle egzantrik plaklardaki yeniden şekillenme sonucu ortaya çıkmaktadır. Zengin lipid içerik ve ince fibröz başlık, plak yırtılmasına karşı duyarlılığı artırır (87, 88). Hiperkoagülabilité, bu lezyonların zararlı sonuçlarını artırabilmektedir (89). Plak erozyonunun ardından meydana gelen yüzey endotel kaybının, hiyalüronan konsantrasyonu ve CD44 reseptör ekspresyonunun artmasına neden olduğu ve bu durumun trombozdan sorumlu olduğu belirtilmektedir (87, 88). Plak rüptürü sonrası geçici ve kısmi tromboz meydana gelerek, MINOCA'ya yol açan distal embolizasyona neden olmaktadır. Ayrıca nötrofiller de plak stabilizasyonunu negatif yönde etkilemektedir (90).

Kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik ettiği kadınlarda, pozitif yeniden şekillenme ile eksantrik plakların erozyonu ve rüptürü daha yaygındır.

Koroner plak incelemesinde koroner anjiyografinin sınırları göz önüne alındığında intravasküler görüntüleme yöntemlerinin kullanılması zorunlu görülmektedir (91, 92). İntravasküler ultrasonografi (IVUS) kullanan iki bağımsız çalışma, MINOCA'lı hastaların % 40' ında plak rüptürü veya ülserasyon saptamıştır (93, 94)(Şekil5).

Şekil 5. Koroner plak bozulmasının anjiyografi ve IVUS ile görüntülenmesi (51)



Bununla birlikte, optik koherens tomografi (OKT) IVUS'tan daha duyarlı saptanmıştır (95). Geçmiş çalışmalar büyük lipit içerik ve ince fibröz başlığa sahip plakların tanımlanmasında OKT' nin % 92 duyarlılık ve % 75 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (96).

Erozyona uğramış plaklar, AKS ve obstrüktif aterosklerozlu hastalarinkiyle kıyaslandığında, takipte artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir (97). Bu nedenle, bu hastalarda 12 ay ikili antiagregan ve statin tedavisi gerekir. Özellikle, MI'dan sonra statinlerle uzun süreli lipit düşürücü tedavi, plağın lipit içeriğinin azalmasına paralel olarak fibröz başlık kalınlığındaki artışla ilişkilidir (98).

#### **IV. Koroner Emboli**

Koroner emboli, epikardiyal koroner arter dallarında anjiyografik olarak görülebilir embolizasyon meydana gelebilse de genellikle mikrosirkülasyondan kaynaklanması sebebiyle MINOCA' nın mikrovasküler nedenlerine dahil edilmektedir. Koroner emboli, trombofili bozuklukları, atriyal fibrilasyon ve valvüler kalp hastalığı gibi trombotik kaynaklardan veya valvüler vejetasyonlar, kalp tümörleri (örneğin miksoma ve papiller fibroelastoma), kalsifiye kapaklar ve iyatrojenik hava embolisi gibi trombotik olmayan kaynaklardan ortaya çıkabilir. Yüksek sistemik emboli riski ile ilişkili olan prostetik kalp kapakçığı, kronik atriyal fibrilasyon, apikal trombüslü dilate kardiyomiyopati, enfektif endokardit ve miksomaya sahip MINOCA hastalarında koroner emboliden şüphelenilmelidir (99, 100). Tüm bu durumlar trombüs oluşumuna yatkınlık oluşturmaktadır (101).

Paradoksal embolizm (PE), MINOCA'nın nadir bir nedenidir. Paradoksal embolizm, patent foramen ovale (PFO), büyük atriyal septal defekt (ASD) veya koroner arteriyovenöz fistül ile ilişkili olabilir (99-101). Fakat, sağdan sola trombüs geçişi ile ilgili açık bir kanıt bulunmadıkça, MINOCA nedenini PE'ye atfetmek zordur. Bu bağlamda, transtorasik, transözofageal ve kontrastlı ekokardiyografi, MINOCA'nın nedenleri olarak kardiyak emboli kaynaklarının saptanması için çok önemli yöntemlerdir. Bununla birlikte, PE'nin kriptojenik inme nedeni olma olasılığı MI' dan daha fazladır (101). Yapılan bir çalışmada ilk

kriptojenik serebrovasküler olaydan sonra Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR) çekilen PFO'lu hastaların %10.8 inde subklinik MI gösterilmiştir (102). Paradoksal emboliden şüphelenilen hastalarda, koroner anjiyografinin distal koroner dalların amputasyonu için dikkatli bir şekilde analiz edilmesi gerekmektedir. MINOCA'da koroner emboli prevalansının düşük olduğu düşünülse de bu durum kısmen yetersiz taramaya bağlı olabilir.

Tedavi bireyselleştirilmeli ve çoğunlukla hasta özellikleri, oluş zamanı ve diğer embolik bölgelerin varlığı veya yokluğu gibi birçok faktöre odaklanılmalıdır. Atriyal septal defekt ile ilgili olarak PE, transkateter cihaz kapatılmasını veya cerrahi onarımı gerektirir (99). Patent foramen ovale ile indüklenen kriptojenik embolinin sekonder önlenmesi için seçenekler, antikoagülan tedavi veya PFO' nun perkütan olarak kapanmasından oluşmaktadır (103). Bu bağlamda, yakın zaman önce yapılan bir çalışmada, PFO' nun kriptojenik embolinin sekonder olarak önlenmesi için Amplatzer PFO Oklüderi ile kapatılmasının, sadece medikal tedavi ile karşılaştırıldığında embolik olay veya ölüm riskinde anlamlı bir azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir (103).

## **V. Spontan Koroner Diseksiyon**

Spontan koroner diseksiyon, lümen obstrüksiyonu yoluyla tipik olarak bir AMI' ya neden olur, ancak bu her zaman koroner anjiyografide belirgin olmayabilir. Bu durum MINOCA teşhisine yol açmaktadır (104). İntimal yırtık olmayan, koroner arterlerin intramural hematomu da benzer şekilde ortaya çıkmaktadır (105). Bu tanıyı koymak için intrakoroner görüntüleme çok önemlidir (106). Koroner diseksiyonun ortaya çıkma nedeni halen belirsizliğini korumaktadır. Fakat tarama yapıldığında olguların çoğunda diğer vasküler yataklarda fibromusküler displazinin varlığı gösterilmiştir (107). Koroner diseksiyon kadınlar arasında daha yaygın olarak gösterilmiştir. Bu durumun gebelik ve doğuma ikincil meydana gelen hormonal dengeden dolayı intima-media bileşimindeki değişikliğe bağlı olduğu ifade edilmektedir. Çoğu diseksiyon aterosklerotik hastalığın yokluğunda meydana gelir ve bu durumlarda statin tedavisi önerilmemektedir (108). Koroner girişim ve stentleme, diseksiyonun

yayılmasına neden olma eğiliminde olduğu için konservatif bir tedavi yaklaşımı savunulmaktadır (109).

## **b) Koroner Dışı Nedenler**

### **I. Takotsubo Kardiyomiyopati (Takotsubo KMP)**

Takotsubo kardiyomiyopatisi sıklıkla ST segmenti değişiklikleri ile seyreden bir akut koroner sendrom olarak ortaya çıkmaktadır (110-112). Prevalansının tüm akut koroner sendromların % 1,2-2,2'si olduğu bildirilmiştir (113). Takotsubo KMP den sorumlu patofizyolojik mekanizmalar arasında, çok damarlı epikardiyal spazm, katekolamin kaynaklı miyokardiyal stunning, spontan koroner trombus lizisi ve akut mikrovasküler spazm düşünülmekte olup bu etyopatogenetik mekanizmalar karmaşıktır ve hastalar arasında değişiklik gösterebilmektedir. Klinik prezentasyon, tıkaçıcı koroner arter yokluğunda, miyokardiyal stunning ile ilişkili akut, geri dönüşümlü kalp yetmezliği ile karakterizedir (114). Bununla birlikte, tanımı itibarıyla sol ventrikül fonksiyonunun iyileşmesinin görüntüleme takibiyle belgelenmesi gerektiğinden, Takotsubo KMP kesin tanısı akut evrede konamaz. Prognoz genellikle iyidir, ancak bazı çalışmalar akut fazda kalp yetmezliği, ventriküler aritmiler, sol ventrikül serbest duvarının rüptürü, sol ventrikül duvar trombusu ve sistemik embolizasyon gibi önemli komplikasyonlar ortaya koymuş olup, uzun süreli takip ile daha fazla çalışma gereklidir (115-118). Yapılan bir çalışmada hastane içi mortalite % 0-8 arasında değişirken, bir yıllık mortalite % 1-2' dir (116).

Mayo kliniğinin Takotsubo KMP için revize tanı kriterleri şu şekildedir (114, 115).

1. Her zaman değil ama genellikle yaşanan stres sonrası ortaya çıkan, apikal tutulumun eşlik ettiği veya etmediği, sol ventrikül orta segmentlerinin geçici hipokinezi, akinezi veya diskinezi durumudur.
2. Anjiyografide tıkaçıcı koroner arter darlığı veya akut plak rüptürüne dair kanıt bulunmamaktadır.

3. Elektrokardiyografide ST segment yüksekliği / T dalga inversiyonu veya kardiyak troponin'de ılımlı bir yükselme görülmektedir.
4. Feokromasitoma ve miyokardit tanısı yoktur.

Akut miyokard infarktüsü ile kıyaslandığında Takotsubo KMP'deki troponin artışı nispeten düşüktür. Takotsubo KMP genellikle postmenopozal kadınları etkilemektedir. Bazı hastalar geç başvuru sebebiyle tipik sol ventrikül fonksiyon paternine sahip olmayabilirler. Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR) görüntüleme, hastaneye yatıştan hemen sonra yapılan birçok vakada tanının konulmasına yardımcı olmaktadır. Gadolinyumlu Kardiyak MR, miyokardiyal nekroz olmaksızın tipik sol ventrikül işlev bozukluğunu gösterebilmektedir (119). Bununla birlikte, 18F FDG PET tetkiki Takotsubo KMP'nin teşhisinde cesaret verici sonuçlar sağlamaktadır (120).

Bu alandaki tıbbi literatürün son yirmi yılda hızla artmasına rağmen, bu hastaların optimal yönetimini tanımlamak için randomize çalışma bulunmamaktadır. Ampirik tedavi stratejileri arasında semptomimetik ajanlardan kaçınılması, sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı olanlarda kardiyoselektif beta bloker kullanımı, kalıcı sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda ACE inhibitörleri, kardiyojenik şokta inotropik ajanlarla intravasküler tedavi, intraaortik balon pompası ve sol ventrikül destek cihazlarının kullanılması gerekebilir (120). Bununla birlikte, Takotsubo KMP ile diğer MINOCA tipleri arasındaki ayrımın bazı durumlarda zor olabileceği bilinmelidir.

## **II. Miyokard İnfarktüsünü Taklit Eden Miyokardit**

MINOCA hastaların yaklaşık üçte birinde, MI'yı taklit eden akut miyokarditten kaynaklanmaktadır (121). Viral miyokardit dışındaki nedenler ise immün aracılı hastalıklar, endokrin hastalıklar, ilaçlar ve toksinlerdir (122-125). Adenovirüsler, parvovirüs B19 (PVB19), human herpes virüsü-6 (HHV-6) ve Cocksackie virüsü, viral miyokarditin en yaygın nedenleri olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar, klinik sunumun virüsün tipi ile ilgili olduğunu ileri sürmüştür (126). Özellikle, PVB19 miyokarditi MINOCA'yı taklit edebilir.

Bunun sebebi, endotelial hücrelerin, muhtemelen kan grubu P antijeni yoluyla PVB19'a özgü hedefleri temsil etmesinden kaynaklanmaktadır (127, 128). Bu nedenle, viral miyokarditli hastalarda göğüs ağrısı ve EKG'de ST segment yüksekliğinin bulunması fakat tıkaçıcı koroner arter hastalığının saptanmamasının vasküler endotelial hücrelerin PVB19 a bağlı olarak harabiyeti ve yoğun koroner mikrovasküler daralmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada (106) Ach uygulamasından sonra, MINOCA'yı taklit eden miyokarditli hastaların, epikardiyal damarın distal segmentinin daraldığı ve koroner mikrosirkülasyonun uzamış olduğu gösterilmiştir (127, 128). Koroner endotelial hücrelerin PVB19 ile enfeksiyonu, bir tür "koroner vaskülite" neden olmaktadır (128).

Miyokarditli hastalar genellikle genç ve yakın zamanda ateş veya solunum yolu enfeksiyonu geçirmişlerdir. Elektrokardiyografik bulgular spesifik olmayan T dalgası ve ST segmenti değişikliklerinden ST segment yükselmesine kadar değişmektedir (86). Sol ventrikülografi ve KMR, global ve bölgesel duvar hareketi anormalliklerini tespit etmek ve Takotsubo KMP ile ayırıcı tanıya olanak vermek için faydalıdır. Akut miyokardit tanısında KMR % 100 duyarlılık ve % 90 özgüllük sağlamaktadır (129). Endomiyokardiyal biyopsi, miyokarditin in vivo tanısında altın standart olup ayrıca prognostik bilgi sağlamaktadır (130). Bununla birlikte bazı miyokarditlerin tanısı ve spesifik etiyopatogenetik formları sadece endomiyokardiyal biyopsi (EMB) ile sağlanabilir (122). MINOCA'lı hastalarda miyokardit tanısının önemi, prognozu ve tedavisi ile ilgilidir. Miyokarditli hastaların prognozu klinik prezentasyona bağlıdır. Her ne kadar miyokarditli hastaların % 50' si 2-4 hafta içinde iyileşse de % 12-25' i akut olarak kötüye gidebilir veya kalp yetersizliği ya da kalp transplantasyonu gerektiren son evre dilate kardiyomiyopatiye doğru ilerleyebilir (122). Yapılan bir çalışmada (131), şüpheli miyokarditli hastalar arasında fonksiyonel kapasitede düşüklük, immünohistokimyasal olarak inflamasyon bulguları ve beta bloker tedavisinin yokluğunun, 5 yıllık takipte ölüm ya da transplantasyonun bağımsız belirleyicileri olduğu gösterilmiştir. Miyokard infarktüsünü taklit eden ve sol ventrikül disfonksiyonu ile karakterli miyokardit tedavisi, beta blokerlerin ve ACE inhibitörlerinin kullanımına dayanmaktadır (131). Bununla birlikte, son zamanlardaki bazı çalışmalar daha spesifik terapötik yaklaşımları test etmiştir.

### III. Hiperkoagülabilité/Trombofili

Tromboz, plak bozulması veya koroner arter spazmı zemininde miyokard infarktüsüne katkıda bulunan bir mekanizma veya bu faktörlerin yokluğunda miyokard infarktüsünün bir nedeni olabilir. Koroner tromboz, kalıtsal veya edinsel trombotik bozukluklardan kaynaklanabilir ve koroner veya sistemik arteriyel trombüsten koroner emboli oluşabilir. Tromboza yatkınlık oluşturan kalıtsal trombofili bozuklukları arasında Faktör V Leiden trombofili ile Protein C ve S eksiklikleri önde gelen nedenlerdir. Ayrıca protrombin ve homosistein metabolizmasına özgü genetik anormallikler de özellikle genç ve kadın hastalarda MI ve iskemik inme riskini artırmaktadır. Antitrombin III eksikliği ile Faktör V Leiden, protrombin G20210A ve metilenetetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T (TT genotip) mutasyonları MI, iskemik inme veya periferik vasküler hastalıklarla ilişkilidir (132). Yapılan bir çalışmada miyokard infarktüsü geçiren hastaların yaşı azaldıkça etyolojide G20210A protrombin gen polimorfizmi etkisinin arttığı görülmüştür (133). Bununla birlikte bazı hastalıklar da tromboza yatkınlık oluşturarak miyokard infarktüsüne neden olabilir. Bunlar arasında; sistemik lupus eritematozis (SLE), hiperhomosisteinemi, Behçet hastalığı, Kawasaki hastalığı, esansiyel trombositoz, HIV enfeksiyonu, polistemi vera, ülseratif kolit ve poliarteritis nodoza örnek olarak verilebilir. Çok sık kullanılan ve ciddi oranda tromboza neden olabilen bir durum olarak hormonal kontraseptif ajanlar mutlaka öyküde sorgulanmalı ve her zaman akılda tutulmalıdır.

Yapılan bir çalışmada, trombosit reseptör gen polimorfizminin erken miyokard enfarktüsünde kalıtsal bir risk faktörü olarak etkisi araştırılmış ve glikoprotein VI 13254C alelinin varlığının prematür MI'ın bağımsız bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (134). MINOCA'lı hastalarda yapılan trombofili tarama çalışmalarında, bu kalıtsal bozuklukların prevalansının % 14 oranında olduğu bildirilmiştir (135). Edinsel trombofili bozuklukları olan antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) ve miyeloproliferatif bozukluklar da MINOCA nedenleri arasındadır. Antifosfolipid antikor sendromu, primer olabileceği gibi SLE gibi hastalıklara sekonder olarak da ortaya çıkabilmektedir. Fosfolipidlere karşı antikor gelişmesine bağlı olarak bu klinik durum ortaya çıkmakta ve hiperkoagülabilitéye bağlı olarak genç yaşta koroner tromboza neden

olmaktadır. Antifosfolipid antikor sendromu hastaları genellikle genç ve kadınlardan oluşmaktadır. Bu hastalarda tekrarlayan MI riski yüksek olup tanı konulduktan sonra ömür boyu antikoagüle etmek gerekmektedir.

### **2.2.3. Tanı Yöntemleri**

MINOCA' nın nedenini belirlemek için, koroner anjiyografinin ötesinde ek tanısal testlerin kullanılması önerilmektedir. Genel olarak, MI ile başvuran bir hastada tıkalı KAH belirlendikten sonra, duvar hareketlerini veya perikardiyal efüzyonu değerlendirmek için sol ventrikülografi ve/veya ekokardiyografi düşünülmelidir.

Eşsiz tanı yöntemlerinden biri olan Kardiyak MR, duvar hareket kusurlarının, ödem veya miyokardiyal skar / fibrozis varlığının ve paterninin belirlenmesine imkan veren invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir. MINOCA tanısı için, birçok nedeni saptayabilme kabiliyeti açısından erken kardiyak MR en önemli tanı yöntemidir (3, 5, 136, 137). Kardiyak MR' ın, semptomların başlangıcından sonraki 2 hafta içindeki başarısı, MINOCA' nın etiyolojik nedeninin belirlenmesi için düşünülmelidir (138-140). Nitekim, son raporlar Kardiyak MR' ın, MINOCA hastalarının % 87'sinde altta yatan nedeni saptadığını iddia etmiştir (140). Ayrıca, yukarıda açıklanan olası etiyolojilerden şüpheleniliyorsa, (basınç teli, akım teli, IVUS, OKT gibi invaziv testler başta olmak üzere)ek tanı testleri de düşünülebilir (Tablo 9) (29).

**Tablo 9.** MINOCA’da Kullanılabilecek Tanısal Testler (141)

	<b>Non-invaziv</b>	<b>İnvaziv</b>
<b>Miyokardit</b>	<b>TTE</b> (perikardiyal efüzyon) <b>Kardiyak MR</b> (miyokardit, perikardit)	<b>Endomiyokardiyal biyopsi</b> (miyokardit)
<b>Koroner (epikardiyal/mikrovasküler)</b>	<b>TTE</b> (bölgesel duvar hareket anormallikleri, emboli kaynağı) <b>Kardiyak MR</b> (küçük infarktüs) <b>Transözefageal/Kontrastlı Eko</b> (PFO, ASD)	<b>İVUS/OKT</b> (plak parçalanması/diseksiyonu) <b>Ergonovin/Ach testi</b> (spazm) <b>Basınç/Doppler teli</b> (mikrovasküler fonksiyon bozukluğu)
<b>Miyokardiyal hastalık</b>	<b>TTE</b> <b>Kardiyak MR</b> (Takotsubo, diğerleri)	

*TTE: Transtorasik ekokardiyografi; MR: Manyetik rezonans; İVUS: İnvaziv mikrovasküler ultrasonografi; OKT: Optik koherans tomografi*

#### **2.2.4. Klinik Özellikleri**

MINOCA olan hastalar genellikle tıkaçıcı KAH olan hastalardan daha genç ve farklı bir cinsiyet dağılımına sahiptir. Tıkaçıcı KAH olan hastalarda, AMI insidansı genç ve orta yaşlı erkeklerde kadınlardan daha fazla iken, MINOCA’da sadece hafif bir erkek üstünlüğü vardır (142). Bu durum MINOCA’da altta yatan faktörlerin farklı olduğunu ve cinsiyet veya hormonal etkilerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. MINOCA çalışmalarının sistematik bir derlemesinde, hastaların medyan yaşı 55, kadın oranı % 40 olarak bildirilmiştir. Ayrıca MICAD ile karşılaştırıldığında, MINOCA olanların genç, hiperlipidemik ve kadın olma olasılığı daha yüksektir (9).

#### **2.2.5. Prognoz**

MINOCA’ nın altta yatan nedeninin belirlenmesi, spesifik tedavi stratejilerine yol açmaktadır. MINOCA’ nın sonuçları altta yatan nedene bağlı olmakla birlikte, morbidite ile önemli ilişkisi mevcut ve genel prognozu ciddi olup 1 yıllık mortalite %3,5’ dir. Yayınlanan bir meta analizde MINOCA ile ilgili 28

Çalışma derlenmiştir. Bu çalışmalardan 5'i hastane içi, 4'ü hastane dışı mortalite oranlarını içermektedir. 9564 hastanın dahil olduğu bu 5 çalışmadaki hastane içi mortalite oranı %0,9 iken, 1924 hasta içeren 4 çalışmadaki bir yıllık mortalite oranı %4,7 olarak saptanmıştır (9). Avrupa Kardiyoloji Derneği kayıtlarında ise bu oran %3,5 olarak bildirilmiştir (23). Geniş Kore MI kayıtlarında, 1 yıllık mortalitenin, bir veya iki damar hastası MI hastalarıyla benzer oranda olduğu gösterilmiştir (13). Akut MI'lı 5539 (MINOCA oranı %6,9) hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, MINOCA'lı hastaların %25'inde 12 ayda postinfarkt anjinanın devam ettiği gösterilmiştir. Bu oran, tıkayıcı KAH olan hastalardaki postinfarkt anjina oranına yakındır (143).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1.Olgular**

Bu çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak planlanmıştır. Ağustos 2013 – Nisan 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran ve o tarih itibariyle geçerli tanı kriterlerine göre akut miyokard infarktüsü tanısı alan hastalar istatistik birimi aracılığı ile saptanmıştır. Çeşitli sebeplerle koroner anjiyografi yapılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalar AMI tanısı ile yatırılmış ve acil veya elektif koşullarda koroner anjiyografi yapılmış olan hastalardır.

#### **3.2.Çalışma Tasarımı**

Veriler hastane bilgi sisteminden (Enlil HBYS) taranmıştır. Hastaların sistemdeki epikrizleri ve laboratuvar tetkikleri tek tek incelenerek; başvuru tanıları (STEMI ve NSTEMI), bazal karakteristik özellikleri (yaş, cinsiyet, risk faktörleri), laboratuvar değerleri, taburculuk öncesi yapılan ekokardiyografi bulguları ve hastane içi mortalitenin yaşanıp yaşanmadığı incelenerek kaydedilmiştir. Ardından koroner anjiyografi laboratuvarımızda bulunan, anjiyografi kayıt sistemi üzerinden tüm hastaların anjiyogramları değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede anjiyografide tıkalı koroner arter hastalığı varlığı bakılarak MINOCA olup olmadığına karar verilmiştir. Tıkalı koroner arter hastalığı tanısı için kullanılan tanı kriteri, herhangi bir majör epikardiyal koroner arterde %50 ve üzeri darlık bulunması olarak kabul edilmiştir. Hastane dışı ölümler ise Ağustos 2018 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) üzerinden hastaların T.C. Kimlik Numaraları girilerek elde edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların hastane dışı ölüm bilgisi ÖBS üzerinden Ağustos 2018'de elde edilmiştir. Hastaların takip süresi değişkenlik göstermiştir. Ortalama takip süresi 32.7±16.9 aydır.

### 3.3.İstatistik

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 23.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile incelendi. Gruplar arası sayısal değerler arasında farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımlı gruplarda T testi ile parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar ki-kare testi ile değerlendirildi. İki'den fazla grup arası farklılıklar parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi, parametrik test varsayımlarının sağlanamaması durumunda Kruskal Wallis testi ile incelendi. Post-hoc testler için Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

Gruplar arası sağ kalım eğrilerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasında Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. İlk olarak, her 2 grubun (MINOCA ve MICAD) sağkalım eğrileri oluşturuldu ve kıyaslandı. Ardından, mortaliteyi etkileyebileceği düşünülen risk faktörlerinin etkisini en aza indirmek amacıyla SPSS yazılımının özel bir fonksiyonu (vaka-kontrol uyumu) kullanılarak MICAD grubu içerisinde MINOCA grubuna benzer özelliklerde bir grup oluşturuldu ve bu yeni grup ile MINOCA grubunun sağ kalım eğrileri karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

### 3.4.Etik Kurul Onayı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 25.06.2018 tarihinde yapılan toplantıda 2018-490 etik kurul numarası ile onay almıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya yukarıda anlatılan özellikleri taşıyan toplam 857 hasta dahil edildi. Çeşitli nedenlerle (ör; akut böbrek yetmezliği, eksitus vb.) koroner anjiyografi yapılamayan ve koroner anjiyografiyi kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma hastalarının bazal karakteristik özellikleri Tablo 10' da verilmiştir.

Hastalar ortalama  $32,7 \pm 16,9$  ay takip edilmiştir.

Koroner anjiyografi bulgularına göre sınıflandırıldığında toplam 857 AMI olgusunun 98'i (%11,4) MINOCA, 759'u (%88,6) ise tıkalı koroner arter hastalığı ile birlikte MI (MICAD) olgusudur. Tıkalı koroner arter hastalığı ile birlikte MI olgularının yaş ortalaması  $61,5 \pm 12,8$  yıl, MINOCA olgularının ise  $49,5 \pm 16,7$ 'dir ( $p=0,0001$ ). Hastaların %24,4 ü kadındır. MINOCA hastalarındaki kadın cinsiyet oranı, MICAD grubuna göre daha fazla olmakla birlikte hasta gruplarına genel olarak bakıldığında erkek oranı daha fazladır. Yapılan ekokardiyografik incelemede MINOCA grubundaki hastalarda EF değeri  $54,6 \pm 10,1$  iken diğer grupta bu oran  $48,5 \pm 9,3$ 'dir ( $p=0,0001$ ). Hastaların risk faktörlerine bakacak olursak, MICAD grubundaki hastalarda diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı anlamlı olarak daha fazladır. Ayrıca MICAD grubunda, koroner arter hastalığı ve aile öyküsü, diğer gruba göre daha yüksektir.

Klinik tezahür bakımından 2 grup arasında anlamlı fark bulunmaktadır; MINOCA olgularında AMI tipinin daha sıklıkla NSTEMI şeklinde olduğu izlenmektedir (MICAD ve MINOCA gruplarındaki STEMI/NSTEMI oranı =  $55,2/44,8$ 'e karşın  $36,7/63,3$ ,  $p=0,001$ ).

**Tablo 10.** Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri

<b>Değişkenler</b>	<b>TOPLAM (N=857)</b>	<b>MICAD (N=759)</b>	<b>MINOCA (N=98)</b>	<b>p değeri</b>
Yaş (Yıl)	60,2±13,9	61,5±12,8	49,5±16,7	0,0001
Cinsiyet (Kadın)	209 (%24,3)	172 (%22,7)	37 (%37,8)	0,001
Ejeksiyon fraksiyonu	%49,2±9,6	%48,5±9,3	%54,6±10,1	0,0001
Diabetes mellitus	271 (%31,6)	262 (%34,5)	10 (%10,2)	0,0001
Hipertansiyon	421(%49,1)	392 (%51,6)	30 (%30,6)	0,0001
Hiperlipidemi	244(%28,4)	226 (%29,8)	19 (%19,4)	0,019
Sigara	419(%48,8)	378 (%49,8)	41 (%41,8)	0,084
KAH öyküsü	245(%28,5)	239 (%31,5)	6 (%6,1)	0,0001
Aile öyküsü	100(%11,6)	98 (%12,9)	2 (%2)	0,0001
Kronik böbrek yetmezliği	28(%3,2)	27 (%3,6)	1 (%1)	0,149
SVO öyküsü	24(%2,8)	24 (%3,2)	0 (%0)	0,052
Atriyal fibrilasyon	47(%5,4)	41 (%5,4)	6 (%6,1)	0,812
STEMI	455 (%53,1)	419 (%55,2)	36 (%36,7)	0,001
NSTEMI	402 (%46,9)	340 (%44,8)	62 (%63,3)	
Takip süresi (ay)	32,7±16,9	33,0±16,8	31,7±17,3	0,464
Hb	14,1±2	14,1±2,0	14,0 ± 1,9	0,913
Kre	1,1±0,9	1,1±0,9	0,90 ± 0,4	0,0001
Plt (bin)	246,1±80,2	246,2±79,0	245,5±89,2	0,944
Wbc (bin)	10,5±4,8	10,6±4,9	9,3±3,3	0,001
Total kol.	194,9±52,5	195,8±52,6	187,6±51,0	0,171
LDL	123,1±44,4	124,0±44,3	116,3±44,7	0,129
HDL	40,6±10,6	40,5±10,3	41,0±13,1	0,688

Çalışmaya alınan hastalardan MICAD grubundaki hastalar da STEMI ve NSTEMI şeklinde iki klinik duruma ayrılmış ve bazal karakteristik özellikleri Tablo 11’de irdelenmiştir.

**Tablo 11.** Tıkaçıcı Koroner Arterli Miyokard İnfarktüsü (MICAD) Olgularının Özellikleri

<b>Değişkenler</b>	<b>STEMİ (N=419)</b>	<b>NSTEMİ (N=340)</b>	<b>p değeri</b>
Yaş (Yıl)	59,0±12,3	64,6±12,8	0,0001
Cinsiyet (Kadın)	76 (%18,1)	96 (%28,2)	0,001
Ejeksiyon fraksiyonu	%47,4±7,9	%49,6±10,5	0,002
Diabetes mellitus	128 (%30,5)	133 (%39,1)	0,017
Hipertansiyon	185 (%44,0)	206 (%66,8)	0,0001
Hiperlipidemi	111 (%26,4)	114 (%33,5)	0,046
Sigara	235 (%56,1)	143 (%42,1)	0,0001
KAH öyküsü	83 (%19,8)	156 (%45,9)	0,0001
Aile öyküsü	58 (%13,8)	40 (%11,7)	0,446
KBY	10 (%2,3)	17 (%5)	0,075
SVO öyküsü	10 (%2,3)	14 (%4,1)	0,212
Atriyal fibrilasyon	12 (%2,8)	29 (%8,5)	0,001
Takip Süresi (ay)	35,5±15,9	29,9±17,3	0,0001
Hb	14,5 ± 1,7	13,4 ± 2,1	0,0001
Kre	1,05 ±0,9	1,2 ± 0,9	0,041
Plt (bin)	248,0±72,4	243,8±86,4	0,460
Wbc (bin)	11,2±3,7	9,8±5,8	0,0001
Total kol.	201,0±51,1	189,1±53,7	0,003
LDL	129,0±42,9	117,6±45,2	0,001
HDL	40,5±9,5	40,5±11,0	0,934

Tıkalı KAH ile birlikte MI (MICAD) olgularındaki STEMI ile gelen hasta grubunun yaş ortalaması  $59,0 \pm 12,3$ , NSTEMI grubunun yaş ortalaması  $64,6 \pm 12,8$ 'dir ( $p=0,0001$ ). Elde edilen EF değerlerinin ortalaması STEMI grubunda  $47,4 \pm 7,9$ , NSTEMI grubunda  $49,6 \pm 10,5$  olarak hesaplanmıştır ( $p=0,002$ ). Klinik duruma göre EF ve yaş dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü grubundaki kadın cinsiyet oranı %18,1 iken bu oran NSTEMI grubunda %28,2 saptanmıştır ( $p=0,0001$ ). Çalışmaya alınan MICAD hastalarındaki risk faktörleri değerlendirilmiş olup NSTEMI kolunda DM, HT, HPL, KAH öyküsü ve AF sıklığının, STEMI kolunda ise sigara içme sıklığının daha sık olduğu izlenmiştir.

Tüm hastalar değerlendirmeye alındığında elektrokardiyografik verilerden hareketle, çalışma kriterlerini taşıyan 857 hastanın 455'i STEMI, 402'si ise NSTEMI tanısı almıştır. MINOCA sıklığı STEMI olgularında %7,9 (36 hasta) iken, NSTEMI olgularında bu oran %15,4 (62 hasta)'dür (Tablo 12) ( $p=0,001$ ).

**Tablo 12.** STEMI ve NSTEMI Olgularındaki MINOCA Sıklığı

	STEMI (n=455)	NSTEMI (n=402)	p değeri
MINOCA sıklığı	36 (%7,9)	62 (15,4)	<b>0,001</b>

MINOCA hastalarının yaş ortalaması  $49,5 \pm 16,7$ 'dir. EF değeri ortalaması ise  $54,6 \pm 10,1$ 'dir. MINOCA hastalarının 36'sı (%36,7) STEMI, 62'si (%63,3) ise NSTEMI olarak klinik tezahür göstermiştir. MINOCA olgularının kliniklerine göre bazal özellikleri Tablo 13'de verilmiş olup hemoglobin ve beyaz küre değerleri STEMI kolunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunların arasındaki özellikler arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

**Tablo 13.** Araştırmaya Katılan MINOCA Hastalarının Kliniklerine Göre Dağılımları

Değişkenler	MINOCA			p değeri
	TOPLAM (N=98)	STEMİ (N=36)	NSTEMİ (N=62)	
Yaş (Yıl)	49,5±16,7	47,1±17,6	51,1±16,2	0,256
Cinsiyet (Kadın)	37 (%37,8)	13 (%36,1)	24 (%38,7)	0,832
Ejeksiyon fraksiyonu	%54,6±10,1	53,7±10,5	55,3±10,0	0,458
Diabetes mellitus	10 (%10,2)	3 (%8,1)	7 (%11,5)	0,738
Hipertansiyon	30 (%30,6)	7(%19,4)	23(%37,1)	0,053
Hiperlipidemi	19 (%19,3)	7(%19,4)	12(%19,4)	0,595
Sigara	41 (%41,8)	19 (%52,8)	22 (%35,5)	0,072
KAH öyküsü	6 (%6,1)	1(%2,8)	5(%8,1)	0,280
Aile öyküsü	2 (%2)	0 (%0)	2 (%3,2)	0,398
KBY	1 (%1)	1 (%1,6)	0 (%0)	0,633
SVO öyküsü	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	---
Atrial fibrilasyon	6 (%6,1)	1 (%2,8)	5 (%8,1)	0,280
Takip Süresi (ay)	31,7±17,3	32,2±17,4	31,3±17,4	0,816
Hb	14,0 ± 1,9	14,6±1,7	13,8±2,0	0,034
Kre	0,90 ± 0,4	0,85±0,2	0,93±0,5	0,259
Plt (bin)	245,5±89,2	262,4±105,5	235,8±77,5	0,155
Wbc (bin)	9,3±3,3	10,5±4,0	8,6±2,7	0,008
Total kol.	187,6±51,0	188,4±55,8	187,2±48,7	0,915
LDL	116,3±44,7	117,4±47,2	115,7±43,8	0,869
HDL	41,0±13,1	42,1±13,4	40,4±13,0	0,569

MINOCA hastalarının hastanede ortalama yatış süresi ise  $3,5 \pm 2,5$  gündür.

Çalışmamızda hastalara uygulanan tedavi şekli Tablo 14'de gösterilmiş olup MICAD grubunun STEMI kolundaki 388 hastaya (%92,6) perkütan koroner girişim, 13 hastaya (%3,1) CABG uygulanmıştır. 18 hasta (%4,3) ise tıbbi tedavi ile izlenmiştir. NSTEMI kolundaki hastalarda ise PKG uygulanan hasta sayısı 227 (%66,8), CABG uygulanan hasta sayısı 44 (%12,9), tıbbi tedavi ile takip edilen hasta sayısı 69 (%20,3)'dur.

MINOCA tanısı almış hastalarının tamamına tıbbi tedavi uygulanmıştır.

**Tablo 14.** Tanı ve Uygulanan Tedavi Tablosu

Klinik/ Tedavi	PKG	CABG	Tıbbi Tedavi	Toplam
MICAD STEMI	388 (%92,6)	13 (%3,1)	18 (%4,3)	419 (%48,9)
NSTEMI	227 (%66,8)	44 (%12,9)	69 (%20,3)	340 (%39,7)
MINOCA STEMI	-	-	36 (%100)	36 (%4,2)
NSTEMI	-	-	62 (%100)	62 (%7,2)
Toplam	615 (%71,7)	57 (%6,7)	185 (%21,6)	857 (%100)

Çalışmadaki hasta gruplarında hastane içi ve hastane dışı ölüm oranları Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tıkaçıcı KAH ile birlikte MI grubunda hastane içi mortalite %5,1 olarak bulunmuş olup MINOCA grubunda ise tek bir olgu (% 1) hastane içindeyken kaybedilmiştir. Bu olgu NSTEMI ile yatırılmış ve yapılan koroner anjiyografide ciddi olmayan darlık saptanan bir hastadır. Yatışının 3. gününde herhangi bir sebep bulunamadan kardiyak arrest gelişmiş ve hasta kurtarılamamıştır. MINOCA ve MICAD gruplarındaki hastane içi ve hastane dışındaki ölüm oranları incelenmiş olup, oransal olarak MICAD grubundaki ölümlerin daha fazla olduğu görülmüştür; fakat yapılan istatistiksel çalışmada her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bununla birlikte bu iki grup arasındaki toplam ölümler karşılaştırılmış ve MICAD grubunda 139 (%18,3) hastanın, MINOCA grubunda ise 8 (%8,1) hastanın hayatını kaybettiği izlenmiştir ( $p=0,01$ ).

Tıkaçıcı KAH ile birlikte MI grubunda olup hastane içinde kaybedilen 39 (%5,1) olgunun 31'i STEMI, 8'i NSTEMI olgusudur. MINOCA grubundaki mortalite de NSTEMI veya STEMI mortalitesine eklendiğinde hastane içi ölen 40 hastadan STEMI kliniği ile gelenlerin ölüm oranı %6,8 (31 hasta), NSTEMI kliniği ile gelenlerin ölüm oranı ise %2,2 (9 hasta)' dir (p=0,0001).

Hastalar taburculuk sonrası ortalama 32.7±16.9 ay takip edilmiş ve bu takip süresi içinde toplam 107 hasta kaybedilmiştir. Bu hastaların 34'ü STEMI, 66'sı NSTEMI olmak üzere toplam 100 MICAD hastasıdır. Diğer 7 hasta ise MINOCA tanısı alan hastalardır. Hastane dışında hayatını kaybeden MINOCA hastalarının 2'si STEMI, 5'i NSTEMI hastasıdır. Sonuç olarak, hastane dışında hayatını kaybeden 107 hastadan STEMI kliniği ile gelenlerin ölüm oranı %7,9 (36 hasta) iken, bu oran NSTEMI ile gelen hastalarda %17,6 (71 hasta)'dır (p=0,0001).

**Tablo 15.** Tıkaçıcı Olan ve Olmayan MI Grupları Arası Hastane İçi ve Hastane Dışı Ölüm Oranları

	MICAD (n=759)		MINOCA (n=98)		p değeri
	STEMI (n=419)	NSTEMI (n=340)	STEMI (n=36)	NSTEMI (n=62)	
<b>Hastane içi ölüm varlığı</b>	31 (%7,4)	8 (%2,3)	0 (%0)	1 (%1,6)	<b>0,004</b>
<b>Hastane dışı ölüm varlığı</b>	34 (%8,1)	66 (%19,4)	2 (%5,5)	5 (%8)	<b>0,0001</b>
<b>Toplam hastane içi ölümler</b>	39 (%5,1)		1 (%1)		<b>0,11</b>
<b>Toplam hastane dışı ölümler</b>	100 (%13,1)		7 (%7,1)		<b>0,10</b>
<b>Tüm ölümler</b>	139 (%18,3)		8 (%8,1)		<b>0,01</b>

Araştırmaya alınan MINOCA hastalarının, bazal karakteristik özellikleri ile hastane içi ve dışı mortalite ilişkisi Tablo 16’da irdelenmiştir. Ölenlerle ölmeyenlerin EF değerleri analiz edilmiş olup ölenlerin EF ortalaması %45,3±9,2, yaşayanların EF ortalaması ise %58,5±10,4 olarak bulunmuştur (p=0,02). Bununla birlikte koroner arter hastalığı açısından önemli bir risk faktörü olan diyabetes mellitus sıklığında da yaşayanlar ile ölenler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Yaşayan hastalardaki diyabetes mellitus oranı %7,7 iken bu oran ölenlerde %37,5 olarak izlenmiştir (p=0,03).

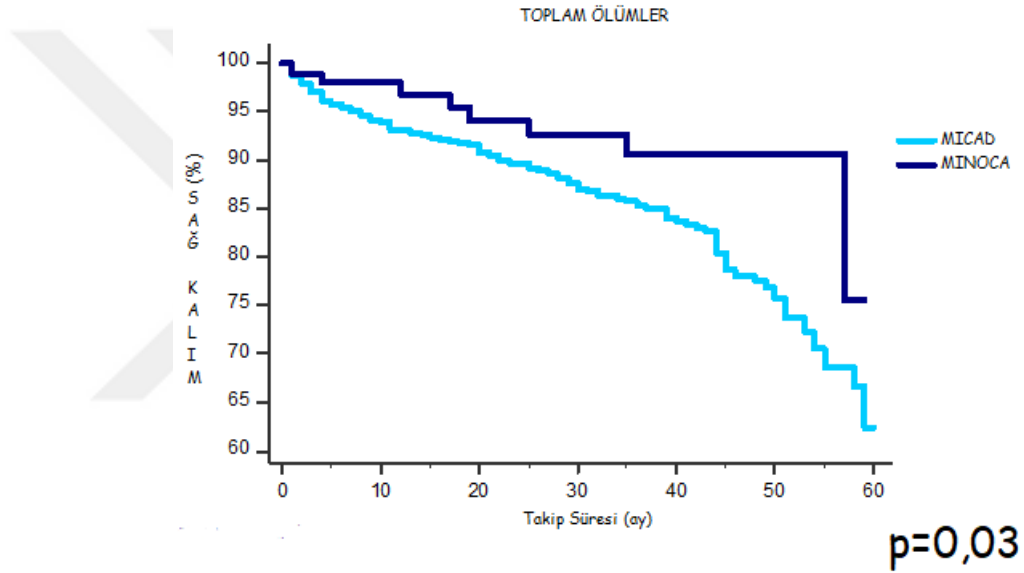
**Tablo 16.** MINOCA Hastalarının Bazal Karakteristik Özellikleri ile Toplam Ölüm İlişkisi

Değişkenler	Yaşayanlar (n=90)	Ölenler (n=8)	p değeri
Cinsiyet (Kadın)	35 (%38,9)	2 (%25)	0,70
Ejeksiyon fraksiyonu	%58,5±10,4	%45,3±9,2	0,02
Diabetes mellitus	7 (%7,7)	3 (%37,5)	0,03
Hipertansiyon	27 (%30)	3 (%37,5)	0,69
Hiperlipidemi	18 (%20)	1 (%12,5)	1,0
Sigara	37 (%41,1)	4 (%50)	0,71
KAH öyküsü	6 (%6,6)	0	1,0
Aile öyküsü	2 (%2,2)	0	1,0
KBY	1 (%1,1)	0	1,0
SVO öyküsü	0	0	--
Atrial fibrilasyon	6 (%6,6)	0	1,0
Klinik (NSTEMI)	56 (%62,2)	6 (%75)	0,70
Hb	14,0 ± 1,9	13,5 ± 2,3	0,51
Kre	0,9±0,4	1,0±0,4	0,15
Plt (bin)	236±85,3	242±86,0	0,89
Wbc (bin)	8,8±3,2	8±3,1	0,64
Total kol.	184,0±50,3	181,0±48,8	1,0
LDL	114±44,0	116,5±44,6	0,85
HDL	41,3 ± 13,3	38,5 ± 11,0	0,61

Tıkayıcı KAH ile birlikte MI hastalarındaki hastane içi ölüm oranlarına baktığımızda STEMI grubundaki ölüm oranı NSTEMI grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır. Bununla birlikte, hastane dışı  $32,7 \pm 16,9$  aylık takip süresince ölüm oranlarının NSTEMI grubunda daha fazla olduğu görülmektedir.

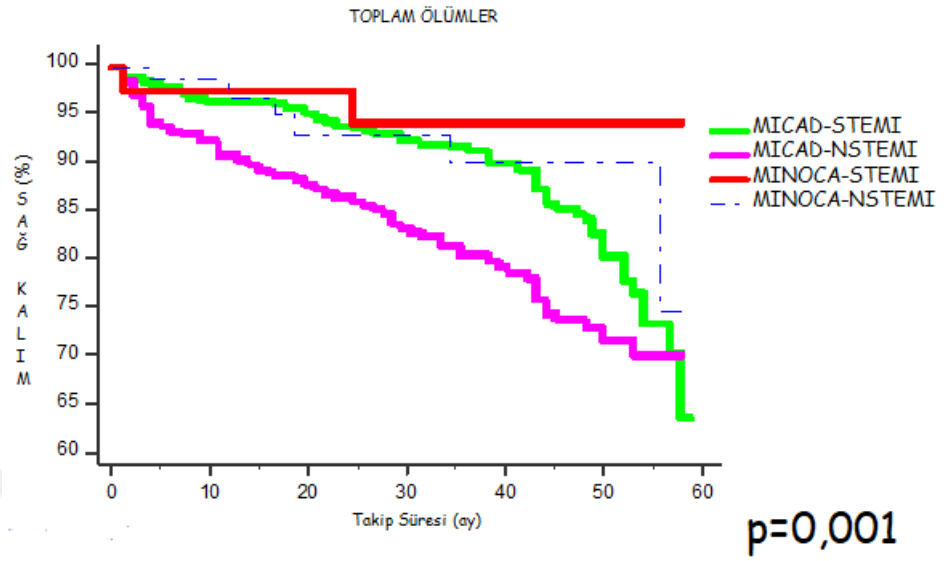
Tıkayıcı KAH ile birlikte MI ve MINOCA hastalarının hastane içi ve hastane dışı olmak üzere toplam ölüm oranları (Tablo 15) ve Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri Şekil 6'da sunulmuştur ( $p=0,035$ ).

Şekil 6. MICAD ve MINOCA hastalarının toplam sağ kalım eğrileri



Tıkayıcı olan ve olmayan koroner arterli miyokard infarktüsü gruplarındaki STEMI ve NSTEMI alt grupları ile yapılan analizde MICAD grubunun NSTEMI kolunda hastane içi ve hastane dışı olmak üzere toplam mortalite daha sık izlenmiştir (Şekil 7).

**Şekil 7.** MICAD ile MINOCA hasta gruplarının STEMI ve NSTEMI kliniklerine göre toplam sağ kalım eğrisi



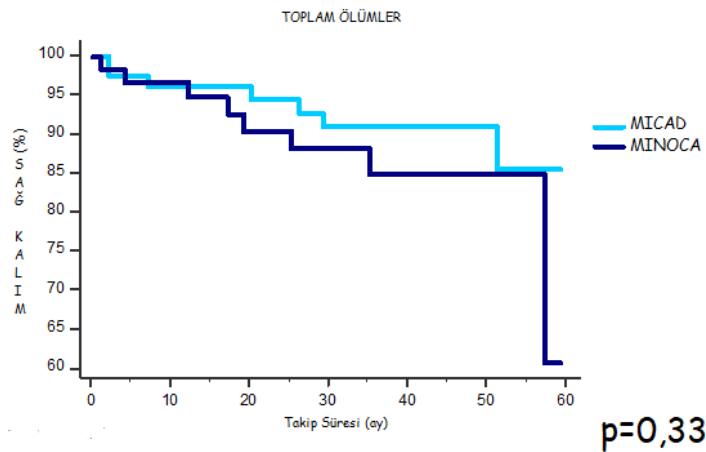
Tüm ölümlere baktığımızda MICAD kolundaki ölüm sıklığı MINOCA koluna göre daha fazladır fakat şu konu gözden kaçmaktadır. Bu iki grup hastaların risk faktörleri, dolayısıyla bazal karakteristik özellikleri birbirinden farklıdır. Bu risk faktörlerinin de ölümlerle ilişkisi bulunmaktadır. Bu sebeple MINOCA grubuna benzer özelliklerde bir kontrol grubu yaratmak ve hastaların seçiminde yanlılığı önlemek için SPSS yazılımının özel bir analiz yöntemi (vaka-kontrol uyumu) kullanılarak, yaş, cinsiyet, ejeksiyon fraksiyonu, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı bakımından eşleştirilmiş bir kontrol grubu oluşturulmuş ve hastalarımız analiz edilmiştir. MINOCA grubunun karşısında MICAD grubundan risk faktörleri eşleştirilmiş bu 125 hastanın verisi Tablo 17’de sunulmuştur.

**Tablo 17.** Vaka-Kontrol Uyumu Yöntemi ile Risk Faktörleri Eşleştirilmiş MICAD ve MINOCA Hastaların Karşılaştırılması

Değişkenler	MICAD (N=125)	MINOCA (N=98)	p değeri
Yaş (Yıl)	50,8±10,8	49,5±16,7	0,45
Cinsiyet (Kadın)	34 (%27,2)	37 (%37,8)	0,11
Ejeksiyon fraksiyonu	56,0±7,9	%54,6±10,1	0,27
Diabetes mellitus	21 (%16,8)	10 (%10,2)	0,18
Hipertansiyon	39 (%31,2)	30 (%30,6)	0,77
Hiperlipidemi	31 (%24,8)	19 (%19,4)	0,41
Takip süresi (ay)	32,7±16,9	31,7±17,3	0,56
STEMI sıklığı	60 (%48)	36 (%36,7)	0,10
Hastane içi ölümler	2 (%1,6)	1 (%1)	<b>1,0</b>
Hastane dışı ölümler	5 (%4)	7 (%7,1)	<b>0,37</b>
Toplam ölümler	7 (%5,6)	8 (%8,1)	<b>0,59</b>

Hastaların hastane içi ve hastane dışı ölüm oranlarına baktığımızda, her iki grupta mortalite açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (Şekil 8). 125 olgu içeren MICAD grubunda hastane içi ölen hasta sayısı 2 (%1,6) iken hastane dışında bu sayı 5 (%4) hastadır. MINOCA grubunda ise bu sayı hastane içinde 1 (%1) iken hastane dışında 7 (%7,1) dir.

**Şekil 8.** Risk faktörleri eşleştirilmiş MICAD ile MINOCA hasta gruplarının toplam sağ kalım eğrisi



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, toplam 5 yıllık sürede kliniğimize yatırılarak AMI tanısı almış ve koroner anjiyografi yapılmış 857 olgunun 98'inin (%11,4) güncel tanı kriterlerine göre MINOCA olduğu saptanmıştır.

MINOCA olguları, MICAD olgularına nispetle daha genç olup, kadın cinsiyet daha sıktır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları daha iyidir ve daha sıklıkla NSTEMI kliniğine sahiptirler. Öte yandan MINOCA grubunda klasik kardiyovasküler risk faktörleri olan DM, HT, HPL ve aile öyküsü görülme sıklığı MICAD olgularına kıyasla daha azdır.

Çalışmamızda MINOCA hastaları ile MICAD hastalarının hastane içi ve hastane dışı ölüm oranları karşılaştırılmıştır. Tüm hastalar değerlendirmeye alındığında, MINOCA grubunun hastane içi ve hastane dışı ölüm oranları MICAD grubuna göre daha düşüktür. Bu bulgu MINOCA'nın, MICAD'a göre daha az ölümcül olduğu düşündürmektedir. Bununla birlikte MICAD hastalarının daha ileri yaşta ve daha fazla risk faktörüne sahip olmaları sebebiyle ölüm oranlarının daha fazla olması zaten beklenen bir gerçektir. Çünkü her bir risk faktörü veya ileri yaşın birincil hastalıktan bağımsız olarak ölüm oranını artıracak tahmin edilebilen bir durumdur. Ortalama 32 aylık takipte sağ kalım MINOCA grubunda daha iyi görünmekle birlikte, sağ kalıma etki ettiği gösterilmiş ileri yaş, cinsiyet, DM, HT ve sol ventrikül EF gibi faktörler açısından eşleştirilmiş bir grupta analiz edildiğinde, MINOCA grubu ile MICAD grubu arasındaki hastane içi ve hastane dışı ölüm oranlarının benzer olduğu, dolayısıyla MINOCA'nın da MICAD kadar ölümcül olduğu izlenmiştir.

Akut miyokard infarktüsü içinde çeşitli çalışmalarda %1-14 arasında değişen, azımsanmayacak bir oranı temsil eden MINOCA sendromunun önemli bir kardiyolojik problem olduğu anlaşılmaktadır. Birkaç ay önce Scalone ve ark. (144) tarafından MINOCA ile ilgili bir güncelleme yayınlanmış ve MINOCA sıklığının %5-25 arasında değiştiği saptanmıştır. Yine yakın tarihte Pasupathy ve ark. (9) tarafından yapılan başka bir çalışmada MINOCA hastalarının sıklığının %6 olduğu belirtilmiştir. Montenegro ve ark. (145) tarafından yapılan, bizim

çalışmamıza benzerlikleri ile dikkat çeken, retrospektif ve tek merkezli olup yaklaşık 1000 AMI hastasını içeren başka bir çalışmada ise MINOCA sıklığı %10,8 olarak açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda MINOCA oranı %11,4 olarak hesaplanmakla birlikte AMI hastalarının bir kısmına komorbidite başta olmak üzere çeşitli sebeplerle KAG yapılamamasından ötürü elde ettiğimiz oran gerçek MINOCA sıklığını yansıtmayabilir. Buna rağmen bizim çalışmamızdaki MINOCA sıklığı, yapılan diğer evrensel çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Etiyolojisindeki genetik kökenli durumlar (trombofilik mutasyonlar vs.) göz önünde tutulduğunda, farklı toplumlarda farklı MINOCA sıklığı bulma ihtimali yüksek olabilir.

Bugiardini ve ark. (11) tarafından yapılan geçmiş tarihli bir çalışmada göğüs ağrısı olan ve tıkaçıcı olmayan koroner arterlere sahip hastaların ağırlıklı olarak kadın olduğu ve düşünülen aksine bu olguların iyi bir prognoza sahip olmayabileceği belirtilmiştir. Pasupathy ve ark. (9) tarafından yapılan bir çalışmaya göre, MINOCA olan hastaların MICAD hastalarına göre daha genç ve kadın olma olasılığı daha yüksektir. Ayrıca hiperlipidemiye sahip olma olasılıkları daha düşüktür. Yapılan diğer çalışmalar da bu verileri destekler niteliktedir. Coronel ve ark. (146) tarafından bu yıl içinde yapılan çalışmada MINOCA hastalarının MICAD hastalarına göre daha fazla kadın ve genç olduğu, geleneksel risk faktörlerine daha az sahip olduğu bilgisi diğer çalışmalarla benzerlik taşımaktadır. Barr ve ark. (147) tarafından 2018'de yayınlanan ve yaklaşık 2000 hasta içeren retrospektif analizde MINOCA hastalarının MICAD hastalarına göre daha genç ve kadın sıklığının daha fazla, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha iyi, diyabetes mellitus ve sigara kullanımının daha seyrek izlendiği ve GRACE skorunun daha düşük olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da durum farklı değildir. MINOCA hastaları MICAD hastalarına göre daha genç ve kadın olma olasılığı daha yüksektir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları daha iyidir. Bununla birlikte risk faktörü mevcudiyeti bakımından daha az kardiyovasküler risk faktörüne sahiplerdir.

Akut miyokard infarktüsü tanısı alan hastalar içinde azımsanmayacak bir oranı temsil eden bu hasta grubunda etiyojijiyi aydınlatmak ve olası kötü prognozün önüne geçmek adına MINOCA tanısı gündeme gelmiştir. Bunun en

önemli sebebi, MINOCA hastalarının da tıkayıcı koroner arterli hastalar kadar ölümcül olabileceği görüşüdür. Şöyle ki, 2017 yılında yayınlanan ESC ST-segment yükselmeli akut miyokard enfarktüsü kılavuzu, tıkayıcı olmayan koroner arterli miyokard infarktüsü hastaları hakkında özel bir bölüm içermektedir. Bu durum, MINOCA hasta grubuna gerekli ilginin gösterileceğini, bu hastaların sağlıklı bir popülasyon olmadığını ve ileri tetkik ve tedavi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu bölüm, bu grup hastada iyi görülen prognozun gerçek olmayabileceğini ve bu nedenle, bu hasta grubunun özel bir soruşturma ve tedavi gerektirdiğini içermektedir (11). Yapılan çeşitli çalışmalardaki dikkat çeken nokta, genellikle MINOCA sıklığı ve mortalitesi üzerinde durulduğudur. Smilowitz ve ark. (148) tarafından geçen yıl sunulan bir çalışmada MINOCA hastalarının mortalite oranları MICAD grubu ile kıyaslandığında daha düşük olarak bulunmuştur. Bugiardini ve ark. (11) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise düşünülenin aksine MINOCA olgularının iyi bir prognoza sahip olmayabileceği belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada ise MINOCA hastalarında 12 aylık tüm nedenlere bağlı mortalite (%4,7), MICAD ile kıyaslandığında daha düşük olarak bulunmakla birlikte MINOCA'nın genel prognozunun AMI hastalarına benzer olduğu bildirilmiştir (9). Ayrıca Kang ve ark. (13) tarafından yapılan başka bir çalışmada MINOCA ve MICAD gruplarında hastane içi ölüm oranlarının birbirlerine benzer olduğu ifade edilmiştir. Bununla birlikte ACUITY çalışmasına kayıtlı hastalar ile yakın geçmişte yapılan retrospektif bir analizde, tıkayıcı koroner arter hastalığı ve NSTEMI hastaları ile karşılaştırıldığında, MINOCA'lı hastaların bir yıl içinde daha yüksek ölüm riskine sahip oldukları dahi ifade edilmiştir (149). Bu sonuç oldukça dikkat çekici olup MINOCA hastalarının tedavi planı ve takibindeki eksikliğin, önemle üzerinde durulması gereken bir konu olduğunu ortaya koymaktadır. Elesber ve ark. (116) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise MINOCA hastalarında uzun dönem prognozun oldukça değişken olduğu, hastane içi mortalitenin %0-8 arasında değiştiği, bir yıllık mortalitenin ise yaklaşık %1-2 olduğu saptanmıştır. Retrospektif olarak yapılan başka bir çalışmada uzun dönem sonuçlar paylaşılmış ve MINOCA grubundaki 35 aylık takip sonucu toplam mortalite oranı %8.8 iken, MICAD grubunda bu oran %17,7 olarak hesaplanmıştır (145). Çalışmalardaki mortalite oranları hiç de azımsanacak oranlar değildir. Diğer taraftan, MINOCA ve MICAD hasta grupları

arasında kardiyovasküler risk faktörü ve yaş açısından anlamlı farklılıklar mevcuttur ve bu risk faktörlerinin de mortaliteye olan olumsuz etkisi yadsınamaz bir gerçektir. MINOCA ile MICAD hastaları arasındaki değerlendirmelerde mevcut hiçbir çalışma risk faktörleri eşleştirilmiş bir hasta grubu sunmamış ve bu şekilde bir değerlendirme yapmamıştır. Bizim çalışmamızda MINOCA olgularının hastane içi ölüm oranı %1 iken, ortalama  $32,7 \pm 16,9$  ay takip süresinde hastane dışı ölüm oranı %7,1 olarak sonuçlanmıştır. Çalışmamızdaki hastane içi ve hastane dışı mortalite oranları, MINOCA olmayan grupta daha yüksek saptanmış ancak vaka-kontrol uyumu kullanılarak risk faktörleri eşleştirilmiş bir grup ile tekrar analiz yapılmıştır. Bu analiz sonucu gruplar arası mortalite açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

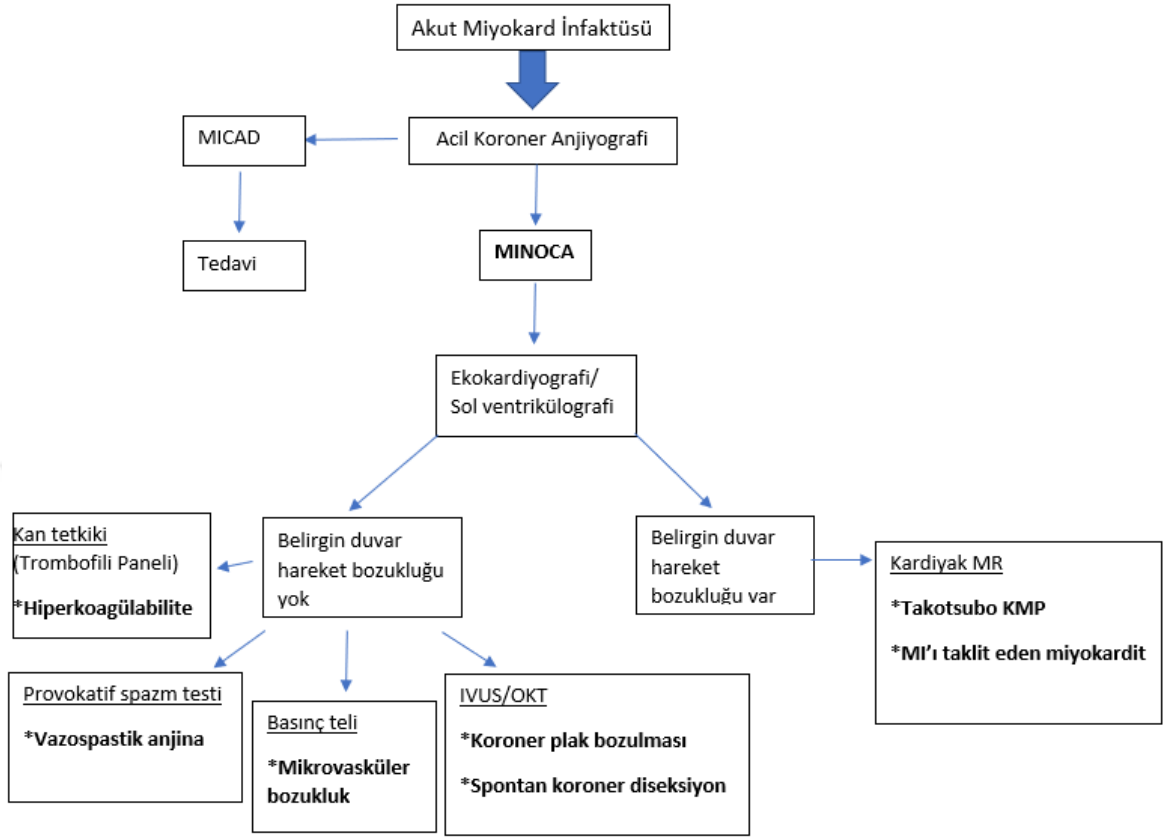
MINOCA'da prognoz altta yatan nedene bağlı olarak oldukça değişkendir (150). Bununla birlikte, MINOCA hasta grubundaki prognoz tahmin edildiği gibi iyi olmayabileceği, bu hasta grubunun da tanı ve tedavi ihtiyacının olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. MINOCA ile ilişkili yapılan bu çalışmalarda etyolojiye yönelik yapılması gerekli tetkiklerin birçoğunun yapılmadığı izlenmiştir. Bunun sebebinin, henüz yeni tanımlaması yapılan MINOCA hastalarında etyolojiye yönelik hangi araştırmaların yapılacağı, hangi tetkiklerin planlanacağı hakkında neredeyse hiçbir önerinin bulunmamasıdır. MINOCA hasta grubunun, MICAD hasta grubundan daha iyi prognozlu olmayabileceği, etyolojiye ve tedaviye yönelik algoritmaların belirlenmesi gerekliliği ve sonrasında bu hasta grubunun takibinin ve altta yatan sebebe yönelik tedavisinin yapılmasının ciddi önem arz ettiği düşünüldüğünden bu tez çalışması tasarlanmıştır.

Yapılan çalışmaların geneline baktığımızda, MINOCA hasta grubunda etyolojiye yönelik yapılan testlerle ilgili veriler kısıtlıdır. Bununla birlikte prognoza yönelik uzun süreli takip ve inceleme birçoğunda yapılmamıştır. MINOCA hastalarının tanımlaması ve etyolojileri belirlenmiş fakat etyolojiye yönelik yapılması gereken tanısal değerlendirme ile ilgili veriler henüz net değildir. Bu konunun ciddi şekilde üzerine gidilmesi, bu hasta grubunun yönetimi açısından önem taşımaktadır. Epikardiyal koroner arterlerde ciddi darlık saptanmayan hastalar kalp açısından tamamen sağlıklı olarak değerlendirilmemeli,

mikrovasküler düzeydeki koroner yapı ile miyokardiyal dokunun varlığı unutulmamalıdır. Ayrıca etyolojide yer alan, pıhtılaşmaya eğilim yaratan genetik faktörlerin ve çeşitli gen mutasyonlarının da ayrıntılı irdelenmesi etyolojinin aydınlatılması ve tedavinin planlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda da durum farklı değildir. Saptadığımız MINOCA hastalarının birçoğuna KAG ve Ekokardiyografi yapılmış fakat sonrasında pek çok hastada başta KMR olmak üzere etyolojiye yönelik ileri tetkik yapılmamıştır. Ayrıca, takip edilen hiçbir hastada endotel fonksiyonuna yönelik herhangi bir tetkikin yapılmadığı da görülmüştür. Çalışmamız retrospektif olup, bu sebeple tıbbi tedavi açısından takibi yapılamamıştır. Sonuç olarak, MINOCA hastalarımızın etyolojileri sistematik olarak irdelenmediğinden, net değildir.

Görüldüğü üzere dünya geneline göre, ülkemizde de durum farklı değildir. Ülkemizin önde gelen tıp fakültelerinden biri olan hastanemizde dahi etyoloji ve tedaviye yönelik ileri değerlendirme yapılmamıştır. Bu konuda etyolojiye ve tedaviye yönelik ileri değerlendirme konusunda ciddi eksiklik vardır ve bu eksiklik erken dönemde MINOCA hasta grubunun sağlığı açısından önem arz etmektedir. Belki uygun tedavi ile hızlı bir şekilde ve sekelsiz olarak iyileşebilecek iken tanı ve tedaviye yönelik hatta takibe yönelik herhangi bir tıbbi destek olmamasına bağlı olarak ciddi morbiditeye sahip olacak, aynı rahatsızlığı tekrar yaşayacak veya buna sekonder olarak ilerleyen zamanlarda ölüm görülecektir. Bu sebeple bu konudaki tanı ve tedavi boşluğunun bir an önce giderilmesi için önemle bu vakaların üzerinde durulmalıdır. Tarafımızca, MINOCA'nın etyolojisine yönelik bir tanısal algoritma sunulmaya çalışılmıştır (Şekil 9). Bunun, MINOCA olgularında sistematik olarak uygulanmasının en azından veri birikimi bakımından faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Şekil 9. MINOCA'nın etyolojisine yönelik tanısal algoritma



MINOCA tanısı alan hastalar öncelikle etyolojiye yönelik araştırılmalıdır. Alınan öykü, fizik muayene ve risk faktörlerine göre bir planlama yapılmalıdır. Takotsubo KMP, spontan koroner diseksiyon ve koroner yavaş akım başta olmak üzere bazı etyolojik sebepler temel anjiyografi veya Ekokardiyografi ile dahi ortaya konabilmektedir. Ancak birçok sebep için başka tetkikler gerekmektedir. Vazospastik anjina veya koroner plak bozulması gibi etyolojileri aydınlatmak için ise koroner anjiyografi esnasında yapılabilecek provokatif testler ve intravasküler ultrason tanıyı netleştirebilir. Kardiyak MR ise takotsubo KMP veya miyokardit tanısını netleştirebilmektedir.

Bazı durumlarda laboratuvar yardımı ile etyoloji aydınlatılabilir ve olması muhtemel ciddi morbidite ve mortalite durumları engellenmiş olabilir. Örneğin, hiperkoagülabilité için çalışılacak genetik veya hematolojik testler ile var olan bir trombofili ortaya çıkarılıp daha sonra meydana gelebilecek olası kardiyak veya

kardiyak dışı ciddi olaylar engellenebilir. Bu sebeple etyolojinin aydınlatılması bu hasta grubunda çok önemlidir. Polistemi vera veya esansiyel trombositoz hastalığının tanısı basit bir tam kan sayımı ile konabilmektedir. Bu sebeple hiperkoagülabilite klinik şüphesi durumunda çalışılabilecek kan tetkiklerinden bazıları şunlar olabilir:

- CBC
- Sedimentasyon
- C reaktif protein
- Anti-HIV
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) paneli (pt, appt, d-dimer, fibrinojen)
- ANA profili
- Antikardiyolipin antikorları
- Beta-2 glikoprotein
- Protein C ve S düzeyi
- Kan homosistein düzeyi
- Lupus antikoaglan paneli

Yine, hiperkoagülabilite ile birlikte giden ve MINOCA ile birlikteliği görece sık olan aşağıdaki gen mutasyonlarının irdelenmesinin de altta yatan sebebi aydınlatmada yol gösterici olacağı düşünülmektedir:

- Faktör-5 Leiden mutasyonu
- MTHFR gen analizi
- Platelet GPIIIa gen analizi
- Protrombin G20210A mutasyonu

Etyolojinin aydınlatılmasının potansiyel faydası, tedaviye yol gösterebilme olasılığıdır. Örneğin, vazospastik anjinaya bağlı gelişen MINOCA hastalarında tedaviye kalsiyum kanal blokörü eklenirken, hiperkoagülabiliteye bağlı gelişen MINOCA hastalarında bu tedavinin hiçbir faydası olmayabilir. Bununla birlikte

hiperkoagülabiliteye bağlı MINOCA hastalarında tekli veya ikili antiagregan ile antikoagölan tedavi seçenekleri mevcut olup kesinleşmiş bir tedavi algoritması bulunmamaktadır.

Her ne kadar, etyolojik araştırma ile MINOCA sebebinin saptanıp, sebebe has bir tedavinin faydalı olabileceği düşünölse de, böyle bir tedavi stratejisinin prognostik kıymeti bugüne dek gösterilebilmiş değildir. Yine de biz bundan sonra, Şekil 9'da şematize edilmiş ve yukarda satır satır listelenmiş unsurlardan oluşan bir etyolojik araştırmanın MINOCA olgularında sistematik olarak uygulanmasının en azından veri birikimi bakımından faydalı olacağı kanaatindeyiz. Bu konuda çeşitli çalışmaların bir an önce hayata geçirilip hastalar için uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

#### **a. Çalışma Kısıtlılıkları**

1. Retrospektif bir analiz olması başta gelen kısıtlılıklardan biridir. İsteddiğimiz tüm verilere ulaşamamıştır.
2. Çalıştığımız zaman diliminde hastanemize gelmiş tüm miyokard infarktüsü hastalarına KAG yapamamış olabiliriz. Dolayısıyla MINOCA ile ilgili sıklık verisi sağlıklı olmayabilir.
3. MINOCA olgularında kliniğimizde uygulanan standart bir tanısal çalışma planı olmadığından, MINOCA etyolojisine yönelik herhangi bir veri bulunmamaktadır. Nadiren yapılmış etyolojik değerlendirmelere, kafa karışıklığı yaratmaması gayesi ile, bu tezde yer verilmemiştir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Ağustos 2013 – Nisan 2018 tarihleri arasında akut miyokard infarktüsü tanısı alarak koroner anjiyografi yapılmış 857 hastanın 98'inde (% 11.4) MINOCA saptanmıştır. MINOCA olguları, MICAD olgularına göre daha genç olup, kadın cinsiyet daha sıktır. Bununla birlikte, DM, HT, HPL ve aile öyküsü gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin görülme sıklığı MICAD olgularına göre daha azdır. MINOCA grubundaki hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları MICAD grubundaki hastalara göre daha iyidir. MINOCA olgularında AMI tipinin daha sıklıkla NSTEMI, MICAD grubunda ise STEMI şeklinde olduğu saptanmıştır. MINOCA grubunun mortalitesi MICAD grubuna göre daha düşük izlenmiştir. Diğer taraftan mortaliteye katkısı olduğu düşünülen risk faktörlerinin etkisini en aza indirmek amacıyla vaka-kontrol uyumu yöntemi kullanılarak risk faktörleri eşleştirilmiş MICAD grubu oluşturulmuştur. Risk faktörleri eşleştirilmiş MICAD grubu ile MINOCA grubu arasında yapılan çalışmada hastane içi ve hastane dışı mortalite oranlarının her iki grupta benzer olduğu saptanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Kalp Raporu. Türk Kardiyoloji Derneği. 2000(Yenilik Basımevi, İstanbul):11-25.
2. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, 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 Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. American heart journal. 2009;158(4):688-94.
3. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. European heart journal. 2017;38(3):143-53.
4. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). Journal of internal medicine. 2013;273(2):182-5.
5. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. European heart journal. 2015;36(8):475-81.
6. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. Archives of internal medicine. 2006;166(13):1391-5.
7. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, 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 Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. American heart journal. 2009;158(4):688-94.

8. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *Jama*. 2005;293(4):477-84.
9. 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):861-70.
10. Pasupathy S, Tavella R, McRaeJohn S, Beltrame J. Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries–Diagnosis And Management. *European Cardiology Review*. 2015;10:79-82.
11. Bugiardini R, Merz CNB. Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy. *Jama*. 2005;293(4):477-84.
12. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): the past, present, and future management. *Am Heart Assoc*; 2017.
13. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *International journal of cardiology*. 2011;146(2):207-12.
14. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Özel Sayısı. *Journal of Cardiology Special Topics*. 2009;2(2):17.
15. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *The Lancet*. 2003;361(9360):847-58.
16. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-146.
17. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *European heart journal*. 2012;34(10):775-81.

18. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;25285.
19. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *European heart journal*. 2018;39(23):2192-207.
20. De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama*. 2010;304(22):2503-12.
21. Kültürsay H. Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2011;39:6-13.
22. Ceylan Y, Kaya Y, Tuncer M. Akut koroner sendrom kliniği ile başvuran hastalarda koroner arter hastalığı risk faktörleri. *Van Tıp Dergisi*. 2011;18(3):147-54.
23. Kristensen SD, Aboyans V. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2018;39:119-77.
24. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(23):2155-65.
25. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European heart journal*. 2006;27(19):2285-93.
26. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Jama*. 1999;281(8):707-13.
27. Braunwald E. Unstable angina: diagnosis and management. *Clinical practice guideline*. 1994;10:94-602.

28. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(7):1366-74.
29. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, 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). *European heart journal.* 2017;39(2):119-77.
30. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *European Network for Acute Coronary Treatment. European heart journal.* 2000;21(17):1440-9.
31. Braunwald E. Kalp Hastalıkları. *Kardiyovasküler Tıp Kitabı.* 2015;56(Kararsız Anjina ve ST Elevasyonsuz Miyokardiyal İnfarktüs):1178.
32. Braunwald E. Unstable angina: An etiologic approach to management. *Circulation Journal.* 1998;98:2219.
33. Polonski L, Gasior M, Gierlotka M, Osadnik T, Kalarus Z, Trusz-Gluza M, et al. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? *Int J Cardiol.* 2011;152(1):70-7.
34. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *European heart journal.* 2005;26(1):18-26.
35. Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. 2015.

36. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016;37(3):267-315.
37. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10096):737-46.
38. McCabe JM, Armstrong EJ, Kulkarni A, Hoffmayer KS, Bhave PD, Garg S, et al. Prevalence and factors associated with false-positive ST-segment elevation myocardial infarction diagnoses at primary percutaneous coronary intervention-capable centers: a report from the Activate-SF registry. *Archives of internal medicine*. 2012;172(11):864-71.
39. Johnston N, Jönelid B, Christersson C, Kero T, Renlund H, Schenck-Gustafsson K, et al. Effect of gender on patients with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2015;115(12):1661-6.
40. Najib K, Boateng S, Sangodkar S, Mahmood S, Whitney H, Wang CE, et al. Incidence and characteristics of patients presenting with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary artery disease. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2015;86 Suppl 1:S23-7.
41. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjold A, Gard A, 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):1481-9.
42. Da Costa A, Isaaq K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *European heart journal*. 2001;22(16):1459-65.

43. Wei J, Mehta PK, Johnson BD, Samuels B, Kar S, Anderson RD, et al. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(6):646-53.
44. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, 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):1723-30.
45. Sueda S, Oshita A, Nomoto T, Izoe Y, Kohno H, Fukuda H, et al. Recommendations for performing acetylcholine tests safely: STOP dangerous complications induced by acetylcholine tests (STOP DCIAT). *Journal of cardiology*. 2008;51(2):131-4.
46. Zaya M, Mehta PK, Merz CNB. Provocative testing for coronary reactivity and spasm. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(2):103-9.
47. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011;124(16):1774-82.
48. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *International journal of cardiology*. 2007;118(1):41-7.
49. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(10):1102-8.
50. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2016;80(2):289-98.

51. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *European heart journal*. 2014;36(8):475-81.
52. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *European heart journal*. 2015;38(33):2565-8.
53. Hung M, Kuo L, Cherng W. Amphetamine-related acute myocardial infarction due to coronary artery spasm. *International journal of clinical practice*. 2003;57(1):62-4.
54. Gupta N, Washam JB, Mountantonakis SE, Li S, Roe MT, de Lemos JA, et al. Characteristics, management, and outcomes of cocaine-positive patients with acute coronary syndrome (from the National Cardiovascular Data Registry). *The American journal of cardiology*. 2014;113(5):749-56.
55. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation*. 1988;78(1):1-9.
56. Crea F, Lanza GA, Camici PG. *Coronary microvascular dysfunction*: Springer; 2014.
57. Silva RD, Camici PG. Role of positron emission tomography in the investigation of human coronary circulatory function. *Cardiovascular research*. 1994;28(11):1595-612.
58. Fuster V, Walsh R, Harrington R. *Hurst's The Heart*. 13. Baskı ed. Ankara. The McGraw-Hill. 2014:1238-42.
59. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, Ramazzotti V, Crea F, Giardina B, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000;279(6):H2627-H33.
60. Chauhan A, Mullins P, Taylor G, Petch M, Schofield P. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *European heart journal*. 1997;18(1):60-8.
61. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *Journal of the American College of Cardiology*; 1991.

62. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart*. 2004;90(4):457-63.
63. Rosen SD, Paulesu E, Wise R, Camici P. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart*. 2002;87(6):513-9.
64. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(8):830-40.
65. Tambe A, Demany M, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries—a new angiographic finding. *American heart journal*. 1972;84(1):66-71.
66. Beltrame JF. Defining the coronary slow flow phenomenon. *Circulation Journal*. 2012;76(4):818-20.
67. Beltrame JF. Defining the coronary slow flow phenomenon. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(4):818-20.
68. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *American heart journal*. 2003;146(1):84-90.
69. Gori T, Fineschi M. Two coronary “orphan” diseases in search of clinical consideration: coronary syndromes x and y. *Cardiovascular therapeutics*. 2012;30(2):e58-e65.
70. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, Thompson B, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol*. 1994;74(6):531-7.
71. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002;97(4):197-202.
72. Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, Schechter E. Coronary slow flow. *Circulation Journal*. 2012;76(4):936-42.
73. Nurkalem Z, Alper AT, Orhan AL, Zencirci AE, Sarı I, Erer B, et al. Mean platelet volume in patients with slow coronary flow and its relationship with clinical presentation. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008;36(6):363-7.

74. Güneş Y, Tuncer M, Güntekin Ü, Ceylan Y. The effects of nebivolol on P wave duration and dispersion in patients with coronary slow flow. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2009;9(4).
75. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barillà F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1996;37(4):375-81.
76. Fan Y, Yang S, Yu J, Hao J, Han W, Gan R, et al. Atorvastatin use and coronary flow reserve in patients with coronary slow flow. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2010;38(2):143-6.
77. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Topcu S, Ciftci O, Yildirim A, et al. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease*. 2007;30(9):475-9.
78. Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, Evrengul H, Cetemen S, Kuru O. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow. *Cardiology*. 2008;110(1):39-44.
79. Li J-J, Zheng X, Li J. Statins may be beneficial for patients with slow coronary flow syndrome due to its anti-inflammatory property. *Medical hypotheses*. 2007;69(2):333-7.
80. Topal E, Ozdemir R, Barutcu I, Aksoy Y, Sincer I, Akturk E, et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow. *Journal of electrocardiology*. 2006;39(2):211-8.
81. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *The American journal of cardiology*. 2001;87(6):777-9, A8.
82. Ohba K, Sugiyama S, Sumida H, Nozaki T, Matsubara J, Matsuzawa Y, et al. Microvascular coronary artery spasm presents distinctive clinical features with endothelial dysfunction as nonobstructive coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(5):e002485.
83. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010;121(21):2317-25.

84. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* (London, England). 1998;351(9110):1165-9.
85. Larsen W, Mandelco B. Chest pain with angiographic clear coronary arteries: A provider's approach to cardiac syndrome X. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2009;21(7):371-6.
86. Masumoto A, Mohri M, Takeshita A. Three-year follow-up of the Japanese patients with microvascular angina attributable to coronary microvascular spasm. *International journal of cardiology*. 2001;81(2-3):151-6.
87. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European heart journal*. 2012;34(10):719-28.
88. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(3):297-303.
89. Lande G, Dantec V, Trossaert M, Godin JF, Le Marec H. Do inherited prothrombotic factors have a role in myocardial infarction with normal coronary arteriogram? *Journal of internal medicine*. 1998;244(6):543-4.
90. Ferrante G, Nakano M, Prati F, Niccoli G, Mallus MT, Ramazzotti V, et al. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation*. 2010;122(24):2505-13.
91. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(10):933-9.
92. Rathore S, Terashima M, Matsuo H, Kinoshita Y, Kimura M, Tsuchikane E, et al. Association of coronary plaque composition and arterial remodeling: a optical coherence tomography study. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):405-15.
93. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GJ, Feit F, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011:CIRCULATIONAHA.111.026542.

94. Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J, Cagnac R, Carrié D, Puel J, et al., editors. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Annales de cardiologie et d'angiologie*; 2012: Elsevier.
95. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(10):933-9.
96. Rathore S, Terashima M, Matsuo H, Kinoshita Y, Kimura M, Tsuchikane E, et al. Association of coronary plaque composition and arterial remodelling: a optical coherence tomography study. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):405-15.
97. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Limbruno U, Molfese M, et al. Long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2013;112(2):150-5.
98. Takarada S, Imanishi T, Ishibashi K, Tanimoto T, Komukai K, Ino Y, et al. The effect of lipid and inflammatory profiles on the morphological changes of lipid-rich plaques in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome: follow-up study by optical coherence tomography and intravascular ultrasound. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(7):766-72.
99. Cuculi F, Togni M, Meier B. Myocardial infarction due to paradoxical embolism in a patient with large atrial septal defect. *The Journal of invasive cardiology*. 2009;21(10):E184-6.
100. Crump R, Shandling AH, Van BN, Ellestad M. Prevalence of patent foramen ovale in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *The American journal of cardiology*. 2000;85(11):1368-70.
101. Sastry S, Riding G, Morris J, Taberner D, Cherry N, Heagerty A, et al. Young Adult Myocardial Infarction and Ischemic Stroke: the role of paradoxical

- embolism and thrombophilia (The YAMIS Study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(4):686-91.
102. Wöhrle J, Kochs M, Hombach V, Merkle N. Prevalence of myocardial scar in patients with cryptogenic cerebral ischemic events and patent foramen ovale. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(8):833-9.
103. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(12):1083-91.
104. Alfonso F, Paulo M, Dutary J. Endovascular imaging of angiographically invisible spontaneous coronary artery dissection. *JACC: cardiovascular interventions*. 2012;5(4):452-3.
105. Antonsen L, Thayssen P, Jensen LO. Large coronary intramural hematomas: a case series and focused literature review. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2015;16(2):116-23.
106. Saw J, Mancini GJ, Humphries K, Fung A, Boone R, Starovoytov A, et al. Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016;87(2):E54-E61.
107. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, Starovoytov A, Ricci D, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(5):645-55.
108. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, et al. Clinical features, management and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2012:CIRCULATIONAHA.112.105718.
109. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(6):777-86.
110. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(1):11-8.

111. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Annals of internal medicine*. 2004;141(11):858-65.
112. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115(5):e56-e9.
113. Roshanzamir S, Showkathali R. Takotsubo cardiomyopathy a short review. *Current cardiology reviews*. 2013;9(3):191-6.
114. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2008;155(3):408-17.
115. Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, Prasad A. Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(12):1400-1.
116. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(5):448-52.
117. Citro R, Rigo F, D'Andrea A, Ciampi Q, Parodi G, Provenza G, et al. Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(2):119-29.
118. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(4):333-41.
119. Collste O, Sörensson P, Frick M, Agewall S, Daniel M, Henareh L, 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. *Journal of internal medicine*. 2013;273(2):189-96.

120. Cacciotti L, Passaseo I, Marazzi G, Camastra G, Campolongo G, Beni S, et al. Observational study on Takotsubo-like cardiomyopathy: clinical features, diagnosis, prognosis and follow-up. *BMJ open*. 2012;2(5):e001165.
121. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Laraudogoitia E, 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.
122. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, 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. *European heart journal*. 2013;34(33):2636-48.
123. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21(4):245-74.
124. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(13):1248-9.
125. Caforio AL, Marcolongo R, Jahns R, Fu M, Felix SB, Illiceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart failure reviews*. 2013;18(6):715-32.
126. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006;114(15):1581-90.
127. Kühl U, Pauschinger M, Bock T, Klingel K, Schwimmbeck CPL, Seeberg B, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(8):945-50.
128. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Meinhardt G, Voehringer M, et al. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19-myocarditis. *Heart*. 2008.
129. Doltra A, Stawowy P, Dietrich T, Schneeweis C, Fleck E, Kelle S. Magnetic resonance imaging of cardiovascular fibrosis and inflammation: from clinical

practice to animal studies and back. *BioMed research international*. 2013;2013.

130. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *The Lancet*. 1998;351(9110):1165-9.
131. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118(6):639-48.
132. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *American heart journal*. 2003;146(6):948-57.
133. Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, Crea F, Maseri A, Leone G, et al. G20210A prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects. *Heart*. 2004;90(1):82-6.
134. Motovska Z, Kvasnicka J, Widimsky P, Petr R, Hajkova J, Bobcikova P, et al. Platelet glycoprotein GP VI 13254C allele is an independent risk factor of premature myocardial infarction. *Thrombosis research*. 2010;125(2):e61-e4.
135. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Circulation*. 2015:CIRCULATIONAHA.114.011201.
136. Agewall S, Eurenus L, Hofman-Bang C, Malmqvist K, Frick M, Jernberg T, et al. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):10-4.
137. Arai AE. False positive or true positive troponin in patients presenting with chest pain but 'normal' coronary arteries: lessons from cardiac MRI. Oxford University Press; 2007.
138. Emrich T, Emrich K, Abegunewardene N, Oberholzer K, Dueber C, Muenzel T, et al. Cardiac MR enables diagnosis in 90% of patients with acute chest pain, elevated biomarkers and unobstructed coronary arteries. *The British journal of radiology*. 2015;88(1049):20150025.

139. Dastidar AG, Rodrigues JCL, Johnson TW, De Garate E, Singhal P, Baritussio A, et al. Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries: Impact of CMR Early After Presentation. *JACC Cardiovascular imaging*. 2017;10(10 Pt A):1204-6.
140. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, Mahadavan D, Rajendran S, McGavigan AD, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;17(10):1146-52.
141. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, 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). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77.
142. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *Jama*. 2009;302(8):874-82.
143. Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, Spertus JA, Foody JM, Beltrame J, et al. Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease. *European Heart Journal–Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2015;1(2):92-9.
144. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2018:2048872618782414.
145. Montenegro Sa F, Ruivo C, Santos LG, Antunes A, Saraiva F, Soares F, et al. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: a single-center retrospective study. *Coronary artery disease*. 2018;29(6):511-5.
146. Coronel BI, Pais JL, Gil DG, Pascual MJE, Awamleh P, Peredo CGM, et al. MYOCARDIAL INFARCTION WITH NON-OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES (MINOCA) ACCORDING TO DEFINITIONS OF 2016 ESC POSITION PAPER: CLINICAL PROFILE AND

PROGNOSIS. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(11):A19.

147. 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 & circulation*. 2018;27(2):165-74.
148. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, 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). *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2017;10(12):e003443.
149. Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2014;7(3):285-93.
150. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2018:2048872618782414.

## 8. ÖZET

### MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANISI ALMIŞ HASTALARDA TIKAYICI OLMAYAN KORONER ARTER HASTALIĞI SIKLIĞI VE ÖLÜM ORANI

Akut miyokard infarktüsü, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erişkin yaştaki bireylerde mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biridir. Akut miyokard infarktüsü tanısı konulan ve yapılan koroner anjiyografi sonucunda tıkaçıcı olmayan koroner arter hastalığı saptanan belirli bir hasta grubu mevcuttur. Bu hasta grubuna tıkaçıcı olmayan koroner arterli miyokard infarktüsü (MINOCA) adı verilmiştir. Bu çalışmanın amacı; MINOCA sıklığının ve mortalite oranlarının saptanıp, tıkaçıcı koroner arter hastalığına sahip hastalara göre klinik farklılıklarının ortaya konmasıdır.

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak planlanmıştır. Ağustos 2013 – Nisan 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran ve o tarih itibariyle geçerli tanı kriterlerine göre akut miyokard infarktüsü tanısı alan hastalar saptanmış ve çeşitli sebeplerle koroner anjiyografi yapılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ardından koroner anjiyografi laboratuvarımızda bulunan, anjiyografi kayıt sistemi üzerinden tüm hastaların anjiyogramları değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme ile herhangi bir majör epikardiyal koroner arterde %50 ve üzeri darlık bulunan hastalar MICAD, bulunmayan hastalar ise MINOCA grubuna alınmıştır. Sonrasında her iki grubun klinik özellikleri, hastane içi ve hastane dışı mortaliteleri karşılaştırılmıştır. Vaka-kontrol uyumu metodu ile oluşturulan ve MINOCA hastalarına benzer bazal klinik özellikleri olan bir MICAD altgrubunun mortalitesi ile MINOCA mortalitesi de karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya 857 hasta dahil edilmiştir. Ortalama takip süresi  $32,7 \pm 16,9$  aydır. Koroner anjiyografi bulgularına göre sınıflandırıldığında olguların 98'i MINOCA, 759'u ise MICAD olgusudur. MINOCA hasta grubunun, tüm hastalar

içindeki oranı %11,4 olarak bulunmuş olup daha genç hastalardan oluşmaktadır (49,5±16,7 yıl, 61,5±12,8 yıl; p=0,0001). MINOCA hastalarındaki kadın cinsiyet oranı, MICAD grubuna göre istatistiksel olarak daha fazladır (%37,8'e karşı %22,7; p=0,001). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu MINOCA' da %54,6±10,1 iken MICAD' da %48,5±9,3' dür (p=0,0001). MINOCA grubundaki hastalarda diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı anlamlı olarak daha azdır (p=0,0001; p=0,0001; p=0,019). Ayrıca MINOCA grubunda, koroner arter hastalığı ve aile öyküsü, diğer gruba göre daha düşüktür (p=0,0001; p=0,0001). MINOCA olgularında AMI tipinin daha sıklıkla NSTEMI şeklinde olduğu saptanmıştır (MINOCA %63,3; MICAD %44,8; p=0,001). MINOCA sıklığı STEMI olgularında %7,9 (36 hasta) iken, NSTEMI olgularında bu oran %15,4 (62 hasta)'dür (p=0,001). Hastane içi ve hastane dışı ölümlere baktığımızda; MINOCA hastalarının hastane içi ölüm oranı %1 iken, hastane dışında bu oran %7,1'dir. Tıkkayıcı KAH ile birlikte MI grubunda (MICAD) hastane içinde kaybedilen hasta sayısı 39 (%5,1) iken hastane dışında bu sayı 100 (%13,1)' dür. Toplam mortalite oranı MINOCA grubunda anlamlı olarak daha az saptanmıştır (p=0,01). Diğer taraftan mortaliteye katkısı olduğu düşünülen risk faktörlerinin etkisini en aza indirmek amacıyla vaka-kontrol uyumu yöntemi kullanılarak risk faktörleri eşleştirilmiş MICAD grubu ile MINOCA grubu karşılaştırıldığında, her iki grupta mortalitenin benzer olduğu saptanmıştır (p=0,59).

Sonuç olarak, bizim serimizde MINOCA sıklığı % 11,4 olarak saptanmıştır. MINOCA hastaları MICAD hastalarına göre demografik özellikleri ve kardiyovasküler risk faktörleri sıklığı açısından farklılıklara sahiptir. İlk bakışta MINOCA grubunun sağ kalımı daha iyi görünse de, benzer klinik özellikler taşıyan hastalar irdelendiğinde MINOCA'nın mortalitesinin MICAD'dan farklı olmadığı görülmüştür.

## 9. SUMMARY

### **PREVALENCE AND MORTALITY OF MYOCARDIAL INFARCTION WITH NONOBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE (MINOCA)**

Acute myocardial infarction (AMI) is a major cause of adult mortality and morbidity in both developed and developing countries. There are a number of patients diagnosed with AMI but no obstructive lesions on coronary angiography. This group of patients is termed as **Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA)**. The purpose of this study is to define the prevalence, clinical characteristics and mortality rates of MINOCA in comparison to patients with Myocardial Infarction and obstructive Coronary Artery Disease (MICAD).

Our study was planned retrospectively in a single center. Patients who were admitted to Gazi University Faculty of Medicine Emergency Department between August 2013 and April 2018 and who were diagnosed with AMI according to then-valid diagnostic criteria were identified and patients who could not undergo coronary angiography were excluded from the study. The angiograms of all patients in our coronary angiography laboratory were evaluated. The patients who had 50% or more stenosis in any major epicardial coronary artery were included in this evaluation and the patients who did not have MICAD, were included in the MINOCA group. After that, the clinical features, in-hospital and out-of-hospital mortality of both groups were compared. Comparative total mortality analysis was further done after selecting a subgroup of MICAD patients with similar baseline clinical characteristics to those in MINOCA by using case-control compliance method and comparing the total mortality rate in this subgroup versus MINOCA.

857 patients were included in the study. The mean follow-up period was  $32.7 \pm 16.9$  months. When classified according to coronary angiography findings, 98 of them were MINOCA and 759 of them were MICAD. The rate of MINOCA patients in all patients was 11.4% and it was composed of younger patients ( $49.5 \pm 16.7$  years,  $61.5 \pm 12.8$  years;  $p = 0.0001$ ). The female gender ratio in patients

with MINOCA was significantly higher than that of the MICAD group (37.8% vs 22.7%;  $p = 0.001$ ). The left ventricular ejection fraction was  $54.6 \pm 10.1\%$  in MINOCA and  $48.5 \pm 9.3\%$  in MICAD ( $p = 0.0001$ ). The incidence of diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia was significantly lower in the MINOCA group ( $p = 0.0001$ ;  $p = 0.0001$ ;  $p = 0.019$ ). In the MINOCA group, personal and family history of coronary artery disease were lower than the other group ( $p = 0.0001$ ;  $p = 0.0001$ ). The AMI type was found to be more frequently of the NSTEMI type in the MINOCA group (MINOCA 63.3%; MICAD 44.8%;  $p = 0.001$ ). The incidence of MINOCA was 7.9% (36 patients) in STEMI cases and 15.4% (62 patients) in NSTEMI cases ( $p = 0.001$ ). In-hospital mortality rate was 1% and out-of-hospital mortality rate was 7.1% in the MINOCA group. The corresponding rates for the MICAD group were 5.1% and 12.1%, respectively. The total mortality rate was significantly lower in the MINOCA group ( $p = 0.01$ ). On the other hand, when a subgroup of MICAD patients, selected by utilising case-control compliance method, were taken into the mortality analysis, the total mortality rates were found to be similar in the 2 groups ( $p = 0.59$ ).

In conclusion, the incidence of MINOCA in our series was 11.4%. MINOCA patients have differences in terms of their demographic characteristics and frequency of cardiovascular risk factors compared to patients with MICAD. Although the survival of the MINOCA group seems to be better at a first glance, it was observed that the mortality of MINOCA was not different from MICAD when patients with similar clinical features were compared.

## 10.ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Murat Oğuz Özilhan
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti
Doğum tarihi ve yeri	28.01.1988 - Akşehir
Medeni hali	Evli
Yabancı dili	İngilizce
Telefon	03122025629
E-posta	moozilhan@gmail.com

Eğitim Derecesi	Okul	Mezuniyet Yılı
Lise	Ankara Atatürk Lisesi	2006
Üniversite	Gazi Üniversitesi (Gaziosmanpaşa Tıp)	2014

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
Doktor, 2014-2018	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	Araştırma Görevlisi