



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETEFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**TROPONİN DEĞERİ <99 PERSENTİL ALTINDA KALAN VE AKUT
KORONER SENDROM TANISI ALAN HASTALARIN, HEART
SKORLARININ VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN
KORONER ANJİYOGRAFI SONUÇLARI İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdullah AVLAÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**TROPONİN DEĞERİ <99 PERSENTİL ALTINDA OLAN VE AKUT
KORONER SENDROM TANISI ALAN HASTALARIN, HEART
SKORLARININ VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN
KORONER ANJİYOGRAFI SONUÇLARI İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdullah AVLAÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ertuğrul ALTINBİLEK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nin bugünlere gelmesinde büyük emeği olan, uzmanlık eğitimi sürecinde kliniğimizin yol göstericisi olan saygıdeğer hocam

Doç. Dr. Ertuğrul ALTINBİLEK'e,

Her daim yanımızda olan, güler yüzünü hiç eksiltmeyen ablamız Dr. Öğr. Derya ÖZTÜRK'e,

Etfal hayatım boyunca birçok tecrübe edindiğim, güzel ilişkiler yaşadığım tüm acil tıp uzmanlarına,

Etfal'i Etfal yapan, bu kliniğin kusursuz bir şekilde işlemesine, kliniği her anlamıyla aile yapan ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini hep yanımda hissettiğim sevgili anne ve babama ve canım kardeşime,

Fakültenin başlangıcından şu ana kadar tüm benliğime mutluluk ve anlam katan, tüm zorluklarda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen, her daim kendisinden güç aldığım sevgili eşim **Uzm. Dr. Ece Söylem AVLAÇ**'a,

Son olarak da hayattaki en güzel duygulardan birini tecrübe etmemi sağlayan oğlum **Aras Ali**'ye tüm varlığımla teşekkür ederim.

Dr. Abdullah AVLAÇ

İSTANBUL, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GÖĞÜS AĞRISI.....	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Fizyopatoloji	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.2. ATEROSKLEROZ.....	5
2.2.1. Tanımı	5
2.2.2. Fizyopatoloji	6
2.2.3. Epidemiyoloji.....	7
2.3. KORONER ARTER HASTALIĞI	8
2.3.1. Akut Koroner Sendromlar	8
2.3.1.1. Tanımı	9
2.3.1.2. Patofizyoloji	14
2.3.1.3. Epidemiyoloji.....	15
2.3.1.4. Klinik Belirtileri	17
2.3.1.5. Alt Tipleri.....	21
2.3.1.5.1. ST-segment elevasyonlu MI (STEMI)	21
2.3.1.5.2. ST-segment elevasyonu olmayan MI (NSTEMI).....	23
2.3.1.5.2.1. NSTEMI	23
2.3.1.5.2.2. Unstabil/kararsız anjina (USAP)	24

2.3.2. Tanısal Araçlar	25
2.3.2.1. Fizik Muayene.....	25
2.3.2.2. Elektrokardiyografi (EKG)	26
2.3.2.3. Biyobelirteçler.....	27
2.3.2.4. Görüntülemeler	28
2.3.3. Skorlama Sistemleri	30
2.3.3.1. HEART	30
2.3.3.2. TIMI	33
2.3.3.3. GRACE	34
2.3.4. Laboratuvar Parametreleri.....	36
2.3.4.1. Laktat	36
2.3.4.2. C-Reaktif protein (CRP)	37
2.3.4.3. Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)	38
2.3.4.4. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR).....	39
2.3.5. Tedavi.....	39
2.3.5.1. Reperfüzyon Tedavileri.....	39
2.3.5.1.1. Perkütan Koroner Girişim.....	39
2.3.5.1.2. Koroner Arter ByPass Graft Cerrahisi.....	40
2.3.5.2. Farmakolojik Tedaviler.....	41
2.3.5.2.1. Anti-iskemik Tedaviler	41
2.3.5.2.2. Anti-platelet Tedaviler	43
2.3.5.2.3. Anti-koagülan Tedaviler	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇLAR.....	73
7. KAYNAKLAR.....	74

KISALTMALAR

AKS	Akut Koroner Sendrom
STEMI	ST segment elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü
NSTEMI	ST segment elevasyonu olmayan Miyokard Enfarktüsü
USAP	Unstabil Anjina Pektoris
CABG	Koroner Arter Bypass Cerrahisi
CRP	C-Reaktif Protein
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
NLR	Nötrofil/Lenfosit Oranı
NCHS	Amerikan Ulusal Sağlık Hizmetleri
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
EKG	Elektrokardiyografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VCAM-1	Vasküler Hücre Yapışma Molekülü
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
MI	Miyokard Enfarktüsü
AMI	Akut Miyokard Enfarktüsü
AHA	Amerikan Kardiyoloji Birliği
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
VF	Ventriküler Fibrilasyon
LGE CMR	Geç Gadolinyum fazında Kardiyak Magnetik Rezonans
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
ACC	Amerikan kalp Cemiyeti
ERC	Avrupa Resüstasyon Konseyi
ACCF	Amerikan Kalp Cemiyeti Vakfı

HRS	Kalp Ritim Cemiyeti
LBBB	Sol Dal Bloğu
RBBB	Sağ Dal Bloğu
PCI	Perkütan Koroner Girişim
mV	Milivolt
MVO2	Miyokardiyal Oksijen Tüketimi
cTn-T	Kardiyak Troponin T
cTn-I	Kardiyak Troponin I
hs-cTn	Yüksek Duyarlıklı Kardiyak Troponin
NPD	Negative Predictive Value
PPD	Positive Predictive Value
EKO	Ekokardiyografi
AF	Atrial Fibrilasyon
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
RA	Radyonüklid Anjiyografi
ERNA	dengeli radyonüklid anjiyografi
FPRNA	İlk geçiş radyonüklid anjiyografi
DTPA	Teknesyum 99m Dietilamin Triamin Pentaasetik Asid
MPS	Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
MACE	Major Advers Kardiyak Olay
DM	Diyabetes Mellitus
HT	Hipertansiton
TIMI	Trombolysis in Myocardial Infarction
UR	Acil Revaskularizasyon
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
ATP	Adenozin Trifosfat
FFR	Fraksiyonel Akım Rezervi
MIDCAP	Minimal İnvazif Koroner Arter Bypass Greftlemesi

IV	İntravenöz
COMMIT	Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction
DAVIT	Danish Verapamil Infarction Trial
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
TRITON-TIMI 38	Trial to Asses Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38
UFH	Anfraksiyone Heparin
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
ADP	Adenozin Difosfat
ESSENCE	Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Göğüs Ağrısı Olan Hastalarda Ayırıcı Tanılar	17
Tablo 2: Belirti ve Bulguların KAH'a Bağlı AKS'yi Gösterme Olasılıkları	18
Tablo 3: USAP ve NSTEMI Hastalarında Kısa Vadeli Ölüm veya Fatal Olmayan MI Riski	20
Tablo 4: ESC ve ERC Kılavuzlarındaki STEMI İçin Tanısal EKG Farklılıkları	22
Tablo 5: HEART Skorlama Sistemi.....	31
Tablo 6: TIMI Risk Skorlaması	33
Tablo 7: GRACE Risk Skorlaması	35
Tablo 8: Yaş Gruplarına Göre MCV Alt Limitleri	38
Tablo 9: Çalışmaya Katılan Tüm Hastaların Demografik Özellikleri, Laboratuvar Parametreleri ve HEART Skorları	49
Tablo 10: Anjiyografi Sonuç Grupları ile Cinsiyet Arasındaki İlişki	51
Tablo 11: Anjiyografi Sonuç Grupları ile Laboratuvar Parametrelerinin İlişkisi	52
Tablo 12: Anjiyografi Sonuç Grupları ile HEART Skoru ve Alt Parametrelerinin İlişkisi.....	57
Tablo 13: Girişim Varlığına Göre Hastaların Demografik Özellikleri, Laboratuvar Değerleri ve HEART skorlaması	59
Tablo 14: HEART Skoru Alt Parametrelerinin Girişim Varlığına Etkisi	62
Tablo 15: Girişim Varlığını Ön Görebilecek HEART Skoru Analizi.....	62
Tablo 16: Normal Koroner Arter Varlığına Göre Hastaların Demografik Özellikleri, Laboratuvar Değerleri ve HEART Skorlaması	63
Tablo 17: HEART Skoru Alt Parametrelerinin Normal Koroner Arter Yokluğuna Etkisi	67
Tablo 18: Normal Koroner Arter Varlığını Ön Görebilecek Delta Troponin (%) ve HEART Skoru Analizi	67

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Ateroskleroz Patogenezi.....	7
Şekil 2: ST Segment Elevasyonunun EKG Örneği ^a	21
Şekil 3: HEART Pathway	32
Şekil 4: USAP/STEMI Hastaları İçin 14 Günlük Ölüm (D), Miyokart Enfarktüsü (MI) ve Acil Revaskülarizasyon (UR) Sonlanımlarının TIMI Risk Skorlarıyla Karşılaştırılması [TIMI 11B Çalışması]	34
Şekil 5: Anjiyografi Sonuç Gruplarına Göre Yaş Ortalaması	51
Şekil 6: Anjiyografi Sonuç Gruplarına Göre Delta Troponin Değerleri	53
Şekil 7: Anjiyografi Sonuç Gruplarına Göre Delta Troponin (%) Değerleri	54
Şekil 8: Laktat ile Anjiyografi Sonuç Grupları İlişkisi.....	55
Şekil 9: CRP ile Anjiyografi Sonuç Grupları İlişkisi	56
Şekil 10: HEART Skoru ile Anjiyografi Sonuç Grupları İlişkisi	57
Şekil 11: HEART Skoru Alt Parametreleri ile Anjiyografi Sonuç Gruplarının İlişkisi	58
Şekil 12: Girişim Varlığına Göre Laktat Değerleri	60
Şekil 13: Girişim Varlığına Göre CRP Değerleri	61
Şekil 14: Girişim Varlığına Göre HEART Skoru – ROC Analizi.....	62
Şekil 15: Normal Koroner Arter Varlığına Göre Yaş.....	63
Şekil 16: Normal Koroner Arter Varlığına Göre Delta Troponin (%)	64
Şekil 17: Normal Koroner Arter Varlığına Göre CRP Değerleri	65
Şekil 18: Normal Koroner Arter Varlığına Göre Laktat Değerleri.....	65
Şekil 19: Normal Koroner Arter Varlığına Göre HEART Skoru ve Alt Parametreleri	66
Şekil 20: Normal Koroner Arter Varlığına Göre Delta Troponin (%) – ROC Analizi	68
Şekil 21: Normal Koroner Arter Varlığına Göre HEART Skoru – ROC Analizi	68

ÖZET

Amaç: Akut koroner sendromlar dünya genelinde en sık ölüm sebebidir. Acil servislerde, akut koroner sendrom tanılı hastaların erken tanı ve tedavisi hayati önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı akut koroner sendromun tanısında en önemli belirteç olan kardiyak troponin değerleri ile hastaların koroner anjiyografi sonuçları arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Materyal ve metod: Çalışmamız 01.01.2020 ve 01.01.2023 tarihleri arasında acil servise başvuran troponin değerleri 99 persentil altında olup akut koroner sendrom tanısı nedeniyle perkütan koroner anjiyografi yapılan 18 yaş ve üstü hastaların dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır.

Bulgular: Çalışmamıza 358 hasta dahil edilmiştir, 46 hastanın koroner anjiyografisinde normal koroner arter saptanmıştır. Delta troponin değerleri $12,56 \pm 38,2$; medyan 2,67 (-42,6-366) olarak bulunmuştur. Delta troponin yüzdelik değişimleri $12,56 \pm 38,24$ olarak hesaplanmış olup anjiyografi sonuç grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. HEART skorunun hikâye parametresindeki her bir birimlik artışın girişim varlığını 3,236 ve koroner arterlerin normal olmamasını da 4,235 kat artırdığı, risk faktörlerindeki her bir birimlik artışın da girişim varlığını 3,031 ve koroner arterlerin normal olmamasını 3,11 kat artırdığı saptanmıştır. HEART skorunun yaş parametresindeki her bir birimlik artışın da koroner arterlerin normal olmama ihtimalini 3,827 kat artırdığı ve normal koroner arterlere sahip hastaların daha genç ve daha düşük HEART skoruna sahip olduğu gösterilmiştir. Normal koroner arter varlığını öngörebilecek HEART skoru $<2,5$ ile %56,52 sensitivite ve %86,54 spesifiteye sahiptir ve NPD %93,10 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Delta troponin değerleri ile koroner anjiyografi sonuçları arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir, ancak HEART skoru, laktat değeri ile koroner anjiyografi sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Delta Troponin, HEART Skoru, Koroner Anjiyografi, Unstabil Anjina

ABSTRACT

Aim: Acute coronary syndromes are the most common cause of death worldwide. In emergency departments, early diagnosis and treatment of patients with a diagnosis of acute coronary syndrome are of vital importance. The aim of this study is to elucidate the relationship between cardiac troponin values, which are the most crucial markers in the diagnosis of acute coronary syndrome, and the results of coronary angiography in patients.

Materials and methods: Our study is a retrospective study that includes patients aged 18 and over, who presented to the emergency department between January 1, 2020, and January 1, 2023, with troponin values below the 99th percentile and underwent percutaneous coronary angiography due to a diagnosis of acute coronary syndrome.

Findings: Our study included 358 patients, and normal coronary arteries were detected in the coronary angiography of 46 patients. Delta troponin values were found to be 12.56 ± 38.2 ; median 2.67 (-42.6-366). The percentage change in delta troponin was calculated as 12.56 ± 38.24 , and no significant difference was observed among the angiography result groups. It was determined that each unit increase in the history parameter of the HEART score increased the presence of intervention by 3.236 times and also increased the likelihood of coronary arteries not being normal by 4.235 times. Each unit increase in risk factors also increased the presence of intervention by 3.031 times and the likelihood of coronary arteries not being normal by 3.11 times. Additionally, each unit increase in the age parameter of the HEART score increased the likelihood of coronary arteries not being normal by 3.827 times, and it was demonstrated that patients with normal coronary arteries were younger and had lower HEART scores. A HEART score of <2.5 , predicting the presence of normal coronary arteries, has a sensitivity of 56.52% and specificity of 86.54%, with a negative predictive value (NPV) of 93.10%.

Results: No significant relationship was observed between delta troponin values and the results of coronary angiography; however, a meaningful association was demonstrated between the HEART score, lactate value, and the results of coronary angiography

Key Words: Delta Troponin, HEART Score, Coronary Angiography, Unstable Angina Pectoris

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Göğüs ağrısı acil servise en sık başvuru nedenlerinden biridir. Akut koroner sendrom (AKS) en sık ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır. Sebebi olarak liderliğini korumaktadır. Amerikan Ulusal Sağlık Hizmetleri (NCHS) tarafından yürütülen bir program olan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'ne (NHANES) göre 20 yaş üzeri yaklaşık 16,5 milyon Amerikan vatandaşı koroner arter hastalığı tanısı almaktadır (1). Bu sebeptir ki acil servise göğüs ağrısı şikayetleri ile başvuran hastalar çok daha detaylı incelenerek akut koroner sendrom tanısı konulmalıdır.

Akut koroner sendromlar her ne kadar acil tanı koymayı ve tedaviyi gerektirse de büyük resme baktığımızda bu gruptaki hastalar kardiyovasküler hastalıklar (KVH) altında kategorize edilmektedir. KVH altında koroner kalp hastalığı (KKH) ve koroner arter hastalığı (KAH) ve bunu alt grubu olarak AKS bulunmaktadır (2). Her ne kadar hekimler KAH ve AKS'yi birbirine benzer terimler olarak hatta KKH yerine de kullansa da bu terimler birbirleriyle karıştırılmamalıdır. AKS terimi KAH'ın bir alt grubu olup KKH da KAH'a bağlı olarak gelişmektedir. Diğer bir yandan da KAH koroner arterlerdeki ateroskleroz olarak ortaya çıkıyor olsa da asemptomatik seyredebilmekte fakat AKS neredeyse her zaman bir semptom ile karşımıza çıkmaktadır (1,2). Yıllar içerisinde kardiyak biyobelirteçlerin hassasiyetinin artırılmasıyla beraber AKS'ye bağlı mortalite oranları Avrupa ülkelerinde azalmasına rağmen; AKS hala 35 yaş üzerindeki her 3 kişiden 1'inin ölümünden sorumludur (3).

Akut koroner sendromlar birçok değişik klinik prezantasyon altında acil servislere başvurmakta ve hala dünya genelinde tek başına en sık ölüm sebebi olmayı sürdürmektedir(1,4). Acil servislere göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran hastalarda başvuru anından itibaren ilk 10 dakikada 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekilmesi önerilmekte ve EKG'deki verilere göre başvuran hastaların ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) olup olmadığı belirlenmelidir. STEMI miyokard enfarktüsü bulguları EKG'de saptanmayan hastalar akut koroner sendrom tanısının dışlanması için belli bir süre gözlem altında kalmalı ve ileri tetkiklerin planlanması önerilmektedir(4).

AKS altında kategorize edilen STEMI, ST segment elevasyonu olmayan MI (NSTEMI) ve unstabil anjina pektoris (USAP) tanımlamaları NSTEMI ile USAP'ın birbirinden ayırt edilemez klinik özellikler sergilemesi ve benzer EKG bulguları (ST-segment depresyonu ve Tdalgası inversiyonu) göstermesi sebebiyle USAP tanımlaması belirsizlik taşımaya başladı ve 2008'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın yeni tanımlamaları ile AKS; STEMI ve NSTEMI olarak 2 başlık altında toplandı (5).

Çalışmamızda troponin Değeri <99 Persentil Altında Olan AKS tanısı alan hastalarının klinik bulgular ile hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık, HEART skoru, serum laktat, c reaktif protein, nötrofil lenfosit oranı, ortalama platelet volümü değerlerinin anjiyografi sonuçları ile kıyaslanması amaçlanmıştır.

Bu nedenle göğüs ağrısı ile başvuran troponin değeri<99 olan hastalara tanıyı koymak, uygun tedavi seçeneklerini sunmak ve prognozlarını belirlemek için skarlama sistemleri ve diğer laboratuvar parametrelerinin troponin değerleri ile birlikte değerlendirilmesi uygun olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GÖĞÜS AĞRISI

2.1.1. Tanımı

Göğüs ağrısı, insanların tıbbi yardım arayışının en yaygın nedenlerinden biridir. "Göğüs ağrısı" terimi, hastalar tarafından kullanılır. Klinisyenler tarafından da ön göğüsteki bir dizi hoş olmayan veya rahatsız edici duygunun arkasında yatan kalp sorunlarına dair endişeleri ifade etmek için kullanılır. Göğüs ağrısı, yeni başlangıçlı veya hastada tekrarlayan semptomlarla karşılaştırıldığında önceki epizotlara göre ağrının örüntü, şiddet veya süre değişikliğini içerdiğinde akut olarak değerlendirilmelidir. Göğüs ağrısı, semptomlar kronik ise ve çaba veya duygusal stres gibi sürekli tetikleyicilerle ilişkilendiriliyorsa stabil olarak değerlendirilmelidir (6).

Klinik uygulamada "göğüs ağrısı" terimi kullanılsa da, hastalar genellikle basınç, sıkışma, sıkma, ağırlık veya yanma gibi duyumları bildirir. Bu bağlamda, daha uygun bir terim "göğüs rahatsızlığı" veya "göğüste huzursuzluk" olabilir, çünkü hastalar "ağrı" tanımını kullanmayabilirler. Ayrıca, omuz, kol, boyun, sırt, üst karın veya çene gibi göğüs dışında bir konumu bildirebilirler. Göğüs ağrısının kişilerde algılanmasını eğitim, duygulanım, kültür, tecrübe, ailevi arka planlarına ve psikolojik faktörler büyük ölçüde etkilemektedir. Göğüs ağrısı, anatomik yerleşimi dikkate alındığında kalp, akciğer ve plevra, büyük damarlar, mediasten ve gastrointestinal sistem gibi birçok yapının etkilenmesine bağlı olarak hastalarda hissedilebilmektedir (7). Kişisel değişikliklere rağmen, miyokart iskemisine bağlı oluşan göğüs ağrısı genellikle karakteristiktir ve tanının merkezindedir. Bu nedenle iskemi ile daha ilişkilendirilen özellikler 'tipik' veya 'atipik' olarak adlandırılır; fakat 'atipik' iskemik olmayan ve kardiyak dışı sebepleri tanımlamak için kullanıldığından kafa karıştırıcı olabilmektedir. Nefes darlığı, bulantı, yayılan huzursuzluk veya uyuşukluk gibi diğer şikayetler de klasik olmayan iskemi belirtileri olabilmekte, ancak miyokardiyal iskemi tanısı alan erkekler ve kadınlar arasında göğüs ağrısı veya göğüs rahatsızlığı hala en baskın semptom olarak bildirilmektedir (8,9). Ağrı eğer keskin, anlık, nefes almayla (plöritik pozisyona bağlı veya konum değiştiren şeklinde tanımlanıyorsa, bu iskemi olasılığının daha düşük olduğunu gösterir (9).

2.1.2. Fizyopatoloji

Ağrılar somatik ve visseral kaynaklıdır. Somatik ağrı dermis ve paryetal plevradan kaynaklamakta olup lokalize edilebilmektedir. Somatik ağrı lifleri deri dermatomlarına karşılık gelen belirli seviyelerde spinal korda spesifik düzeylerde girer. Somatik liflerle iletilen ağrılar bu nedenle kolayca tanımlanır ve yerleri tam olarak lokalize edilebilir. Keskin ve yeri tam olarak tanımlanabilen bir ağrıdır. Visseral ağrı lifleri toraks içerisinde bulunan organlardan (kalp, kan damarları, özofagus ve visseral plevradan) kaynaklanır ve birçok seviyeden aynı spinal torasik dorsal gangliona girerler. Spinal dorsal segmentler üç segment aşağı ve yukarı üst üste bindiği için torasik orjinli bir hastalık çeneden epigastriuma kadar herhangi bir yerde ağrı oluşturabilir ve kolay lokalize edilemez. Visseral göğüs ağrısı hastalar tarafından daha zor tanımlanır, ağrı şiddeti değişkendir bu nedenle göğüste baskı şeklinde yaygın bir ağrı veya yanıcı, sızlayıcı bir ağrı şeklinde de tanımlanabilir. Torasik vissera gibi aynı dorsal kök ganglionuna sinaps yapan somatik afferent lifler ağrının yayılımına neden olur. Üst batında bulunan organlardan kaynaklanan visseral ağrılar da göğüs duvarında, omuz veya sırtta algılanabilir (10).

2.1.3. Epidemiyoloji

Türkiye'deki resmi veriler ve TEKHARF çalışması değerlendirildiğinde 2007/08 tarama örnekleminde yaklaşık 30 milyon kişinin taraması sonucu yaklaşık olarak her 1000 kişiden 105'inin koroner hastası olduğu saptanmaktadır. 1990 yılından beridir değerlendirilen veriler karşılaştırıldığında ise 35 yaş üzeri nüfus, yılda %3,3 artış hızıyla koroner arter hastası olmaktadır (11). Amerikan Ulusal Sağlık Hizmetleri (NCHS) tarafından yürütülen bir program olan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'ne (NHANES) göre 20 yaş üzeri yaklaşık 16,5 milyon Amerikan vatandaşı koroner arter hastalığı tanısı almaktadır (1). Erkeklerde koroner arter hastalığı görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır. Miyokart enfarktüsü görülme sıklığı da Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 20 yaş üzeri popülasyonda %3 olarak saptanmış olup; erkeklerde %3,8 ve kadınlarda %2,3'tür (1,4). Koroner arter hastalığı Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaklaşık her 7 ölümden birini oluşturmaktadır (2).

Akut koroner sendrom tanısı alan hastaların yaklaşık %40'ının acil servise başvurularında klasik koroner arter hastalığı bulgularını tanımlamadıkları ve göğüs

ağrısı şikâyeti ile gözlem altına alındıktan sonra taburcu edilen hastaların %5'inin, takip eden 24 saat içinde akut koroner sendrom tablosu ile tekrar acil servise başvurdıkları dikkate alınmalıdır (11).

Yapılan çalışmalar göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuran hastalarda patolojinin %50-70'inin kas iskelet sistemi kaynaklı, %10 ile 20'sinin gastrointestinal sistem kaynaklı, %10-25'inin AKS kaynaklı olduklarını göstermektedir (12).

Göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastalarda hayatı tehdit edici beş önemli klinik tablo vardır. Bu sebepler şöyle sıralanabilir (10,13):

- Akut Koroner sendrom
- Pulmoner Emboli
- Aort Diseksiyonu
- Tansiyon Pnömotoraks
- Özofagus Perforasyonu

2.2. ATEROSKLEROZ

2.2.1. Tanımı

Ateroskleroz bir inflamatuvar hastalıktır ve özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolünün yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşması aterosklerozunun temel risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle; aterogeneze süreci birçok kişi tarafından büyük ölçüde arter duvarında lipid birikimi olarak kabul edilmiş olsa da durum bundan çok daha fazlasıdır. Hayatın erken evrelerinde yağlı çizgilenmeler olarak başlayıp ilerleyen süreçte aterom plağına dönüşür ve bu süreç kişilerin hayat şartlarına, hastalıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Ateroskleroz, damar endotelini, makrofaj/monositleri, düz kas hücrelerini, sitokinleri ve bazı büyüme faktörlerini içeren kronik inflamatuvar bir süreçtir (14).

Aterosklerotik plaklar, karmaşık yapısı ve plağın kendisini istikrarlı bir şekilde koruyamaması yani instabil hale gelebilmesi yönüyle de tanımlanabilmektedir. İnflamatuvar hücre infiltrasyonunun derecesi, nekrotik hücre çekirdeğinin boyutu, lipid birikimi, kalsifikasyonu ve intraplak kanama ile damar dokusu varlığı sebepleriyle aterosklerozun karmaşıklığı ifade edilebilir. Bu karmaşık yapıdaki plaklar instabil yani

kararsızdır ve yırtılmaya yatkındır. Bu durum da oluşan fibröz başlıktaki yapısal boşluklarla veya yırtıklarla karakterizedir. Yerel mekanik kesme gerilimlerine ek olarak plağın kararsızlığına inflamatuvar bir mekanizma da dahildir. Bir plak bir kez yırtıldığında, açığa çıkan protrombotik aterom çekirdeği, üst üste binen yeni tıkaçıcı bir trombüsün oluşumunu tetikler. Klinik olarak da oluşan bu trombüs, kararsız anjina (unstabil anjina), miyokart infarktüsü veya ani kardiyak ölüm olarak ortaya çıkabilmektedir (15). Öte yandan kararlı yapıdaki aterosklerotik plaklar yavaş büyüme eğilimi gösterir ve büyük olabilmekle beraber genellikle daha az karmaşık yapıdadırlar. Hitolojik olarak iyi gelişmiş ve homojen yapıdaki fibröz başlıklara sahiptirler. Ayrıca, plağın yavaş büyüme göstermesi kollateral dolaşım gelişmesine izin verir, bu da arteriyel beslenmenin korunmasını sağlar. Sonuç olarak da kararlı plakların yırtılma olasılığı daha düşüktür ve tıkanıklıkları daha az tehdit edicidir (14,15).

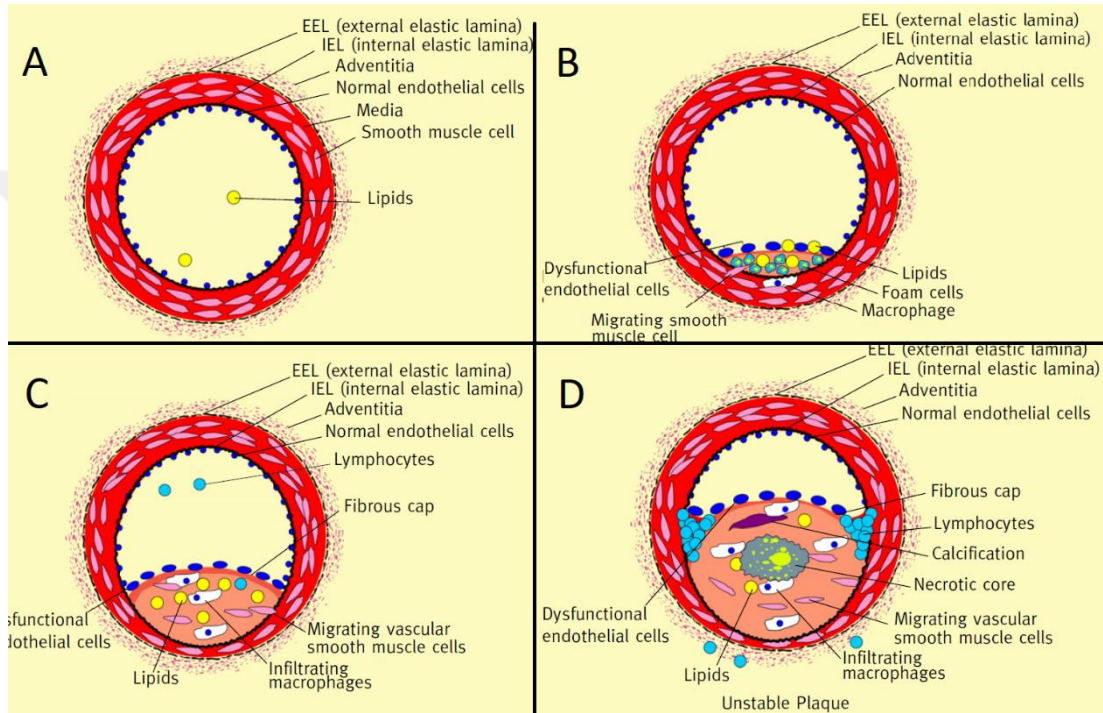
2.2.2. Fizyopatoloji

Ateroskleroz lezyonları temel olarak büyük ve orta büyüklükteki elastik ve kaslı arterlerde meydana gelir ve kalp, beyin veya ekstremitelerin iskemisine neden olarak enfarktüs ile sonuçlanabilir (16). ‘Yağlı çizgilenmeler’ olarak adlandırılan ve aterosklerozun en erken bulgusu olan bu lezyonlar genç çocuklarda ve bebeklerde görülebilen ve monosit kökenli makrofaj ve T lenfositlerinden oluşan saf bir inflamatuvar lezyondur (16,17).

Günümüzde ateroskleroz paradigması, inflamatuvar bir hastalığı anlamayı yansıtmaktadır. Başlangıçtaki tetikleyici olay endotel disfonksiyonudur ve zaman içerisinde makrofaj infiltrasyona ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar. Dolaşan düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) lezyonda tuzaklanır ve oksitlenir. Diz kas hücreleri vasküler mediadan lezyona göç eder ve kolajen zengini bir matriks geride bırakır; bu durum da fibröz bir plak oluşturur. Sırasıyla bakıldığında [1] endotel hasarı, [2] lipid birikimi, [3] inflamasyon, [4] düz kas hücre göçü, [5] matriks metabolizması ve [6] kalsifikasyon meydana gelmektedir (15).

Endotel disfonksiyonu, dolaşımdaki lipitlerin ve monositlerin internalizasyonunu kolaylaştırarak yavaş ilerlemeyi temsil eder, sonuç olarak köpük hücresi oluşumu ve mitojenik ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açar (18). Monositlerin/makrofajların plaklara sürekli infiltrasyonu, kısmen endotel adezyon

molekülleri (örneğin, VCAM-1), monosit kemotaktik protein-1, monosit koloni uyarıcı faktör ve lenfositler için interleukin-2 gibi faktörlere bağlıdır. Makrofajlar sonunda apoptotik ölüm geçirebilir, bu durum fazla miktarda lipoprotein birikimine karşı damar duvarını koruma stratejisi olarak görünmektedir (19). Hızlı plak oluşumu ise trombüs aracılı oluşmaktadır. Plâğin rüptüre olması, sonrasında gelişen tromboz ve fibröz trombüs organizasyonunun aterosklerozun asemptomatik ve stabil anjinası olan hastalarda ilerlemesindeki en önemli faktörler olduğu gösterilmektedir (16,19).



Şekil 1: Ateroskleroz Patogenezi (15)

2.2.3. Epidemiyoloji

Kalp hastalıkları (çoğunlukla koroner arterlerin aterosklerotik hastalıklarına bağlı) ve inme, dünyada ölümlerin iki en önde gelen nedenidir (20), Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kalp hastalıkları birinci ölüm nedeni iken inme beşinci sıradadır (8,21). 2015 yılında Kalp ve damar hastalıklarından kaynaklanan ölümler toplam ölümlerin %31'ini temsil ederek 17 milyonun üzerinde insan hayatını kaybetmiştir. Bunların yaklaşık 7,4 milyonu koroner arter hastalığına ve 6,7 milyonu inmeye bağlanmıştır (20). Yıllar içerisinde ateroskleroza bağlı gelişen hastalıkların ölümlerin en sık sebepleri olması nedeniyle, en başta ateroskleroz gelişimini ve hastalık oluşumunu azaltmak için birçok çalışma başlatılmış ve özellikle gelişmiş ülkelerdeki

oranların dramatik olarak azaltılması sağlanmıştır. Örneğin yüksek gelirli bir ülke olan İngiltere’ki gibi 35-69 yaş aralığındaki erkeklerde kalp ve damar sistemi hastalıklarına bağlı ölüm oranı 1950 yıllarında %22 iken 2010 yıllarında bu oran %6’ya düşürülmüştür. Ancak, yine 2010 Küresel Hastalık Yüğü çalışması sonuçlarına bakıldığında İngiltere’deki bu dramatik düşünün diğer gelişmiş Avrupa ülkelerinde de tutarlılık göstermesine rağmen düşük ve orta gelirli ülkelerde aynı tutarlılıkla gerçekleşmediği gösterilmiştir (22,23). İnmeyle ilgili ölümler azalması rağmen, kalp hastalıklarına bağlı ölümler tutarlı bir şekilde düşmemiş ve özellikle Doğu Avrupa ve Asya’da bazı ülkelerde ölüm oranlarının arttığı bildirilmiştir. (20,22).

Yaşam tarzı değişiklikleri ve plazma kolesterol düzeyini düşürmek için geliştirilen farmakolojik ajanlara rağmen hala Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve birçok ülkede ateroskleroza bağlı kalp hastalıkları ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir (16,18,19). 2016 yılında, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), özellikle gelişmekte olan ülkelerde tütün kullanımını ve diyetle tuz alımını azaltmak ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde KVH yönetimini güçlendirmek dahil olmak üzere risk faktörlerini azaltmak için nüfus düzeyinde müdahaleleri teşvik ederek KVH önleme ve kontrolüne yönelik çabaları artırmak yeni girişimlerde bulunmuştur. 2025 yılına kadar küresel KVH tehdidini azaltmak için yeni bir girişim olan Global Hearts’ı başlattı (24).

2.3. KORONER ARTER HASTALIĞI

2.3.1. Akut Koroner Sendromlar

19. yüzyılın sonlarında ölüm sonrası yapılan otopsiler, koroner arterlerin trombüslere bağlı tıkanıklıklığı ile miyokart enfarktüsü arasında (MI) olası bir ilişkiyi göstermiştir (25). Ancak 20. yüzyılın başlarına kadar koroner arterlerdeki trombüs oluşumu ve bunun yarattığı klinik tabloyu tanımlayan bir klinik tanımlama yoktu (25,26). Bütün bu önemli gözlemlere rağmen MI tanısı konan hastaların otopsileri sonucunda %31’inde koroner arterlerinde trombüs bulunmadığının gösterilmesi genel bir tanımlamanın yapılmasının gecikmesinin en önemli sebebini oluşturmaktadır. Yıllar boyunca MI için çeşitli tanımlamalar kullanılması sebebiyle ortaya evrensel bir MI tanımı ihtiyacı doğdu ve ilk kez 1950-70 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü

(WHO) çalışma grupları tarafından MI'nın özellikle elektrokardiyografik (EKG) tabanlı bir tanımı, epidemiyolojik kullanım için oluşturulduğunda bu evrensel tanımlama ilk kez hayatımıza girdi (25–27). MI tanımı için temelde kardiyak semptomlar, EKG değişiklikleri ve kardiyak biyobelirteçlerdeki değişiklikler dikkate alınmaktadır. Orijinal tanım zaman içerisinde minör değişikliklerle beraber hala hayatımızdaki yerini korumaktadır.

2.3.1.1. Tanımı

Akut Koroner Sendrom (AKS), genellikle koroner arter duvarının iç yüzeyinde yavaş ilerleyen aterom birikiminin ardından aniden arter duvarının iç yüzeyindeki ani bozulma sonucu meydana gelir. Bu durum arter içindeki pıhtılaşmaya yani koroner tromboza neden olur ve oksijen açısından zengin kanın kalp kasına yani miyokarda akışını keser. Başlangıçta bu durum potansiyel olarak geri döndürülebilir bir iskemiye yol açar ve daha sonra yeterli kan akışı geri getirilemez ise enfarktüse dönüşüp kalp kası yani miyokard hasarına yol açar (28). Bu sebeple de AKS tanımlaması akut miyokard hasarını, iskemisini veya enfarktüsünü tanısı konulan veya bu tanıdan şüphelenilen klinik durumları tanımlamak için kullanılmaktadır.

AKS tanımlaması temel olarak EKG değişiklikleri üzerine kurgulanmış olup ST-segment elevasyonu olan MI (STEMI) veya ST-segment elevasyonu olmayan MI (NSTEMI) olarak gruplandırılmış ve NSTEMI grubu da kendi içerisinde ST-segment elevasyonu olmayan MI (NSTEMI) ve unstabil (kararsız, stabil olmayan) anjina pectoris (USAP) olarak gruplandırılmıştır (27–29).

Akut miyokard enfarktüsü (AMI) için evrensel tanımlama 2018'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Amerikan Kardiyoloji Birliği (AHA) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) tarafından yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre; kardiyak biyobelirteçlerde (tercihen yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin) en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

- Miyokardiyal iskemi semptomları
- Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri
- EKG'de patolojik Q oluşumu

- Canlı miyokard hasarının veya iskemik etiyoloji ile uyumlu olarak yeni bölgesel duvar hareket anormalliğinin görüntüleme kanıtı
- Anjiyografi veya otopsi esnasında saptanan koroner trombüs

STEMI, NSTEMI ve USAP başlıkları altınsa sınıflandırılan hastalar AKS altında toplanır ve bu kategorilere ek olarak patolojik, klinik ve prognostik farklılıklara dayalı olarak miyokard enfarktüsü (MI) çeşitli tiplere ayrılmakta ve tedavi seçenekleri bu tiplendirmelere göre değişmektedir. Bu bağlamda MI 5 ana gruba ayrılmıştır.

1. TİP 1 MI

Aterosklerotik koroner arter hastalığı kaynaklı olan ve genellikle aterosklerotik plağın yırtılması (rüptür veya erozyon sebebiyle) nedeniyle tetiklenen miyokard enfarktüsü, Tip 1 MI olarak adlandırılmaktadır. Plakta ateroskleroz ve trombüs yükü farklılık gösterirken, dinamik trombotik bileşenler distal koroner embolizasyona yol açarak miyokard nekrozuyla sonuçlanabilir. Plak yırtılması sadece intraluminal trombozda değil aynı zamanda yırtılmış plak yüzeyi üzerinden plak içine kanama olarak da komplike hale gelebilir.

Tip 1 MI için tanı kriterleri:

En az bir ölçümün üst referans değerinin 99. persantil üzerinde olduğu ve en az bir tane aşağı ve/veya yukarı yönde artan kardiyak troponin değerinin tespiti ve aşağıdakilerden en az birinin tespit edilmesi:

- Akut miyokard iskemisinin belirtileri
- Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri
- EKG’de patolojik Q oluşumu
- Canlı miyokard hasarının veya iskemik etiyoloji ile uyumlu olarak yeni bölgesel duvar hareket anormalliğinin görüntüleme kanıtı
- Anjiyografi veya otopsi esnasında saptanan koroner trombüs^a

^a Ölüm sonrası enfarktüs geçiren miyokardı besleyen arterde aterotrombüsün gösterilmesi veya makroskopik olarak büyük, sınırlı bir nekroz alanının

intramiyokardiyal kanama ile birlikte olması veya olmaksızın mevcut olması; kardiyak troponin değerlerine bakılmaksızın Tip 1 MI kriterlerini karşılar.

2. TİP 2 MI

Oksijen arzı ile talebi arasındaki uyumsuzluk bağlamında iskemik miyokard hasarına yol açan patofizyolojik mekanizma, tip 2 MI olarak adlandırılmaktadır. Tanım gereği aterotrombotik plak rüptürü tip 2 MI'nın bir özelliği değildir. Bilinen veya varsayılan stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda, akut bir stresör (akut kanama sebebiyle ani düşen hemoglobinin veya klinik olarak miyokard iskemisinin belirtileri olan taşiaritmiler) tip 2 MI'ya ve miyokard hasarına neden olmaktadır. Bu etkiler, stresörün artmış miyokardiyal oksijen talebini karşılayacak yetersiz kan akışından kaynaklanmaktadır. İskemik eşikler stresörün büyüklüğüne, kardiyak olmayan komorbiditelerin varlığına ve temel temel koroner arter hastalığı (KAH) ve kardiyak yapısal anomalilerin yaygınlığına göre büyük ölçüde değişebilir. Koroner ateroskleroz anjiyografi yapılan tip 2 MI hastalarında sık rastlanan bir durumdur ve KAH'ı olan tip 2 MI hastalarının prognozu daha kötü seyretmektedir.

Tip 2 MI için tanı kriterleri:

En az bir ölçümü üst referans değerinin 99. persantil üzerinde olan değerlerde artış ve/veya azalış saptanan ve aşağıdakilerden en az birini karşılayan, miyokardiyal oksijen arzı ve talebi arasında akut koroner aterotromboz ilgili olmayan bir dengesizliğin kanıtının olması:

- Akut miyokard iskemisinin belirtileri
- Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri
- EKG'de patolojik Q oluşumu
- Canlı miyokard hasarının veya iskemik etiyoloji ile uyumlu olarak yeni bölgesel duvar hareket anormalliğinin görüntüleme kanıtı

3. TİP 3 MI

Kardiyak biyobelirteçlerin kanda tespit edilmesi MI tanısının konulmasında en önemli faktörlerden biridir. Bununla birlikte, hastalar tipik MI bulguları gösterebilir

ve bunlar arasında yeni gelişen iskemik EKG bulguları ve ventriküler fibrilasyon (VF) yer alabilir. Bu hastalar kardiyak biyobelirteçlerin düzey tespitinin belirlenmesi için kan alınmadan önce veya hasta semptomlarının başlamasından hemen sonra biyobelirteç düzeylerinin yükselmesi gerçekleşmeden hayatını kaybedebilir. Miyokard iskemisi şüphesi yüksek olan ve kardiyak biyobelirteçlerin düzeyinin ölçülmediği durumlarda hastalar Tip 3 MI tanısı almaktadır.

Tip 3 MI için tanı kriterleri:

Kalp ölümü gerçekleşen hastalar içerisinde MI'nın belirtilerini gösteren ve muhtemel yani iskemik EKG değişiklikleri olan veya ventriküler fibrilasyon saptanan ancak kardiyak biyobelirteç örnekleri alınmadan veya alındıktan sonra düzeyi henüz tespit edilmeden veya MI olduğu otopsi ile kesinleştirilmeden önce hayatını kaybeden hastalardır.

4. TİP 4 MI

a. Tip 4a MI

Tek başına işlem sonrası kardiyak troponin değerlerindeki artış işlemsel miyokardiyal yaralanmanın teşhisini koymak için yeterli olsa da Tip 4a MI tanısı için tek başına yeterli değildir. Tip 4a MI için normal bazal değerlere sahip hastalarda kardiyak troponin değerlerinin üst referans 99. persentil değerinin beş katından yüksek olması gerekmekte veya işlem öncesinde yükselmiş olan kardiyak troponin değerlerine sahip hastalarda (%20'den az değişimle) işlem sonrası mutlak kardiyak troponin değerlerinin %20 artışla üst referans 99. persentil değerinin beş kat üzerinde bir mutlak değere yükselmesidir. Kardiyak troponin değerlerine bakılmaksızın işlem sonrası yeni patolojik Q dalgalarının gelişmesi veya ilgili arterdeki işlemle ilişkili trombozun otopside gösterilmesi de diğer tanı kriterlerindendir.

b. Tip 4b MI

İşlem ilişkili olan bir diğer MI tipi Tip 4b MI'dır. Tip 1 MI için kullanılan tanı kriterlerini kullanarak anjiyografi veya otopsi ile belgelenmiş olan stent trombozu olarak ilişkilendirilir. Stent trombozunun işlemin zamanına göre ne zaman meydana geldiğinin belirtilmesi önemlidir. Zamana göre aşağıdaki kategorilere ayrılmaktadır:

- Akut 0-24 saat
- Subakut 24 saat – 30 gün
- Geç 30 gün – 1 yıl
- Çok geç 1 yıldan daha uzun

c. Tip 4c MI

Anjiyografi sırasında stent içi restenoz veya balon ajiyoplastisini takiben enfarkt bölgesinde restenoz olmasına bağlı gelişen MI'larda başka suçlu bir lezyon olmaması veya trombüsün tespit edilememesi durumunda tek anjiyografik açıklamanın olduğu MI tipidir. Bu işlem ilişkili MI türü Tip 4c MI olarak adlandırılır. Bölgesel veya yaygın restenoz veya artan ve/veya azalan kardiyak troponin değerleri ile ilişkili karmaşık bir lezyonu içerir. Bu tanılamada, Tip 1 MI için kullanılan aynı kriterler uygulanır.

5. TİP 5 MI

Koroner Arter Bypass Graft (CABG) ameliyatı esnasında birçok faktör miyokard hasarına yol açabilir. Bu sebeple de CABG operasyonları sonrasında kardiyak troponinlerde artış beklenmesi normal kabul edilmelidir. CABG operasyonları sonrası yapılan Geç Gadolinyum fazında Kardiyak Magnetik Rezonans (LGE CMR) görüntülemeleri sonucunda hastaların %32-44'ünde miyokardiyal hasar tespit edilmiş olup bu durum ameliyatın süresi, hastanın pompaya bağlı kalması veya kalmaması duruma göre saptanan ortalama değerdir. Bu MI alt tipini tanımlamak için kriterleri belirleyen yeni bilimsel kanıtların eksikliği nedeniyle ilk 48 saat içerisinde CABG öncesi normal baz değerine sahip hastaların 99. persentil üst sınırının 10 katı üzerinde bir kardiyak troponin değerine sahip olması Tip 5 MI için tanı koydurucudur. Tip 4 MI alt tiplerinde eşik değer normal üst sınırın beş katı iken CABG sonrası oluşan Tip 5 MI'da bu eşik değer belirlenmesinde on katının kullanılması nihayetinde CABG işlemi esnasında miyokarda verilen hasarın koroner anjiyoplasti esnasında verilen hasardan daha fazla olmasına bağlanmaktadır. Ek olarak unutulmamalıdır ki ST-segmen deviyasyonu veya T dalga değişiklikleri CABG operasyonu sırasında epikrdiyal hasara bağlı sık görülen durumlardır, bu sebeple iskemik EKG değişikliği konusunda bu değişimler dikkate alınmamalıdır. Bunun yanısıra ST-segment

elevasyonu ve diğer iskemik EKG değişiklikleri iskemik patoloji düşünülen hastalarda daha güvenilir bulgulardır.

Tip 5 MI için tanı kriterleri:

CABG ilişkili MI, normal baz değerine sahip hastalarda kardiyak troponin değerinin 99. persentil üst referans değerinin 10 katından büyük değerlere ulaşması olarak tanımlandırılabilir. İşlem öncesi referans üst sınırından daha yüksek değerlere sahip ve kardiyak troponin değerleri işlem öncesi artış göstermeyen (%20'den az değişimle) veya azalan hastaların kardiyak troponin değerlerinin %20'den fazla artması ve bu artan değer 99. persentil üst referans değerinin 10 katının üzerinde olması ile aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması:

- Yeni gelişen patolojik Q dalgası^a
- Anjiyografik olarak belgelenmiş, yeni bir greft tıkanıklığının olması veya greft uygulanmayan yeni bir koroner arter tıkanıklığı
- Canlı miyokard hasarının veya iskemik etiyoloji ile uyumlu olarak yeni bölgesel duvar hareket anormalliğinin görüntüleme kanıtı

^a Eğer kardiyak troponin değerleri yükselmiş ve artıyorsa fakat 99. persentil üst referans değerinin 10 katından düşük ise o zaman oluşan bu yeni patolojik Q dalgası Tip 5 MI için tanı kriterlerini karşılar

2.3.1.2. Patofizyoloji

Miyokard enfarktüsü patolojik olarak uzun süreli iskemi nedeniyle miyokard hücre ölümü olarak tanımlanır. Azalmış hücresel glikojen, gevşemiş miyofibriller ve sarkolemmal bozulma, ilk yapısal değişikliklerdir ve iskeminin başlangıcından 10-15 dakika sonra görülebilir (30). Mitokondriyal anormallikler koroner oklüzyonun başlangıcından 10 dakika sonra elektron mikroskopisi ile gözlemlenebilir ve ilerleyicidir (31,32). İnsanlarda miyosit nekrozu, ölüm sonrası muayene ile saatler alabilir; bu, hayvan modelleriyle karşılaştırıldığında indüklenmiş miyokard iskemisinin başlamasından 10 dakika sonra miyosit ölümü ilişkili apoptoz nedeniyle miyokard hücre ölümünün biyokimyasal kanıtlarının tespit edilebildiği hayvan modellerinden farklıdır. Deneysel olarak, nekroz subendokardiyumdan subepikardiyuma birkaç saatte ilerler. Zaman çizgisi, artmış kollateral akım, miyokard

oksijen tüketiminin azalması ve kalbin aralıklı oklüzyon/reperfüzyonu tarafından uzatılabilir. Uygun olduğunda, reperfüzyon tedavisinin zamanında uygulanması miyokardın iskemik hasarını azaltabilir (30). Referfüze edilmiş miyokard enfarktüsünün tipik özellikleri, kontraksiyon bantları, karyoliz, mitokondriyal şişme ve bozulma ile kardiyomiyositlerde membran bozulmasını içerir (30). Bu özelliklere mikrovasküler tahribat, interstisyel kanama ve inflamasyon eşlik eder. Deneysel çalışmalar enfarktüs alanının; hipoperfüze miyokard enfarkt alanı, miyokardial iskeminin süresi, kollateralden gelen redizüel akım miktarı, iskemi boyunca dokudaki sıcaklık ve dokunun hemodinamik durumuna göre belirlendiğini ortaya koymaktadır (30,31). Bunların içinden de en ayırt edici hemodinamik özellik kalbin ihtiyacını ve ve koroner akımı belirleyen kalp hızıdır.

2.3.1.3. Epidemiyoloji

İskemik kalp hastalığı dünya genelinde ölümlerin en sık sebebidir. Amerikan Ulusal Sağlık Hizmetleri (NCHS) tarafından yürütülen bir program olan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'ne (NHANES) göre 20 yaş üzeri yaklaşık 16,5 milyon Amerikan vatandaşı koroner arter hastalığı tanısı almaktadır (1). Koroner arter hastalığının (KAH) görülme sıklığı tüm yaş gruplarına bakıldığında erkeklerde kadınlara göre daha fazladır (33). İngiliz kalp Vakfı'na göre dünya genelinde her 13 kişiden 1'i kalp ve dolaşım sistemi hastasıdır. 1990'da dünya genelinde 285 milyon olan kalp ve dolaşım sistemi hastalarının sayısı 2000'de 350 milyona ve ardından 201'da 430 milyona kadar artmıştır (34). 2014'te ülkemizde Sağlık Bakanlığı'na hazırlanan Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı'na göre 2014 TÜİK istatistiklerin göz önüne alındığında Türkiye'de ölüme sebep olan ilk altı hastalık grubu sırasıyla; %40,4 dolaşım sistemi hastalıkları, %20,7 iyi veya kötü huylu tümörler, %10,7 solunum sistemi hastalıkları, %5,1 endokrin-beslenme ve metabolizma hastalıkları, %4,3 dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler, +4,4 sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları olarak gruplanmıştır (35). Buradan da anlaşılacağı üzere dolaşım sistemi hastalıkları da ülkemizde en sık ölüm sebebini oluşturmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) ölüm verileri toplam ölümlerin içinde kalp hastalıklarının payının gittikçe artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Kalp hastalıkları 1989'da yüzde 40, 1993'te yüzde 45 ,2009'da yüzde 40 (36) ve

2013'te yüzde 39,6 (37), 2014 yılında yüzde 40,4 ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır (35,37). Dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin yüzde 39,6'sı iskemik kalp hastalığı, yüzde 24,7'si serebrovasküler hastalık, yüzde 18,8'i diğer kalp hastalığı ve yüzde 11,6'sı hipertansif hastalıklardan kaynaklanmıştır (38). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yürüttüğü Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Çalışması'na göre erkeklerin %6,4'ünde, kadınların ise %9,8'inde üykü veya Rose anketine göre tanımlanan anjina pectoris saptanmıştır (37). Yine aynı çalışmada 15 yaş üstü nüfusta Koroner Kalp Hastalığı sıklığı erkeklerde yüzde 4, kadınlarda yüzde 2'dir. Koroner Kalp Hastalığı sıklığı erkeklerde yaşla birlikte artarak 75 yaş üstü grupta yüzde 20'ye yaklaşmaktadır. Koroner Kalp Hastalığı sıklığı 20 yaş üzeri grupta erkeklerde yüzde 5,0, kadınlarda yüzde 2,6, 30 yaş üzeri grupta ise erkeklerde yüzde 6,1, kadınlarda yüzde 3,3'tür (35,37).

Koroner arter hastalıklarının da içinde bulunduğu kalp ve damar hastalıkları genel başlığı ölümün dünya genelindeki en sık sebebi olması sebebiyle birçok dernek tarafından bu hastalık grubuna yönelik risk faktörlerinin belirlenmesi, tedavi planlarının oluşturulması ve bu oluşturulan tedavi planlarına hastaların uyumunun analiz edilebilmesi için Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) akronim ismiyle kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda yaşam tarzı ve risk faktörü modifikasyonu ve ilaç tedavilerinin etkilerini araştırmak amacıyla üç çalışma gerçekleştirmiştir. Dokuz ülkenin (Çek Cumhuriyeti, Finlandiya, Fransa, Almanya, Macaristan, İtalya, Hollanda, Slovenya ve İspanya) dahil edildiği EUROASPIRE I 1995-96 yıllarında; EUROASPIRE II (bu ülkelere ek olarak Belçika, Yunanistan, İrlanda, Polonya, İsveç ve İngiltere) 1999-2000 yıllarında ve EUROASPIRE III Türkiye'nin de dahil edildiği 22 ülkede (İsveç hariç, Bulgaristan, Hırvatistan, Kıbrıs, Litvanya, Letonya, Romanya, Rusya ve Türkiye) 2006-7 yıllarında yapıldı. EUROASPIRE III çalışması ile daha önce yapılan EUROASPIRE I ve II'deki veriler de kıyaslandığında 22 Avrupa ülkesinden 76 merkezden toplam 13935 medikal kaydın gözden geçirilmesi ve 8966 hasta ile görüşmenin yapılmasının ardından koroner kalp hastalığı olan hastaların çoğunda kardiyovasküler korunmada hedeflenen yaşam tarzı değişikliklerine, risk faktör modifikasyonuna ve ilaç tedavilerine ulaşamadığı

saptanmıştır (39,40). Yine aynı çalışmada risk faktörlerinin sıklığında ve kalbi koruyucu ilaç kullanımları arasında ülkeler arasında belirgin farklar olduğu saptanmıştır (39). Ülkemizdeki hasta popülasyonu Avrupa ile kıyaslandığında en önemli farklardan birinin miyokart enfarktüsü genç hastaların daha fazla olması dikkati çekmektedir (40).

2.3.1.4. Klinik Belirtileri

Acil servislere göğüs ağrısı ve AKS düşündüren diğer şikayetlerle başvuran hastalara öncelikli triyaj yapılması ve önem verilmesi gerekmektedir. Hızlı bir değerlendirme ve tedavi süreci hastanelerin kendi özel göğüs ağrısı yaklaşım protokollerine göre hastalar sağlanmalıdır. ABD’de her yıl ortalama 6-7 milyon insan göğüs ağrısı şikayetiyle acil servislere başvurmakta ve bu hastaların yaklaşık %20-25’i değerlendirmelerin sonucunda USAP ve MI tanısı almaktadır. Göğüs ağrılı hastaların ayırıcı tanılarını Tablo 1’de bulabilirsiniz.

Tablo 1: Göğüs Ağrısı Olan Hastalarda Ayırıcı Tanılar (7)

İskemik Olmayan Kardiyovasküler Sebepler	Göğüs Duvarı-Muskoskeletal Sebepler	Pulmoner Sebepler	Gastrointestinal Sebepler	Psikiyatrik Sebepler
Aort Diseksiyonu	Servikal Disk Hastalıkları	Pnömoni	Kolesistit	Depresyon
Miyokardit	Kostakondrit	Pulmoner Emboli	Peptik Ülser Hastalıkları	Anksiyete Bozukluğu / Panik Atak
Perikardit	Herpes Zoster	Tansiyon Pnömotoraks	Gastroözofageal Reflü Hastalığı	Somatizasyon ve Psikojenik Ağrı Bozukluğu
Hipertrofik Kardiyomiyopati	Nöropatik Ağrı	Plörezi	Özofageal Spasm	
Stres Kardiyomiyopati	Kot Fraktürü		Boerhaave Sendromu	
			Pankreatit	

Amerikan kalp Derneği'nin (ACC) ve Amerikan kardiyoloji Birliği'nin (AHA) kılavuzlarına göre göğüs rahatsızlığı veya diğer AKS düşündürten semptomları olan hastaların değerlendirilmesinin ilk adımı, semptomların ve bulguların tıkanıklık sebebiyle AKS'yi temsil etme olasılığını belirlemektir (Tablo 2). İkinci adım, AKS'nin orta veya yüksek olasılığa sahip hastalar için olumsuz klinik sonuç riskini belirlemektir (yani risk sınıflandırması; Tablo 3) (41). Erken risk değerlendirmesi, ilk bulguların tıbbi geçmiş ve fiziksel muayene sonuçları ile EKG ve kardiyak biyobelirteç ölçümlerine dayanır.

Tablo 2: Belirti ve Bulguların KAH'a Bağlı AKS'yi Gösterme Olasılıkları (7)

	Yüksek olasılık	Orta Derece Olasılık	Düşük Olasılık
Özellikler	Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı:	Yüksek olasılık özelliklerinin yokluğu ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı:	Yüksek veya Orta Derece olasılık özelliklerinin yokluğu ancak şunlar olabilir:
Hikâye	Önceden belgelenmiş anjina semptomlarına benzer göğüs ve sol kol ağrısı veya rahatsızlığı MI da dahil, AKS öyküsünün olması	Ana şikâyet olarak göğüs ve sol kolda ağrı veya rahatsızlık hissi ≥70 yaş olması Erkek Cinsiyet Diyabet öyküsünün olması	Orta derece özelliklerin yokluğu ve olası iskemik semptomların varlığı Yakın zamanda kokain kullanım öyküsü
Muayene	Mitral yetmezlik üfürümü Hipotansiyon Diaforez Pulmoner Ödem veya Baziler Raller	Ekstrakardiyak damar hastalığı	Palpasyonla olan göğüs rahatsızlığı
EKG	Yeni veya yeni olduğu düşünülen geçici ST'segment deviasyonu (≥ 1 mm) veya birçok prekordiyal derivasyonda T dalga inversiyonu	Sabit Q dalgaları ST'segment depresyonu 0,5-1,0 mm veya T dalga inversiyonu ≥ 1,0 mm	R dalgasının dominant olduğu ledlerde T dalga düzleşmesi veya inversiyonu ≤ 1,0 mm Normal EKG trasesi
Kardiyak Belirteçler	Artmış kardiyak TnI, TnT veya CK-MB seviyeleri	Normal	Normal

Dikkatli ve odaklanmış bir anamnez almak ve aynı şekilde fizik muayene yapmak, hem hastanın bizlere bahsettiği şikayetlerin AKS olma olasılığını değerlendirmek hem de olumsuz bir sonucun riskini belirlemek için önemlidir. Hastalar genellikle stabil (kararlı) anjinayı aktivite veya duygusal stres ile kötüleşen ve dinlenme, nitrogliserin veya her ikisiyle rahatlayan derin, iyi lokalize edilmemiş göğüs veya kol rahatsızlığı olarak tanımlar. Unstabil (kararsız) anjina (USAP) ile ilişkilendirilen rahatsızlık daha şiddetlidir, dinlenirken de ortaya çıkabilir ve genellikle saf ağrı olarak tanımlanır (7). Genellikle sternum bölgesinde (bazen epigastrik bölgede) bulunan bu ağrı veya baskı genellikle boyun, çene, sol omuz ve sol kola yayılabilir. Bazı hastalar göğüs rahatsızlığından başka şikayetlerle de gelebilirler ve bu tarz yakınmalara “anjina eşdeğeri” denir ve bunlar arasında; nefes darlığı (en yaygın olanı), bulantı ve kusma, terleme veya açıklanamayan yorgunluk hissi bulunur (42). Bütün bu tipik sunumların yanı sıra atipik sunumlar kadınlar ve yaşlı bireyler arasında daha yaygındır. Nadiren, senkop da AKS’nin geliş sebeplerinden olabilir. Keskin, saplayıcı veya plevral ağrı, palpasyonla veya hareketle tekrarlanabilir veya bir parmağın ucuyla lokalize edilebilir ağrı genellikle iskemik değildir. Acil servislerde sublingual nitrogliserin uygulanması ile çözülen göğüs ağrısı AKS’yi öngörmemektedir (7). Koroner arter hastalığına bağlı iskemi tanımlamada önemli 5 tarihsel faktör, önem sırasına göre sıralandığında, anjinal semptomların niteliği, koroner arter hastalığı öyküsü, erkek cinsiyet, yaşlılık, mevcut geleneksel risk faktörlerinin sayısıdır (43,44). Geleneksel kardiyak risk faktörleri (örneğin, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içme, diyabet ve aile öyküsüne sahip olma) aslında akut iskemi olasılığını zayıf öngörücüler olarak bulunmuştur (45), ancak varlıkları tanı koyulmuş AKS hastaları için kötü sonlanımla ilişkilidir (7).

Tablo 3: USAP ve NSTEMI Hastalarında Kısa Vadeli Ölüm veya Fatal Olmayan MI Riski (7)

	Yüksek Risk	Orta Risk	Düşük Risk
Özellikler	<i>Aşağıdakilerden en az 1'inin varlığı:</i>	<i>Yüksek risk özelliklerinin yokluğu ve aşağıdakilerden en az 1'inin varlığı:</i>	<i>Yüksek veya Orta risk özelliklerinin yokluğu ve aşağıdakilerden herhangi biri olabilir:</i>
Hikâye	Son 48 saatte iskemik semptomların hızlanması	MI, periferik veya serebrovasküler hastalık veya CABG öyküsü; önceden aspirin kullanım öyküsü	
Ağrının Karakteri	Uzun süreli devam eden (>20 dakika) istirahat ağrısı	Uzun süreli (>20 dakika) istirahat ağrısının olması ve şu an geçmesi İstirahat ağrısı ve nitrogliserin veya dinlenme ile geçmesi Geceleri gelen ağrı Son 2 hafta içinde yeni başlayan veya ilerleyen, uzun süreli (>20 dakika) istirahat ağrısı olmayan ancak AKS olasılığı orta veya yüksek olan CCS ^a Sınıf III veya IV anjina ^b	Artmış anjina şiddeti, sıklığı ve süresi Daha düşük eşikte tetiklenen anjina Son 2 hafta hafta ile 2 ay arasında yeni başlayan anjina
Fizik Muayene	Pulmoner ödem Yeni veya kötüleşen Mitral Yetmezlik üfürümü Hipotansiyon Bradikardi Taşikardi Yaş ≥ 75	Yaş ≥ 70	
EKG	İstirahat haline ağrı ile birlikte geçici ST-segment değişiklikleri > 0,5 mm Yeni gelişen veya yeni olduğu düşünülen dal bloğu Ventriküler Taşikardi	T dalgası değişiklikleri Patolojik Q dalgası veya birçok derivasyonda istirahatte gelişen ST-segment depresyonu <1 mm	Normal EKG EKG bulgularında değişiklik olmaması
Kardiyak Belirteçler	Artmış kardiyak TnI, TnT veya CK-MB değerleri	Hafif artmış kardiyak TnI, TnT veya CK-MB değerleri	Normal

^a CCS: Kanada Kalp Derneği

^b Kanada Kalp Derneği Anjina Sınıflaması

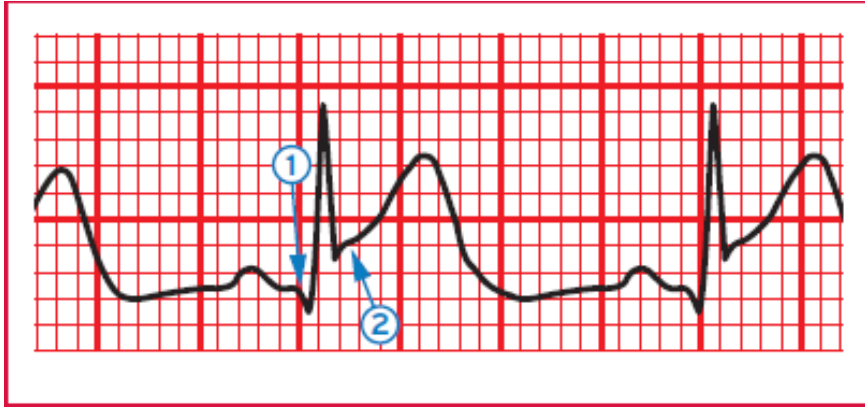
Fizik muayenenin temel amacı, miyokart iskemisinin neden olduğu herhangi bir tetikleyici faktörü belirlemek ve akut iskemik olayın hemodinamik sonuçlarını değerlendirmektir. Büyük bir iskemi alanını ve yüksek riski işaret eden fiziksel

muayene bulguları arasında; terleme, soğuk ve soluk cilt, sinüs taşikardisi, içinci veya dördüncü kalp seslerinin oskültasyonu, baziler raller ve hipotansiyon bulunmaktadır. Fiziksel muayene ayrıca farklı tanı koymada yardımcı olabilecek ipuçları da sağlayabilir. Örneğin eşit olmayan nabızlar veya aort yetmezliği üfürümü, olası aort diseksiyonunu gisterebilirken; perikardiyal sürtünme üfürümü, frotman duyulması akut perikardit düşündürmektedir (7,43).

2.3.1.5. Alt Tipleri

2.3.1.5.1. ST-segment elevasyonlu MI (STEMI)

AKS düşündüren tipik semptomlara sahip hastalar EKG bulgularına göre ST-segment elevasyonu olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırılırlar. Kardiyak enzimlerin yüksekliğinin tespit edilmesi ile MI tanısı doğrulandığında, son tanı olarak hastalar EKG bulgularına göre STEMI veya NSTEMI olarak belirlenir. ST segment elevasyonu genellikle koroner tromboz ile bir koroner arterin tamamen tıkanmasını gösterir ve çoğu durumda arteri yeniden açmak için acil tedavi gerektirir. ST-segment elevasyonunun olmaması genellikle herhangi bir koroner trombozun arteri kısmen tıkadığını göstermektedir.



Şekil 2: ST Segment Elevasyonunun EKG Örneği^a

^a 'Ok 1' ile gösterilen Q dalgasının başlangıcı referans noktası olarak kullanılırken, 'Ok 2' ST-segmentinin veya J noktasının başlangıcını gösterir. İkisi arasındaki fark deplasman büyüklüğünü belirler. Her iki okun ölçümleri de elektrokardiyogram çizgisi üstünden yapılmalıdır.

STEMI için tanısı konulurken ilk olarak semptomlar, kardiyak troponinler ve EKG temel alınır. 2000 yılında ESC/ACC uzlaşısı belgesi ST segment elevasyonu kriterlerini önerdi, ancak bunlar yaş ve cinsiyete bağlı değildi (46). Ancak, 2007'de yayınlanan İkinci Evrensel MI Tanımı (47) cinsiyete dayalı kriterler tanıttı. 2009'da

AHA/ACCF/HRS iskemi elektrokardiyogramını standartizasyon ve yorumlama önerilerini yayınladı ve nihayet yaş ve cinsiyete dayalı kriterler tanıtıldı (48). Üçüncü Evrensel MI Tanımı (49) 2009 kriterlerini korudu ve bu kriterler 2017 STEMI yönetim kılavuzlarında (50) ve en son olarak Dördüncü Evrensel MI Tanımı'nda (51) değişmeden kaldı. Bu kılavuzlar tanısal STEMI için ST segment yükselmesinin J noktasından ölçülmesi gerektiğini ve bunun ardışık iki ledde bulunması gerektiğini belirtir. Kılavuzlar V2-3 ön duvar ledleri için 40 yaş altı ve üstü erkekler ile kadınlar için farklı kriterler tanıttı. 40 yaş altı erkeklerde V2-3'te $\geq 0,25$ mV ST segment yükselmesi tanısal iken; 40 yaş üstü erkeklerde eşik değer $\geq 0,2$ mV'dir. Tüm kadınlarda V2-3 ledlerinde $\geq 0,15$ mV ST segment yükselmesi tanısal olarak kabul edilir. Diğer tüm ledlerde (diğer tüm prekordiyal ledler dahil) sol ventrükül hipertrofisi veya sol dal bloğu (LBBB) $\geq 0,1$ mV ST segment yükselmesi tanısal olarak kabul edilir.

Acil Tıp hekimleri ve paramedikler tarafından ayrı EKG kriterleri kullanılabilmektedir. 2000 yılında Kardiyopulmoner Reanimasyon ve Acil Kardiyovasküler Bakım Kılavuzları herhangi iki bitişik veya daha fazla ledde ST segment yükselmesinin ≥ 1 mm (1 mm = 0,1 mV) olması durumunu STEMI için tanısal olarak tanıttı (52). 2005 yılından bu yana ekstremitte ledlerinde ($\geq 0,1$ mV) ve ön duvar ledlerinde (0,2 mV) ST segment yükselmesi için farklı ST segment kriterleri tanıtıldı ve bunlar acil tıp ortamlarında geniş çapta önerilmektedir (53,54). ESC ve Avrupa Resüstasyon Konseyi (ERC) tarafından tanıtılan STEMI için EKG tanısal kriterlerini Tablo 4'te bulabilirsiniz.

Tablo 4: ESC ve ERC Kılavuzlarındaki STEMI İçin Tanısal EKG Farklılıkları (55)

EKG Ledleri	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)			Avrupa Resüstasyon Konseyi (ERC)
	<i>Erkek < 40 yaş</i>	<i>Erkek ≥ 40 yaş</i>	<i>Kadın (tüm yaşlar)</i>	<i>Erkek ve Kadın (tüm yaşlar)</i>
V2, V3	≥ 0.25 mV	≥ 0.2 mV	≥ 0.15 mV	≥ 0.2 mV
V1, V4, V5, V6	≥ 0.1 mV	≥ 0.1 mV	≥ 0.1 mV	≥ 0.2 mV
Ekstremitte	≥ 0.1 mV			≥ 0.1 mV

STEMI tanısı alan hastalarında iskemi süresi, enfarktüsün boyutu ve prognozun en önemli belirleyicilerinden biridir. Akut STEMI'nin hızlı bir şekilde

tanınması ve erken tedavi edilmesi, morbidite ve mortaliteyi azaltmada kritiktir (56,57). Kapı-balon zamanının, STEMI hastaları için prognostik belirleyiciliği iyi bilinirken son zamanlarda bu hasta grubu için ilk tıbbi iletişim sağlanmasından balon zamanına kadar olan sürenin daha da önemli bir faktör olabileceği vurgulanmaktadır (58,59). STEMI hastaları için ana hedef erken ve etkin bir revaskülerizasyon sağlamaktır, bu sebeple de Perkütan Koroner Girişim (PCI) tedavinin en önemli adımıdır. Primer PCI'ya ek yardımcı antitrombotik tedavi erken koroner reperfüzyonu kolaylaştırmak için de önemli bir rol oynar ve primer PCI durumunda oral ilaçların bağırsak emilimi genellikle yetersiz olduğu için parenteral ilaçlar hala çok önemlidir. Bu nedenle GP IIb/IIIa inhibitörleri yüksek trombotik risk taşıyan hastalarda hala kullanılabilir ve bir fırsattır.

2.3.1.5.2. ST-segment elevasyonu olmayan MI (NSTEMI)

2.3.1.5.2.1. NSTEMI

NSTEMI terimi, anjinal semptomlar veya diğer akut olayın varlığıyla birlikte kalıcı ST segment yükselmesinin yokluğunda (posterior miyokard enfarktüsü hariç) nekrozun yükselen kardiyak belirteçleriyle tanımlanır. Benzer semptomlara sahip olan kararsız anginadan, laboratuvar kriterleri (örneğin, kardiyak troponin yükselmesi) ile ayrılır. NSTEMI için tanısal elektrokardiyografik kriterler bulunmamaktadır. Akut koroner sendrom terimi, STEMI, NSTEMI ve USAP'ı içerir ve Dördüncü Evrensel Miyokard Enfarktüs Tanımında 'miyokardiyal oksijen tüketimi (MVO₂) ile talep arasındaki aniden oluşan dengesizlik' olarak tanımlanır (51). NSTEMI miyokardiyuma oksijen arzı ve talebi dengesizliği sonucunda ortaya çıkar ve bu durum miyokardiyal tromboz dahil birçok patoloji nedeniyle oluşabilmektedir (60).

AKS başlığı altında EKG bulgularına göre ST segment elevasyonu olmayan hastaların birçoğu bu NSTEMI başlığı altına alınmaktadır. İlerleyen gelişmelerle beraber kardiyak troponinlerin hassasiyetinin artması ile günümüzde NSTEMI tanısının sıklığında da artış görülmektedir (54). Akut göğüs ağrısı yaşayan ancak kalıcı ST segment yükselmesi olmayan hastalarda genellikle kalıcı veya geçici ST segment depresyonu veya T dalga inversiyonu, düz T dalgaları, psödo-normalleşen T dalgaları görülebilir veya başvuru anında EKG değişikliği görülmez. Bu hastalarda ilk strateji,

iskemi ve semptomları hafifletmek, hastayı seri EKG ile izlemek ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin tekrarlı ölçümünü yapmaktır. Başvuru anında, troponin ölçümlerine dayalı olarak, ST segment elevasyonu olan akut koroner sendromun çalışma tanısı daha sonra ST segment elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI) veya kararsız angina (USAP) olarak daha spesifik hale getirildi (61).

ABD’de, NSTEMI’nin medyan yaşı 68’dir ve yaklaşık olarak 3:2 erkek: kadın oranında görülür, ancak cinsiyet dengesizliğinin bir kısmı tanısız önyargıdan kaynaklanabilir (62). NSTEMI geçiren hastalar genellikle acil servise başvururken, ancak bunların bir kısmı da yatış alanlarından çıkabilir ve Tip 1 MI olarak ortaya çıkabilir veya artmış MVO₂’ye yol açan komorbiditeler sonucu Tip 2 MI olarak da ortaya çıkabilir. Tip 1 MI NSTEMI’da görülebilecek başlıca semptomlar arasında göğüs ağrısı, baskı veya sıkıntı hissi, bulantı ve/veya kusma, baş dönmesi veya çarpıntı yer alabilir; ancak bazı komorbiditelerin varlığında, özellikle diyabet ve ileri yaş gibi durumlarda, hasta herhangi bir tipik olarak adlandırılacak semptom yaşamayabilir (63).

2.3.1.5.2.2. Unstabil/kararsız anjina (USAP)

Kararlı anjina veya diğer bir adıyla efor anjinası ve bu durumun sebepleri ve koroner arter lümenini ateroskleroz zemininde tıkanması neredeyse 200 yıldan fazladır bilinmekte (64)ve MI da neredeyse tanımlanmalı 100 yılı aşkın bir süre geçmiştir (65). 1937’de birçok hastada şiddetli göğüs ağrısı, istirahatte dahi uzamış ağrı olması ve stabil anjina ile farklı olması ve akabinde MI’ya ilerlemesi sebebiyle yeni bir tanımlama arayışı başlamıştır (66). Bu duruma çeşitli şekillerde pre-enfarkt anjinası veya kreşendo anjinadenilmiş ve genellikle stabil anjina ile akut miyokart enfarktüsü (AMI) arasında bir gri bölgede olduğuna inanılmıştır. 1948’de koroner akımın istirahatteki ihtiyacı karşılamadığı ama yine de MI oluşmasını önleyecek derece akımın var olduğuna inanılarak “koroner yetmezlik” olarak adlandırılmıştır (67).

1971 yılında WHO MI tanısı için kriterlerini belirtirken, stabil anjina ile MI arasında sıkışmış olan hastalar için bugün kullandığımız USAP tanımlaması da Fowler (68)tarafından yapılmıştı (68,69). Koroner arter hastalığına sahip hastalara yönelik daha fazla dikkat, koroner bakım ünitesinin geliştirilmesi, koroner arteriyografinin ve iskemik kalp hastalığının hem farmakolojik hem de girişimsel tedavisindeki

ilerlemeler nedeniyle, USAP'nın aslında oldukça yaygın olduğu ortaya çıktı. Gerçekten de NCHS 1991 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde USAP'ın yılda 570.000 hastane yatışından sorumlu olduğunu ve 3,1 milyondan fazla hastanede kalınan gün sayısına yol açtığını bildirmişti (70), bu da USAP'ın hastaneye yatış gerektiren en yaygın rahatsızlıklardan biri olduğunu göstermektedir.

USAP'ın tanı ve yönetiminin tanımladığı ilk kılavuzlarda (70), USAP tanımı için 3 tipik durumdan bahsedilmektedir (71): istirahat anjinası, yeni başlamış şiddetli egzersiz anjinası (Kanada Kalp Derneği Sınıf III veya daha yüksek) (72) ve daha önceden stabil olan anjinanın belirgin, genellikle ani bir şekilde şiddetlenmesi. MI olmadığı saptanan hastalarda bu 3 durumdan herhangi birinin varlığı USAP tanısı için yeterliydi.

21. yüzyılın başlarında AKS'nin STEMI, NSTEMI ve USAP altında 3 ana başlığa ayrıldı. Benzer klinik ve EKG özelliklerine (ST segment depreyonları, T dalga inversiyonları) sahip olması sebebiyle (13) USAP ve NSTEMI ortak bir başlık olan NSTEMI altında toplandı. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008'de MI tanımını yeniden gözden geçirme raporunda şu ifadeler yer almıştır: "Kararsız anjina, yeni veya kötüleşen iskemi belirtileri (veya değişen semptom kalıpları) ve iskemik EKG değişikliklerinin... normal biyobelirteçler ile birlikte olduğu durum olarak tanımlanır. Yeni anjina, kötüleşen anjina ve USAP arasındaki ayrım, adı çıkmış bir şekilde zor ve klinik bir değerlendirme ile dikkatli ve eksiksiz bir klinik öyküye dayanır." (73). Bütün bu süreçten de anlaşılacağı üzere USAP; yıllar içerisinde hep klinisyenler tarafından tipik bir öyküyle net olarak adlandırılmamış ve MI veya stabil anjina gibi net sınırları olmayan, ikisi arasında gidip gelen bir yelpazede hareket eden bu sebeple de dikkatli bir şekilde ele alınması gereken bir tanı olmaktan neredeyse 100 yıldır kurtulamamıştır.

2.3.2. Tanısal Araçlar

2.3.2.1. Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları genellikle akut koroner sendromların tanısı için spesifik değildir, ancak dikkatli hasta değerlendirmesi, acil risk değerlendirmesi, yaklaşan hemodinamik bozukluğun tanınması ve MI'nın mekanik komplikasyonlarının belirlenmesi açısından önemlidir. Taşikardi, azalmış nabız

basıncı, hipotansiyon ve konjesyon belirtileri (örneğin, pulmoner ödem) veya yetersiz perfüzyon belirtileri (örneğin, soğuk ekstremiteler), kötü prognozun vekliniğin kötü gidişatta olduğunun göstergeleridir. Killip sınıflandırması, akut koroner sendromlu hastaları klinik kalp yetmezliği derecesine göre sınıflandırır ve konjestif kalp yetmezliğinin belirti derecesinden (Sınıf I) kardiyojenik şoka (Sınıf IV) kadar değişir ve mortaliteyi güçlü bir şekilde öngörür (74). MI'nın mekanik komplikasyonları genellikle ani hemodinamik bozulmayla birlikte akut ventriküler septal rüptür durumunda sol parasternal bölgede yüksek sesli holosistolik bir üfürüm, akut mitral yetersizliği durumunda genellikle yumuşak sistolik bir üfürüm ve serbest duvar rüptür olması durumunda da tamponat belirtileri gösterir (75). Bunların yanı sıra göğüs ağrısının AKS dışı diğer sebepler (pulmoner emboli, pnömotoraks, akut akciğer hastalıkları vs.) kaynaklı olabileceği unutulmamalı ve bu sebepler fizik muayene ile dışlanmalıdır. Bu yüzden yukarıda bahsettiğimiz fizik muayene bulgularına ek olarak palpasyonla ağrı oluşumu, üst ve alt ekstremiteler arasında kan basıncı farklılıklarının olması, karın için palpe edilebilen kitleler AKS dışı sebeplere yönlendirebilecek muayene bulgularından bazılarıdır (61).

2.3.2.2. Elektrokardiyografi (EKG)

EKG kardiyojide kullanılan en eski ve en yaygın yöntemdir (76,77). Elektrokardiyogram (EKG), invaziv olmayan, kaydı basit ve maliyeti minimal bir yöntemdir. Muhtemelen tıbbi icatlar arasında, dünya genelinde bu kadar yaygın bir şekilde kullanılan ve birçok yeni yöntemle rekabet etmesine rağmen 100 yıldan fazla süredir sürekli kullanılan başka bir icat yoktur. Bu başarı ve sonraki etkili çalışmaları onu elektrokardiyografinin babası haline getirmiştir (78).

İlk insan kalbinin elektrokardiyografisi (EKG) August Waller tarafından 1887'de Londra'daki St. Mary's Hastanesi'nde cıva kapiller elektrometre ile kaydedildi. Kaliteli bir EKG örneği alınamadı fakat Williem Einthoven cıva kapiller elektrometre ile EKG çalışmalarına başladı ve bu kalitesiz EKG'deki bozulmaları matematiksel olarak düzelterek 20. yüzyıl başlamadan hemen önce EKG'nin okunaklı bir temsili kaydetmeyi başardı. Daha sonra kendi tasarımı olan String Galvonometre ile EKG kayıtlarını daha da geliştirdi (79).

12 derivasyonlu EKG sağlık sisteminde yaygın olarak kullanılmakta ve dünya genelinde en sık kullanılan kardiyovasküler test olarak kabul edilmektedir. 2017 yılında 200 milyondan fazla 12 derivasyonlu EKG kaydı yapılmıştır (80).

EKG cihazı, her kalp döngüsünde kalpte oluşan elektriksel aktiviteyi kayıt altına alan karmaşık bir cihazdır. 12 derivasyonlu EKG cihazı, hastanın cildine yapıştırılan jelli elektrodlar ile bunlara bağlanan 10 adet kabloya sahiptir. Her bir uzvun üzerine bir elektrot yerleştirilirken, altı elektrot göğsün belirli noktalarına yerleştirilir. Kablolar elektrotlara bağlandığında elektriksel aktivite kaydedilebilir. EKG cihazı, elektrotlara bağlı olan 10 kablodan gelen bilgiyi işleyerek kalbin elektriksel dalga formlarının 12 farklı görünümünü veya "derivasyonunu" üretir. Uzun elektrotları, kalbin koronal veya frontal düzlemde altı farklı görünümünü (led I, II, III, aVR, aVL ve aVF), göğüs elektrotları ise kalbin transvers veya yatay düzlemde altı farklı görünümünü oluşturur (led V1 ila V6) (81). Dalga formlarının boyutunda, şeklinde, deseninde veya zamanlamasında bir değişiklik, bir anormalliği gösterebilir (82).

2.3.2.3. Biyobelirteçler

Kardiyak Troponin: Troponin iskelet ve kalp miyositlerindeki kasılma mekanizmasının bir bileşenidir. Kalsiyum iyonları ile birlikte, troponin proteinleri; aktin ve miyozin filamentlerinin etkileşimini düzenler ve kolaylaştırır. Kardiyak troponinler (cTn) üç alt üniteden oluşmaktadır (83):

1. Troponin T: troponin kompleksinin aktin filamentine bağlar
2. Troponin C: kalsiyum bağlanma yeri olarak işlev görür
3. Troponin I: yeterli miktarda kalsiyum iyonu olmadığında miyozin başlarıyla etkileşimi engeller

Troponin C, iskelet ve kalp kasında sentezlenir. Troponin T ve I izoformları, kalp miyositlerine yüksek derecede özgü ve duyarlıdır ve bu nedenle kalp troponinleri (cTn) olarak bilinir. Bu nedenle kanda kardiyak troponin T (cTn-T) veya kardiyak troponin I (cTn-I) tespit edilmesi, kalp hasarı için yüksek özgüllüğe sahip bir belirteçtir (84). Troponinin %92-95'i kardiyak sarkomerde aktin filamentlere bağlıdır ve kalan %5-8'i miyosit sitoplazmasında serbest olarak bulunur (85). Miyositlerdeki

sarkolemma zarının hasarlanması sonucu sitoplazmadaki troponinler salınır ve bozulan miyofilamanlardan da salınım devam eder (86). Periferik kanda da miyosit hasarının başlamasından 3-4 saat sonra troponin miktarı artmaya başlar ve 10-14 güne kadar kalmaya devam eder (87).

Çoğu hastanede artık geleneksel cTn yerine yüksek duyarlılık kardiyak troponinler (hs-cTn) kullanılmaktadır. Hs-cTn, konvensiyonel cTn'lere göre troponini 10-100 kat daha düşük konsantrasyonlarda tespit edebilmektedir. Temelde de hs-cTn'ler troponini daha yüksek hassasiyet ve kesinlikle daha erken bir zamanda tespit edebilmekte (88) ve sağlıklı bireylerin neredeyse %95'inin tespit edilmesine katkı sağlamaktadır (89).

Troponinler kardiyak miyosit hasarının nicel belirteçleri olup cTn seviyelerindeki artış MI riskini de artırmaktadır (90). Acil servise başvuran hastalardaki AMI tanısının dışlanması için kullanılan hs-cTn'lerin negatif öngörü skoru (Negative Predictive Value- NPD) %95'ten büyüktür (91). Eğer bu testler 3 saat sonra tekrarlanırsa bu değer neredeyse %100'e yaklaşmaktadır (92). Bu nedenle hs-cTn'ler MI'nın daha erken dı lanmasını sağlayarak acil servislerdeki kalı  sürelerini kısaltmakta ve MI tedavisinin daha erken ba lanmasına katkı sağlamaktadır (93).

2.3.2.4. Görüntülemeler

Ekokardiyografi (EKO): EKG'den sonra KAH için tanıda yardımcı en önemli görüntüleme yöntemlerinden biri özellikle kardiyologlar tarafından kullanılan ekokardiyografidir (EKO). Günümüzde artık acil tıp kliniklerinin de pratiğinde yer edinmeye ba lamı tır.

Edler ve Hertz (94) tarafından 1954'te ultrasonun kardiyak görüntüleme için ilk kullanımı sonrası, ekokardiyografi sonraki yıllarda hızla gelişti ve kullanımı genişledi. Her yeni teknolojik gelişme ile birlikte EKO giderek daha uzun ve kapsamlı hale geldi (95). EKO'nun invazif bir işlem olmayışı, hasta başında uygulanabilirliği ve sol ventrikülün tamamının g rselle tirilmesine olan katkısı sebebiyle kullanışlı olu u yıllar içerisinde kardiyologlar tarafından kullanım sıklığını artırmıştır (96).

EKO'da görüntülemeler 4 pencerede adlandırılır ve bunlar sırasıyla; suprasternal, parasternal, apikal ve subkostaldır (95). EKO ile AKS için önemli bir

kriter olan bölgesel duvar hareket kusurunun saptanmasının yanı sıra hastaların ekesiyon fraksiyonunun (EF) ölçülmesi, üfürümlere yol açan kalp kapak hastalıklarının saptanması, atrial fibrilasyon (AF) saptanan hastalarda AF'ye sebep olan AKS, kalp kapak hastalıkları, diyastolik yetmezlik veya kardiyomiyopatiler gibi etiyolojilerin araştırılması, inme veya geçici iskemik atak geçiren hastalardaki kardiyembolik olayların araştırılması yapılabilir (97).

Radyonüklid Anjiyografi (RA): Hastalara istirahat, fiziksel aktivite altında veya farmakolojik stres altında uygulanabilmektedir. İlk geçiş radyonüklid anjiyografi (FPRNA) ve dengeli radyonüklid anjiyografi (ERNA) olarak iki şekilde uygulanmaktadır (98,99). FPRNA uygulamalarında standart olarak damar içine genellikle Teknesyum 99m dietilamin triamin pentaasetik asid (DTPA) uygulanır ve sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarının istirahat ve stres altında değerlendirilmesi yapılır. Bunun yanı sıra solda sağa şantlar da tespit edilebilir (100,101). ERNA'da ise en sık olarak kırmızı kan hücrelerine bağlanan teknesyum 99 m perteknetatdır. Bu çalışmayla da özellikle sol ventrikülün duvar hareketleri, ejeksiyon fraksiyonu, sistolik ve diyastolik fonksiyonu gibi fonksiyonları ölçülebilmektedir (101–103).

Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi (MPS): MPS esnasında talyum-201 ve teknesyuma bağlanan ajanlar kullanılır. İşlem hem istirahat hem fiziksel egzersiz eşliğinde hem de farmakolojik uyarım ile uygulanabilir. En çok tercih edilen fizik egzersiz eşliğinde perfüzyon sintigrafisidir. Görüntüler planar veya tomografik (Single Photon Emission Computerized Tomography: SPECT) olarak kaydedilir (101).

Miyokart perfüzyonunu ve fonksiyonunun birlikte görüntülenmesi (Gated SPECT): Gated SPECT çekilmesindeki ana amaç miyokardın hem perfüzyonunun hem de fonksiyonunun eş zamanlı olarak görüntülenebilmesidir. Bu çekim esnasında Teknesyuma bağlanabilen ajanlar kullanılmaktadır. Sestamibi uygulanması sonrası ilacın redistribüsyonu olmaması nedeniyle hem egzersiz anındaki miyokart perfüzyonu hem de istirahatteki sol ventrikül fonksiyonu eş zamanlı olarak görüntülenebilir (101).

2.3.3. Skorlama Sistemleri

2.3.3.1. HEART

HEART skoru 2008'de Hollanda'da Six, Backus ve Kelder tarafından göğüs ağrısı şikâyeti ile acil servislere başvuran hastaların kısa vadede major advers kardiyak olay (MACE – AMI, PCI veya CABG gereksinimi ve 6 hafta içinde ölüm) riskinin değerlendirilebilmesi için geliştirilmiştir. Amaç düşük risk taşıyan hastaları tanımlamak ve acil servise başvuru anından 30 gün içinde taburcu olabilecek hastaları belirlemektir (104).

Hastalar değerlendirilirken 5 temel değişken dikkate alınmaktadır. Bunlar Hikâye (H), EKG (E), Yaş (A), Risk faktörleri (R) ve Troponin (T) olarak HEART başlığını oluşturmaktadır. Her kategori 0 ve 2 arasında puanlama alır ve toplamda minimum olarak 0 veya maksimum olarak 10 puan olarak hesaplanır.

Hikâye (H) başlığı aşağıdaki gibi listelenmektedir:

- 0 : AKS için spesifik olmayan öykü
- 1 : AKS için tipik ve tipik olmayan unsurları içeren öykü
- 2 : AKS için klasik öykü

EKG (E) başlığı aşağıdaki gibi listelenmektedir:

- 0 : tamamen normal olan bir EKG varlığı
- 1 : ST segment depresyonu olmadan EKG anormalliklerinin olması *
- 2 : belirgin ST segment deviasyonlarının varlığı

** EKG anormallikleri ile bahsedilenler: dal blokları, sol ventrikül hipertrofisi (strain pattern), sağ ventrikül pacemaker bulunması ve eski EKG'lere kıyasla değişim olmayan anormallikler*

Yaş (A) başlığı aşağıdaki gibi listelenmektedir:

- 0 : ≤ 45 yaş
- 1 : 45 – 65 yaş aralığı
- 2 : ≥ 65 yaş

Risk faktörlerinin değerlendirilmesi yapılırken sırasıyla; Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara kullanımı (hala kullanımın olması veya son 3 ay içinde bırakma), hiperkoleterolemi, obezite ve ailede AKS öyküsünün varlığı değerlendirilir.

Risk faktörleri (R) başlığı aşağıdaki gibi listelenmektedir:

- 0 : Hiçbir risk faktörünün olmaması
- 1 : 1 veya 2 risk faktörünün olması
- 2 : 3 veya daha fazla risk faktörünün olması *

* Periferik arter hastalığı, MI, daha önce koroner revaskülerizasyon işleminin varlığı (PCI öyküsü) veya inme tanılarının olması halinde hastalar otomatik olarak 2 puan almaktadır.

Troponin (T) başlığı aşağıdaki gibi listelenmektedir:

- 0 : normal troponin değeri
- 1 : 1-3 kat troponin değeri
- 2 : 3 katından daha fazla troponin değeri *

* Hastanede kullanılan troponin kitinin eşikdeğeri baz alınarak hesaplanmalıdır

Tablo 5: HEART Skorlama Sistemi (104)

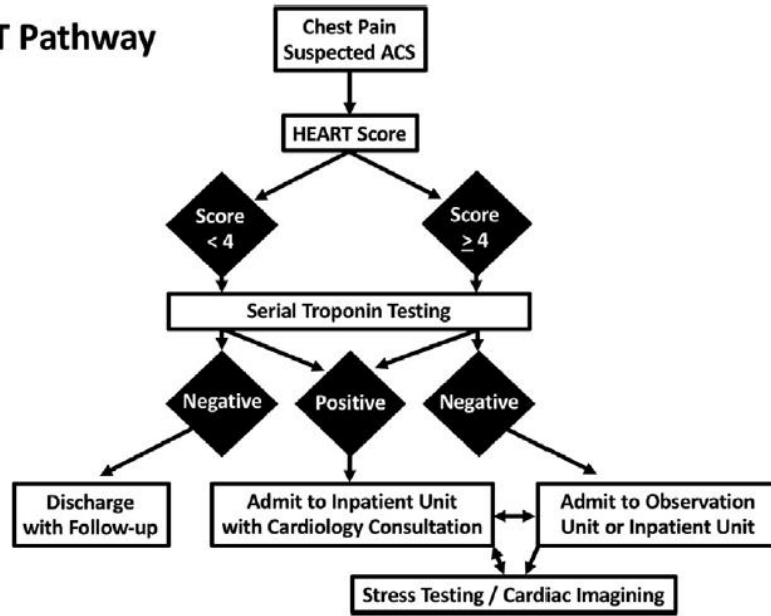
Risk Faktörü		Puan	
Öykü (Göğüs Ağrısı Tipi)	Yüksek Şüphe	2	
	Orta Şüpheli	1	
	Şüphe yok	0	
EKG	Belirgin ST depresyonu	2	
	Nonspesifik değişiklikler	1	
	Normal	0	
Yaş	65 yaş ve üstü	2	
	45-64 yaş arası	1	
	45 yaş altı	0	
Risk Faktörü Sayısı	3'ten fazla	2	
	1-2 risk faktörü	1	
	Risk faktörü yok	0	
Troponin Düzeyi	Limitin 3 katından fazla artış	2	
	Limitin 1-3 kat üstü	1	
	Limit dahilinde	0	
Toplam:			

0-3: düşük risk; 4-6 orta risk; 7-10 yüksek risk grubunu oluşturmaktadır.

Düşük riskli hastalarda (puanlaması ≤ 3 olanlar) düşük MACE oranı (%1,7) saptandı (104–106). Düşük riskli hastalar acil servislerden herhangi bir ileri kardiyak görüntüleme veya yatış yapılmadan güvenle taburcu edilebilirken, diğer gruptaki hastaların MACE riski arttığından dolayı bu hasta grubu için ileri tetkik ve görüntüleme veya hastane yatışı planlanması ve invazif girişim açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (104). Düşük risk grubunda MACE riski %1,7 iken orta risk grubunda (puanlaması 4-6 arasında olanlar) bu oran %12-17 ve yüksek risk grubunda (puanlaması 7-10 arasında olanlar) ise %50-65 olarak saptanmıştır (104,106).

HEART skorlamasında düşük risk saptanan hastalar bazı klinisyenlerce ileri tetkik yapılmadan veya daha uzun süre hastaneden geçmeden taburculuk planlanmamaktaydı (107). Skorlamada tek troponin değerinin değerlendirilmesi bazı eleştirilere yol açtı ve 3. Saatte troponin tekrarını da içeren HEART Pathway buna cevap olarak geliştirildi (108).

The HEART Pathway



Şekil 3: HEART Pathway (108)

HEART Pathway’da hastalar düşük risk (HEART skoru ≤ 3 olanlar) ve yüksek risk (HEART skoru 3’ten büyük olanlar) olarak ikiye ayrıldı. 3. saatte troponin negatif olanlar için taburculuk önerilirken; yüksek risk grubunda 3. saate troponin değeri negatif olanlar için hastanedeki gözlemin uzatılması (gözlem ünitesine veya yataklı servise yatışı) veya 3. saat troponin değeri pozitif olan yüksek risk grubu hastalar için

de kardiyoloji konsültasyonu, hastane yatışı ve ileri tetkik uygulanması önerilmektedir (108). HEART Pathway'ın HEART skorlamasına kıyasla daha yüksek hassasiyet ve MACE için daha yüksek NPV'ye sahip olduğu saptanmıştır (108,109).

2.3.3.2. TIMI

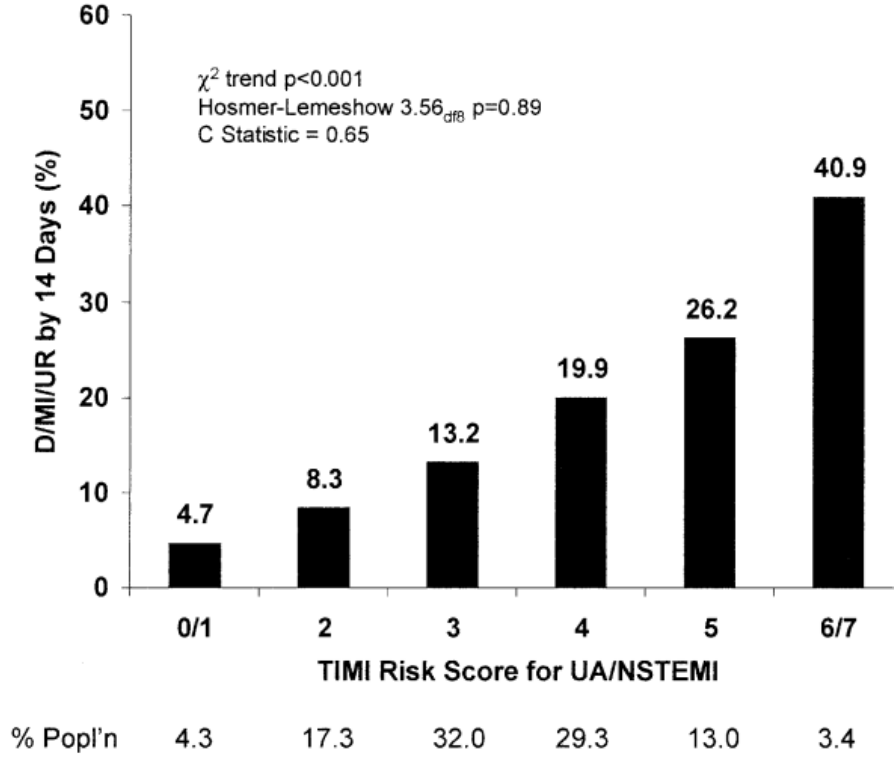
USAP ve NSTEMI hastaları için MACE riskini hesaplamak üzere geliştirilen bir skorlama olan Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) yedi bağımsız değişkenden oluşmaktadır ve ilk olarak 2000'de tanıtılmıştır (110). Bu yedi değişken sırasıyla; 65 yaş üzerinde olmak, 3'ten fazla AKS risk faktörüne sahip olmak (HT, hiperlipidemi, DM, aile öyküsü ve sigara içiciliği), koroner arterlerde darlık olması, ciddi anjinal semptomların varlığı, ST segment deviyasyonu, yükseltilmiş kardiyak enzim varlığı ve son 7 günde aspirin kullanımıdır. Her bir grup kendi içerisinde 0 veya 1 olarak puanlanır ve sonuç olarak minimum 0 ve maksimum 7 puan olarak hesaplanır.

Tablo 6: TIMI Risk Skorlaması (111)

Özellik	PUAN
≥ 65 yaş	1
≥ 3 KAH için risk faktörü	1
$\geq \%50$ 'den fazla koroner darlık	1
Son 7 günde Aspirin kullanımı	1
≥ 2 anjinal atak (son 24 saatte)	1
ST segment deviyasyonu $\geq 0,05$ mV	1
Kardiyak belirteçlerin yükselmesi (CK-MB veya troponin)	1

Düşük risk: 0-2; Orta risk: 3-4; Yüksek risk 5-7

TIMI 11B çalışmasında (n= 1957) TIMI risk skoru 0 veya 1 olan hasta grupları ile TIMI skoru 6 veya 7 olan hasta gruplarının sayılarının azlığı nedeniyle bu gruplar birleştirilip yapılan istatistiksel analize göre hastaların ölüm, MI veya UR olarak sonuçlanmaları TIMI skorunun artışıyla doğrudan orantılı olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (112).



Şekil 4: USAP/STEMI Hastaları İçin 14 Günlük Ölüm (D), Miyokart Enfarktüsü (MI) ve Acil Revaskülarizasyon (UR) Sonlanımlarının TIMI Risk Skorlarıyla Karşılaştırılması [TIMI 11B Çalışması] (112)

2.3.3.3. GRACE

2001 yılında yapılan Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) çalışması kendi adıyla da anılan GRACE skorumlama sistemini literatüre tanıtmıştır (113). Bu çalışmada acil servisteki hastalardan ziyade hastanede yatan hastalara bakılmış ve hastaların taburculuk sonrası 6 aylık MACE sonuçları değerlendirilmiştir. GRACE skorumlamasında 8 bağımsız değişken kullanılmıştır ve bunlar sırasıyla; yaş, kalp atım hızı, sistolik kan basıncı, kreatinin, Killip sınıflaması, ST segment deviyasyonu, hastane başvurusunda kardiyak arrest olması ve yükselmiş kardiyak belirteçlerdir.

Tablo 7: GRACE Risk Skorlaması (114)

Özellikler		PUAN
Yaş	≤ 30	0
	30-39	8
	40-49	25
	50-59	41
	60-69	58
	≥ 70	75
Kalp Atım Hızı (Atım sayısı/dakika)	≤ 50	0
	50-69	3
	70-89	9
	90-109	15
	110-149	24
	150-199	38
	≥ 200	46
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	≤ 80	58
	80-99	53
	100-119	43
	120-139	34
	140-159	24
	160-199	10
	≥ 200	0
Kreatinin (μmol/L)	≤ 35	1
	36-70	4
	71-105	7
	106-140	10
	141-175	13
	176-350	21
	≥ 350	28
Killip Sınıflaması	I	0
	II	20
	III	39
	IV	59
ST segment deviyasyonu		30
Başvuru anında kardiyak arrest		20
Artmış kardiyak belirteçler		15

GRACE risk skorlamasında birçok değişken sorgulanmakta ve birçok farklı alt gruba ayrıştırılmakta olup her birinin puanlanması da farklılık göstermektedir. Hastaların taburculuk sonrası 6 aylık MACE riskini öngörmede de bu değişkenlerin kullanımının pratik hayattaki zorluğu özellikle acil servis hekimlerinin GRACE risk skorlamasını kullanımını azaltmaktadır (115,116).

2.3.4. Laboratuvar Parametreleri

2.3.4.1. Laktat

Laktat anaerobik metabolizmanın son ürünüdür ve çeşitli şok durumlarında hücresel hipoksinin bir belirtecidir. Aşırı laktat seviyelerinin klinik nedenleri büyük ölçüde doku hipoksisine veya yoğun kas aktivitesine bağlıdır. Dinlenme sırasında bile iskelet kası glikojenini ATP üretmek için laktata metabolize eder. Egzersiz sırasında hem kan akışı hem de doku oksijenasyonu denge halindedir, bu nedenle artan kan laktatı sadece hipoksiden değil, aynı zamanda glikojenin laktata büyük ölçüde metabolizmasından kaynaklanır.

Hücre dışı sıvıda laktat konsantrasyonu normalde yaklaşık 1 mmol/litre civarındadır. Bu konsantrasyon, yaklaşık olarak 70 kg ağırlığındaki bir kişinin günlük olarak ürettiği ve tükettiği yaklaşık 1200 ila 1500 mmol laktattan kaynaklanan dinamik bir denge durumunu temsil eder (117). Laktat, sadece anaerobik glikolizin bir ürünü olarak pürüvattan oluşabilir ve çoğunlukla iskelet kası, bağırsak, beyin, cilt ve kırmızı kan hücreleri gibi yüksek glikoz oranına sahip dokularda üretilir. Bu dokular laktatı temel bir oranda üretse de yoğun egzersiz iskelet kasındaki laktat üretimini en az on kat artırabilir. Temel laktat üretim hızının yaklaşık olarak 1.0 mmol/kg/saat olduğu tahmin edilirken, uzun mesafe koşularından elde edilen verilere göre laktat üretiminin maksimum hızı 5000 m gibi uzun mesafelerde 400 mmol/kg/saat'e kadar çıkabilir (118). Laktat seviyelerinin 2 ile 4 mmol/L arasında olması hiperlaktatemi olarak tanımlanır ve 4 mmol/L üzeri değerler şiddetli hiperlaktatemi olarak tanımlanır. Hiperlaktatemi, özellikle sepsis, yanık, travma gibi hipermetabolik durumda olan hastalarda görülmektedir (119). Altta yatan sebep her ne olursa olsun yüksek laktat düzeyleri kardiyak arrest, sepsis ve kalp yetmezliği olan kritik hastalarda mortalitenin önemli bir göstergesidir (120–122).

Temel koşullar altında, tüm dokular tarafından üretilen laktat, karaciğer tarafından neredeyse sabit bir hızda yeniden kullanılır. Karaciğer, laktatı glukoneogenez sürecinde glikozdan yeniden sentezler. Bu süreç, laktatın yarısından fazlasını tekrar glikoza dönüştürür ve glikolitik dokular için sürekli bir glikoz kaynağı sağlar. Geriye kalan laktatın çoğu Krebs döngüsüne girer ve ardından oksidatif fosforilasyonla CO₂ ve H₂O'ya metabolize edilir. Böbreklerin tamamen alınması (nefrektomi), laktatın yaklaşık %30 daha yavaş temizlenmesine neden olabilir gibi görünse de renal yetmezlik nadiren doğrudan laktik asidoz ile ilişkilidir. Çünkü temel koşullar altında karaciğer, yüksek yükü karşılamak için laktat temizleme hızını kolayca artırabilir. Ayrıca, belirli koşullar altında dinlenen iskelet kası, laktat üreten bir dokudan laktat tüketen bir dokuya dönüştürülebilir (118).

2.3.4.2. C-Reaktif protein (CRP)

C-Reaktif protein (CRP), 5 adet 23-kDa alt ünitelerden oluşmakta ve akut faz reaktanı olarak kabul edilmektedir (123). CRP'nin, enflamatuvar sitokinlere yanıt olarak karaciğer tarafından üretildiği düşünülüyordu, ancak birkaç çalışma, CRP'nin karaciğer dışı dokular tarafından da üretilebileceğini açıkça göstermiştir. İki çalışma, solunum yolu epitelyal hücreleri ve böbrek epitelyumu gibi dokuların belirli koşullar altında CRP üretebileceğini göstermiştir (124). Dahası, nöron hücrelerinin de Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde yer alan akut faz reaktanlarını sentezleme kapasitesine sahip olduğu görünmektedir (125). Bu yeni CRP üretim kaynakları, vücudumuzda daha sistemik bir CRP üretimine işaret etmektedir. Ancak, bu yeni kaynaklar aterosklerozla sadece zayıf bir bağlantı sunmuştur. CRP'nin, aterosklerotik plaklarda terminal kompleman kompleksi ile aynı bölgede yer aldığı gösterilmiştir (126).

Son yıllarda, CRP'nin vasküler hücreler ve monosit/makrofajlar üzerinde doğrudan biyolojik etkinliğini gösteren birçok rapor yayınlanmıştır. Örneğin, birkaç laboratuvar CRP'nin doğrudan endotel hücrelerini aktive ederek adezyon molekülleri, kemokinler ve sitokinler üretmeye zorlayabileceğini bildirdi. CRP'nin ayrıca nitrik oksit (NO) üretimini inhibe ettiği ve endotel NO sentazın düzenlemesi ile NO salınımını baskıladığı gösterilmiştir. CRP, anjiyotensin reseptör-1 (AT1-R) protein ekspresyonunu artırır, vasküler düz kas hücrelerinde AT1-R sayısını artırır ve in vitro

olarak vasküler düz kas göçünü ve çoğalmasını teşvik eder. CRP monositler için bir kemotaktik madde olarak işlev görür ve makrofajlarda doku faktörü ekspresyonunu indükleyebilir. Dahası, çözünür CRP ve immobilize edilmiş CRP'nin, makrofajlarda doğal LDL'nin alınmasına aracılık ettiğini gösterilmiştir (127).

2.3.4.3. Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)

Ortalama eritrosit hacmi, hemotokrit ve eritrosit sayısından hesaplanmaktadır. Aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır (128):

$$MCV = \frac{Htc (L)}{Eritrosit sayısı (M/\mu L)} \times 100$$

Aynı formül uluslararası birimlerle ifade edilirse de:

$$MCV = \frac{Htc (L)}{Eritrosit sayısı (x10^{12}/L)}$$

MCV değerinin düşük olması ‘mikrositoz’, normal olması ‘normositoz’ ve yüksek olması ‘makrositoz’ olarak adlandırılmaktadır. Kırmızı kan hücreleri, doğumda yetişkinlere göre genellikle daha büyüktür ancak ilk 6 ay boyunca kırmızı hücre boyutu azalır. Kırmızı hücre boyutu bebeklik döneminin geri kalan kısmında en küçüktür ve çocukluk döneminde kademeli olarak artar. Ortalama değerler, kızlarda yedi yaşından sonra erkeklere göre hafifçe daha yüksektir, ancak yetişkinlerde cinsiyet farkları rapor edilmemiştir (Tablo 8) (129,130).

Tablo 8: Yaş Gruplarına Göre MCV Alt Limitleri (128)

Yaş		MCV	
		Medyan	Alt Limit
0,5-2		77	70
2-5		79	73
5-9		81	75
9-12		83	76
12-14	Erkek	85	77
	Kadın	84	76
14-18	Erkek	87	78
	Kadın	86	77
18-49	Erkek	90	80
	Kadın	90	80

2.3.4.4. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)

Birçok sağlık kurumunda hemogramın kolay ulaşılabilir bir test olması sebebiyle hemogram parametreleri tek başına ve birbirleriyle olan ilişkilerine göre birçok çalışmaya konu olmuştur. Sepsis, travma gibi durumlarda oluşan inflamasyon sebebiyle vücuttaki lökosit/nötrofil sayısı artmakta ve lenfositler de redistribüsyona ve marjinalizasyona uğramakta olup azalmaktadır. Buradan yola çıkarak artan nötrofil sayısına kıyasla azalan lenfosit sayısı sebebiyle NLR artmaktadır. Birçok çalışmada artan NLR'nin mortalite yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (131,132). Akut koroner sendrom, kalp yetmezliği tanıları olan ve CABG cerrahisine giden hastalarda NLR'nin prognostik rolü gösterilmiştir (133,134).

2.3.5. Tedavi

2.3.5.1. Reperfüzyon Tedavileri

2.3.5.1.1. Perkütan Koroner Girişim

1977 yılında balonla şişirilmiş perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) uygulanmaya başlandığından beridir koroner arter oklüzyonu olan hastalar önemli ölçüde iyileşmiştir. İlk zamanlar işlem yüksek komplikasyon ve başarısızlık oranlarına sahip olsa da ilerleyen teknolojik gelişmelerle beraber günümüzde birçok lezyon stentler ile tedavi edilebilmektedir (135). Balonla dilatasyon sağlanmasının yanı sıra artık stentler ile açıklığın kalıcı hale gelmesi sağlanmaktadır.

İskemik semptomların başlamasından sonraki ilk 12 saat içerisinde deneyimli bir ekip tarafından PCI uygulanması önerilmektedir (136). Birçok çalışma kardiyovasküler mortalite, re-infarkt ve inme açısından PCI'nın fibrinolitik tedaviye üstün olduğunu göstermektedir (137).

Tarihsel olarak, revaskülarizasyonla ilgili çoğu çalışma anjiyografik kriterlere dayalı olarak yapılmış ve rapor edilmiştir. Birçok çalışma "kritik" lezyon olarak %70'den fazla çap daralmasını tanımlamıştır; (%50 sol ana koroner arter). Fonksiyonel kriterler, örneğin fraksiyonel akım rezervi (FFR) değerlendirmesi, revaskülarizasyonun ne zaman gerektiğine karar vermede kullanılmıştır. FFR değeri 0.80'den büyük olan koroner darlıklar da kritik darlık olarak kabul edilir (138,139)

2.3.5.1.2. Koroner Arter ByPass Greft Cerrahisi

Koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi tüm dünyadaki kardiyak cerrahiler arasında en sık yapılan cerrahidir (140). Koroner cerrahinin gelişimi 1910'lara kadar dayanmaktadır. Alexis Carrel ilk kez 1910'da koroner arterlerde operasyonu tanımladı ve köpeklerde intratorasik aortik ve kardiyak anastomozları başarıyla gerçekleştirdi (141). 1946'da Arthur Vineberg, sol internal torasik arteri (LITA) doğrudan sol ventrikülün ön duvarına yerleştirerek bu cerrahiyi daha da geliştirdi (142).

CABG operasyonları ilk başlarda tantal halkaları ile yapılmaya başlanmış ve devamında CABG işlemlerinde sağ internal torasik arter (RITA), safen ven, radial arter kullanılmaya devam edilmiştir. İlerleyen yıllarda total arter revaskülarizasyonu (TAR) hem internal torasik arterin hem de radial arterin kullanımı da söz konusu olmuştur (143).

Zaman içerisinde sternotomi uygulamasından uzaklaşarak minimal invazif koroner cerrahi gelişti ve ilk olarak direk minimal invazif koroner arter bypass greftlemesi (MIDCAP) 1990'ların ortalarında anterior mini-torakotomi ile uygulanmıştır (140). CABG operasyonu hala günümüzde özellikle 3 damar hastalıkları ve sol ana koroner arter hastalıkları gibi çoklu damar hastalıklarında 'altın standart' tedavi yöntemidir. ASCERT, FREEDOM ve SYNTAX gibi CABG ve PCI'nin kıyaslandığı birçok çalışma CABG'nin PCI'ya uzun dönem sağ kalımda üstün olduğunu göstermiştir (144-146). Bu üstünlük de yüksek olasılıkla LITA'nın LAD anastomozuna bağlanabilir, çünkü sol ventrikülün kan ihtiyacının dörtte üçünden fazlası sol ana koroner arterden gelmektedir (147). Bu çalışmalarda binlerce hasta en az 3 yıl boyunca takip edilmiş ve neticede kompleks koroner arter hastalığı olan hastalar için CABG'nin standart tedavi yöntemi olarak kalması desteklenmiştir. Buna ek olarak, daha az kompleks hastalar için PCI'nin de kabul edilebilir bir alternatif olduğundan bahsedilmiştir (140).

2.3.5.2. Farmakolojik Tedaviler

2.3.5.2.1. Anti-iskemik Tedaviler

Nitrogliserin: Venöz yapıların dilatasyonu ile kalbin ön ve arka yükünü azaltarak miyokardiyal oksijen talebini azaltan bir vazodilatatördür; büyük koroner arterleri genişleterek ve iskemik bölgelere kolateral akışı artırarak miyokardiyal oksijen tedarikini artırır. Nitrogliserin başlangıçta dilaltı veya yanak spreyi yoluyla (0,3-0,6 mg) her 5 dakikada bir toplam 3 doz şeklinde verilmelidir. Eğer ağrı devam ederse, intravenöz (IV) nitrogliserin uygulamasına başlanmalıdır (başlangıç hızı 5-10 µg/dk, semptomlar rahatlayana kadar veya sistolik kan basıncı 100 mm Hg'nin altına düşene kadar her 3 ila 5 dakikada bir 10 µg/dk artırarak). Ağrı epizodu çözüldüyse, topikal veya oral nitratlar kullanılabilir ve hasta 12 ila 24 saat boyunca ağrısızsa IV nitrogliserini yerine alabilir (148). Nitrogliserin kullanımının mutlak kontraendikasyonları, hipotansiyon veya önceki 24 saat içinde sildenafil veya önceki 48 saat içinde tadalafil kullanımıdır (149).

Morfin ve Diğer Analjezikler: İskemiye bağlı semptomlar, nitrogliserin uygulamasının 3 dozu sonrasında hafifletilemezse veya iskemik semptomlar tekrarlırsa, morfin önerilmektedir. Bu durumlarda, ihtiyaca göre intravenöz olarak her 5 ila 30 dakikada bir 1 ila 5 mg morfin sülfat verilebilir; bu sırada kan basıncı ve solunum hızı dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Morfin, güçlü bir analjezik ve anksiyolitik olarak etki eder; ayrıca, hemodinamik etkileri USAP/NSTEMI tedavisinde faydalı olabilir. 2007 ACC/AHA kılavuzları kontrol edilemeyen iskemik rahatsızlık için morfin kullanımı önerisini sınıf I'den sınıf IIa'ya düşürdü (150).

ACC/AHA kılavuzları, USAP/NSTEMI ile bir hasta başvurduğunda, non-steroid antiinflatuar ilaçların (NSAID) kullanımının (aspirin dışındaki) kesilmesi gerektiğini belirtir (151); çünkü EXTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment–Thrombolysis In Myocardial Infarction 25) çalışması, bu ilaçların olumsuz kardiyovasküler olaylar riskini artırdığını bulmuştur (152).

Beta Blokerler: Beta blokerler, miyokarttaki beta-1 adrenerjik reseptörleri inhibe ederek miyokardial kontraktileti ve kalbin atım hızını azaltarak miyokardın

oksijen talebinin azaltılır. 2007 ACC/AHA kılavuzları, kontraendikasyon olmadığı durumlarda, AKS'nin başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde oral beta bloker tedavisinin başlatılması gerektiğini belirtir (sınıf I önerisi) (153). Tüm hastalar için oral doz dinlenme halindeki hedef kalp tepe atımını 50 ila 60 atım/dk aralığına getirecek şekilde ayarlanmalıdır. Başvuru anında hipertansif olan hastalara intravenöz beta bloker verilmesi mantıklıdır (sınıf IIa önerisi). COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction) çalışması, intravenöz beta bloker tedavisi alan hastalarda kardiyojenik şok riskinin tedavi edilmeyenlere göre daha yüksek olduğunu bulmuştur (özellikle taşikardi, hipotansiyon veya Killip sınıfı II veya III konjestif kalp yetmezliği olan hastalar için). Bu bulgu nedeniyle, 2007 ACC/AHA kılavuzları intravenöz beta bloker kullanımında dikkatli olunması gerektiğini önerir (154). Beta bloker kontraendikasyonları arasında şiddetli sinüs bradikardisi (kalp tepe atımı <50 atım/dk), belirgin birinci derece atrioventriküler blok (EKG'de P-R aralığı>0,24 saniye) veya herhangi bir ikinci veya üçüncü derece atrioventriküler blok, kalıcı hipotansiyon, pulmoner ödem, bronkospazm öyküsü, idrar çıkışının azaldığı durumlar ve kardiyojenik şok riskinin artmış olması yer alır (153). USAP/NSTEMI hastalarını içeren birçok plasebo kontrollü çalışma, beta blokerlerin sonraki MI ve tekrarlayan iskemi insidansını azalttığını göstermiştir (155–157).

Kalsiyum kanal blokerleri: Miyokardın (miyokardiyal oksijen talebini azaltarak) ve vasküler düz kasın (koroner vazodilatasyonu sağlayarak ve miyokardiyal kan akışını artırarak) kontraksiyonunu inhibe eder. ACC/AHA kılavuzları tam doz nitrat ve beta bloker tedavisi sonrasında dirençli semptomları olan hastalarda, beta bloker kontraendikasyonu bulunan hastalarda ve Prinzmetal varyant anjinası olan hastalarda kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımını önermektedir (153). Bu tür hastalar için kalp tepe atımını azaltan kalsiyum kanal blokerleri (örneğin, diltiazem veya verapamil) önerilir. Kalsiyum kanal blokerleri, şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu veya pulmoner ödemi olan hastalara verilmemelidir (158). DAVIT (Danish Verapamil Infarction Trial), AKS'li hastalar için kalsiyum kanal blokerinin etkinliğini değerlendiren bugüne kadar yapılan en büyük rastgele denemelerden biridir. Sonuçlar, şüpheli AKS'li hastalara verapamil verildiğinde ölüm veya MI oranlarında düşüş eğilimi olduğunu gösterdi (159). Benzer şekilde, diltiazem kullanımı ile MI ve refrakter anjina oranlarında azalma bulunmuştur (160). Kalp hızını azaltmayan

nifedipin için ise, beta blokerlerin kullanılmadığı durumlarda nifedipin uygulanmasının akut MI'lı hastalara zararlı olduğu gösterilmiştir (161). Yeni dihidropiridin kalsiyum antagonisti amlodipin ve felodipin, özellikle AKS'li hastalara yönelik olarak geliştirilmemiş olsalar da KAH'lı normotansif hastalar veya kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansif hastaları içeren çalışmalar bu ajanların önemli faydalar sağladığını göstermiştir.

2.3.5.2.2. Anti-platelet Tedaviler

Aspirin: Aspirin, siklooksijenaz 1'i geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek tromboksan A2 sentezini bloke eder, böylece trombosit agregasyonunu azaltır. Dört rastgele deneme, AKS ile **başvuran** hastalarda, plaseboya kıyasla aspirinin ölüm veya MI riskini %50'den fazla azalttığını göstermiştir (162,163). Aspirin tedavisinin mutlak kontraendikasyonları arasında dökümente edilmiş aspirin alerjisi (örneğin, astım veya anafilaksi), aktif kanama veya bilinen bir trombosit bozukluğu bulunur (153).

Klopidogrel: Klopidogrel, trombositlerde P2Y₁₂ adenosin difosfat (ADP) reseptörünü bloke eden bir tiyenopiridin türevidir. Bu etki trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu azaltır, kanama süresini uzatır ve kan viskozitesini düşürür. Klopidogrel ve aspirin tedavisi, temel olarak tüm ACS hastalarına önerilir.

CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) çalışmasında hastalar (n= 12,562) ya sadece aspirin (75-325 mg/gün) ya da aspirin ve klopidogrel (300 mg yükleme dozu, ardından 75 mg/gün) alacak şekilde randomize olarak ayrılmıştır (164). Kardiyovasküler ölüm, MI veya inme gibi birincil sonlanım insidansı, düşük riskli ve yüksek riskli AKS hastaları için aspirin ve klopidogrel (11.4%) alanlarda aspirin alana (9.3%) göre %20 daha düşük saptanmıştır (P<0.0001) (165). Klopidogrel büyük kanama vakalarıyla önemli derecede ilişkilendirildi, ancak yaşamı tehdit eden kanama vakalarıyla aynı düzeyde ilişkilendirilmedi. Önceden belirlenen alt grup analizi olan PCI-CURE, PCI'dan önce klopidogrel ile tedavisinin 30 gün ve 1 yıl sonra kardiyak olayları %31 azalttığını gösterdi (166).

Klopidogrel alımından en az 5 gün önce CABG ameliyatına girecek olan hastalarda major kanama riski artmıştır. Bu nedenle ACC/AHA yönergeleri, mümkünse cerrahiden en az 5 gün önce klopidogrel kesilmesini önermektedir (153).

Klopigodrel tedavisi ya PCI yapılırken verilebilir ya da CABG işlemine kadar bekletilebilir.

Yeni P2Y12 ADP inhibitörleri: Aspirin ve klopidoğrel ile ikili anti-platelet tedavisine rağmen nüks eden aterotrombotik olaylardaki yüksek oranlar, daha etkin P2Y12 inhibitörlerinin bulunmasını tetiklemiştir.

Prasugrel, geri dönüşümsüz bir P2Y12 ADP reseptör antagonistidir. Birkaç çalışma, prasugrel'in günlük 75 mg veya hatta 150 mg dozlarda verilen klopidoğrelle göre çok daha yüksek (neredeyse iki katı) düzeylerde trombosit inhibisyonu yaptığını göstermiştir (167). PCI planlanan 13608 yüksek riskli AKS hastasının katıldığı TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) çalışmasında hastalara prasugrel (60 mg yükleme ve 10 mg günlük doz) ve klopidoğrel verilmiş ve bu hastaların 6. ve 15. aylardaki kardiyovasküler ölüm, MI ve inme sonlanımları kıyaslandığında; prasugrel verilen grup anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ($p<0,001$) (168). Stent trombozu riski de prasugrel verilen grupta klopidoğrel verilen gruba kıyasla anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0,001$). TIMI majör kanama riski, özellikle ölümcül kanama riski, prasugrel alan hastalarda (2.4%) klopidoğrel alanlara göre daha yüksekti (1.8%; $P=0.03$).

Tikagrelor (AZD6140) geri dönüşümlü bir oral P2Y12 reseptörü antagonistidir ve yaklaşık 12 saatlik yarı ömrüne sahiptir. 18624 AKS hastasının katıldığı PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) çalışmasında 12 ay boyunca hastalara randomize şekilde tikagrelor (180 mg yükleme dozu ve 90 mg günde iki kez idame doz) ve klopidoğrel verilmiş ve kardiyovasküler ölüm, MI veya inme primer sonlanımı açısından bakıldığında da tikagrelor alan hastaların %9,8'i ve klopidoğrel alan hastaların %11,7'sinde bahsedilen primer sonlanımların gerçekleştiği saptandı (HR, 0.84; %95 CI, 0.77-0.92; $P<0.001$) (169). Herhangi bir nedene bağlı ölüm oranı da tikagrelor alanlarda daha az saptandı ($P<0.001$). Büyük kanama oranları genel olarak tikagrelor ve klopidoğrel grupları arasında benzerdi (sırasıyla %11,6 ve %11,2; $P=0.43$).

2.3.5.2.3. Anti-koagulan Tedaviler

Anfraksiyone heparin (UFH): Birçok rastgele kontrollü çalışmanın sonuçları, UFH'nin aspirine göre daha düşük ölüm veya MI oranlarıyla ilişkilendirildiğini göstermektedir (163,170). Kılavuzlar vücut ağırlığına göre ayarlanmış UFH dozlamasını (60 U/kg yükleme dozu ve 12 U/kg/saat infüzyon) ve UFH'nin kontrolün yaklaşık 1,5 ila 2,0 katı veya yaklaşık 50 ila 70 saniye olan aktif parsiyel tromboplastin zamanı hedef aralığına göre standardize edilmiş bir nomograma göre ayarlanmasını önerir. UFH'nin AKS ile başvurunun ardından en az 48 saat boyunca uygulanması gerekmektedir (153).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH): İskemik olayların tekrar oranları UFH verildiğinde dahi yüksek kaldığı için, düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) daha iyi antikoagülasyon sağlama amacıyla geliştirildi. Bunlar hem faktör Xa'ya hem de faktör IIa'ya karşı etkilidir; bu nedenle hem trombinin etkisini hem de trombin üretimini inhibe ederler. UFH'ye göre diğer avantajları arasında daha düşük trombositopeni oranı (171), daha fazla biyoyararlanım ve daha az plazma proteinine bağlanma yer alır; bu da UFH'de olduğu gibi antikoagülasyon seviyesinin izlenmesini gereksiz kılar. Deltaparin, enoksaparin ve nadroparin gibi birkaç çeşit DMAH olsa da sadece enoksaparinin fayda sağladığı gösterilmiştir. ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events) and TIMI 11B çalışmaları enoksaparinin UFH'ye kıyasla ölüm, MI, tekrarlayan iskemi sonlanımı açısından %20 azalma sağladığını göstermiştir (172). Enoksaparinin faydaları ST segment depresyonu olan, artmış troponin değerleri olan ve TIMI skoru yüksek olan hastalarda daha fazladır. Major kanama riski açısından UFH ile aynı bulunmuştur (7).

Direk trombin inhibitörleri: Direk trombin inhibitörlerinin, indirek trombin inhibitörleri üzerinde birkaç potansiyel avantajı vardır. Etkileri için antitrombin gibi bir koenzime ihtiyaç duymazlar ve doğrudan pıhtıya bağlı trombini inhibe edebilirler. Plazma proteinleriyle etkileşime girmezler bu sebeple de trombositopeniye neden olmazlar.

Faktör Xa inhibitörleri: Fondaparinuxs sentetik bir pentasakkarittir ve antitrombine ihtiyaç duyan indirek bir faktör Xa **inhibitörüdür**. Major kanama riski fondaparinuxta enoksaparine kıyasla %50 daha az bulunmuştur. Kılavuzlar, 24 saat

içinde CABG planlanmayan ve konservatif olarak tedavi edilecek olan AKS hastalarında fondaparinuxu sınıf I öneri olarak önermektedir. Ek olarak da konservatif tedavi planlanan ve kanama riski yüksek olan hastalarda fondaparinuxun diğer antikoagülanlara kıyasla tercih edilmesi gerektiğini önermektedir (sınıf I öneri) (153).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07/03/2023 tarihli 3829 sayılı onayı alınmıştır.

Bu çalışmaya 01.01.2020 – 01.01.2023 tarihleri arasında Acil Servis'te EKG değişikliği olmamasına ve troponin değerleri 99 persentil olmasına rağmen AKS ön tanısı ile ve kardiyoloji kliniğine yatırılan ve koroner anjiyografi yapılanlar dahil edilmiştir. 18 yaş altında olan, yüksek duyarlıklı troponin değeri referans limitinin (14 ng/L) üzerinde olan ve verilerinde eksiklik olan hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmamız kesitsel retrospektif olarak tasarlanmıştır. Hastaların hastane sistemimizdeki dosyalarından klinik öyküleri, elektrokardiyografileri, laboratuvar sonuçları, koroner anjiyografi raporları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların troponin değerleri Elecsys Troponin T hs, Roche (Üst Referans Limiti: 14 ng/L) kiti ile çalışılmıştır. Serum laktat değerleri Siemens Rapidlab cihazı ile, C-Reaktif Protein değerleri Roche Cobas cihazı ile ve NLR ve MCV değerleri de Mindray cihazı ile çalışılmıştır.

Koroner anjiyografileri raporlarına göre hastalar kritik darlık, non-kritik darlık ve normal koroner arter olarak üç gruba ayrılmıştır. Birinci grup koroner anjiyografilerinde koroner darlık oranı $>70\%$ olan veya FFR $>0,8$ olan sonuçlar kritik darlık olarak değerlendirilmiş ve stent, balon dilatasyon uygulaması yapılmış veya CABG operasyonuna yönlendirilmiş kritik darlığa sahip hastalar 'Girişim' grubu. İkinci grup herhangi darlık olmayan ve normal koroner anatomiye sahip hastalar normal koroner arter olarak kategorize edilmiştir ve bu hastalar 'Normal koroner arter' grubu. Üçüncü grup bu iki grup dışındaki kritik darlığa sahip olmayan fakat koroner arterlerinde darlık saptanan ve akut koroner sendrom tanısı alıp girişim yapılmayan ve medikal tedavi başlanan hastalarda 'Anlamlı darlık yapmayan KAH – Medikal' grubu olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmamızdaki tüm hastalardan elde edilen laboratuvar sonuçları, klinik bilgilerinden hesaplanan HEART skorlamaları ve koroner anjiyografi sonuçlarından alınan veriler, istatistiksel analiz için SPSS 25.0 for Windows programında analiz

edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Anlamlı cut-off değerleri ROC analizi ile incelenmiştir. Sonlanıma etki eden faktörler Logistic Regresyon Analizi ile incelenmiştir. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması söz konusu değildir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Bunlar sırasıyla girişim, anlamlı darlık yapmayan KAH - Medikal ve normal koroner arter grubu olarak adlandırılmıştır. ‘Girişim’ başlığında koroner anjiyografi esnasında stent ile müdahale edilen, balon dilatasyon yapılan hastalar ve CABG operasyonuna yönlendirilen hastalar yer almakta olup; ‘Anlamlı darlık yapmayan KAH - Medikal’ başlığında koroner anjiyografilerinde belirli düzeylerde darlık saptanan fakat girişim ihtiyacı olmayıp medikal tedavi kararı verilen hastalar yer almakta ve son olarak da ‘Normal Koroner Arter’ başlığında da koroner anjiyografi uygulandıktan sonra koroner arterlerinde herhangi bir düzeyde darlık saptanmayan ve normal bir koroner anatomiye sahip hastalar bulunmaktadır.

Tablo 9: Çalışmaya Katılan Tüm Hastaların Demografik Özellikleri, Laboratuvar Parametreleri ve HEART Skorları

		Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)
Cinsiyet (n)	Erkek	256	(%71,51)
	Kadın	102	(%28,49)
Yaş		57,46±10,88	58 (31-85)
Troponin1		6,64±2,74	6,15 (3-13,95)
Troponin2		7,13±2,76	6,82 (3-13,98)
Delta Troponin		0,49±1,75	0,16 (-4,33-10,98)
Delta Troponin (%)		12,56±38,24	2,67 (-42,6-366)
NLR		2,44±1,65	2,11 (0,3-19,36)
MCV		87,35±5,92	87,9 (65-101,5)
Laktat		1,88±0,8	1,75 (0,69-8,84)
CRP		8,48±18,83	3,87 (0,09-212,07)
HEART Skoru		3,62±1,27	4 (1-8)
Hikâye		1,2±0,4	1 (1-2)
EKG		0,26±0,52	0 (0-2)
Age (Yaş)		1,11±0,61	1 (0-2)
Risk		1,05±0,63	1 (0-2)
Troponin		0±0	0 (0-0)

Çalışmaya yaşları 31-85 arası değişen 256 erkek ve 102 kadın olmak üzere toplam 358 kişi alınmıştır. Çalışmadaki erkeklerin oranı %71,51 iken kadınların oranı %28,49 olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $57,46 \pm 10,88$ 'dir. Hastaların delta troponin değerleri -4,33 ile 10,98 arasında değişmekte olup ortalaması $0,49 \pm 1,75$ 'tir. Hastaların delta troponin yüzdelik değerlerine bakıldığında ise %-42,6 ile %366 arasında değişmekte olup ortalaması $12,56 \pm 38,24$ 'tür. Hastaların NLR değerleri 0,3 ile 19,36 arasında değişmekte olup ortalaması $2,44 \pm 1,65$ 'tir. MCV değerleri 65 ile 101,5 arasında değişmekte olup ortalaması $87,35 \pm 5,92$ 'dir. Laktat parametresine bakıldığında hastaların laktat değerleri 0,69 ile 8,84 aralığında ve ortalaması $1,88 \pm 0,8$ 'dir. CRP değerleri minimum 0,09 ve maksimum 212,07 aralığında saptanırken CRP ortalaması $8,48 \pm 18,83$ 'tür. Çalışmaya katılan hastaların HEART skorları hesaplandığında en düşük skor 1 iken en yüksek skor 8 saptanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların HEART skoru ortalaması ise $3,62 \pm 1,27$ olarak saptanmıştır. HEART skoru alt parametreleri incelendiğinde; H (Hikâye) skor ortalaması $1,2 \pm 0,4$, E (EKG) skor ortalaması $0,26 \pm 0,52$, A (Yaş) skor ortalaması $1,11 \pm 0,61$, R (Risk Faktörleri) ortalaması $1,05 \pm 0,63$ olarak saptanmıştır. HEART skorunda yer alan T (Troponin) değerleri çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda ilk bakılan ve kontrol bakılan troponin değerleri referans aralığının altında olması sebebiyle 0 (sıfır) olarak kabul edilmiş ve hiçbir hasta bu kategoriden puan almamaktadır.

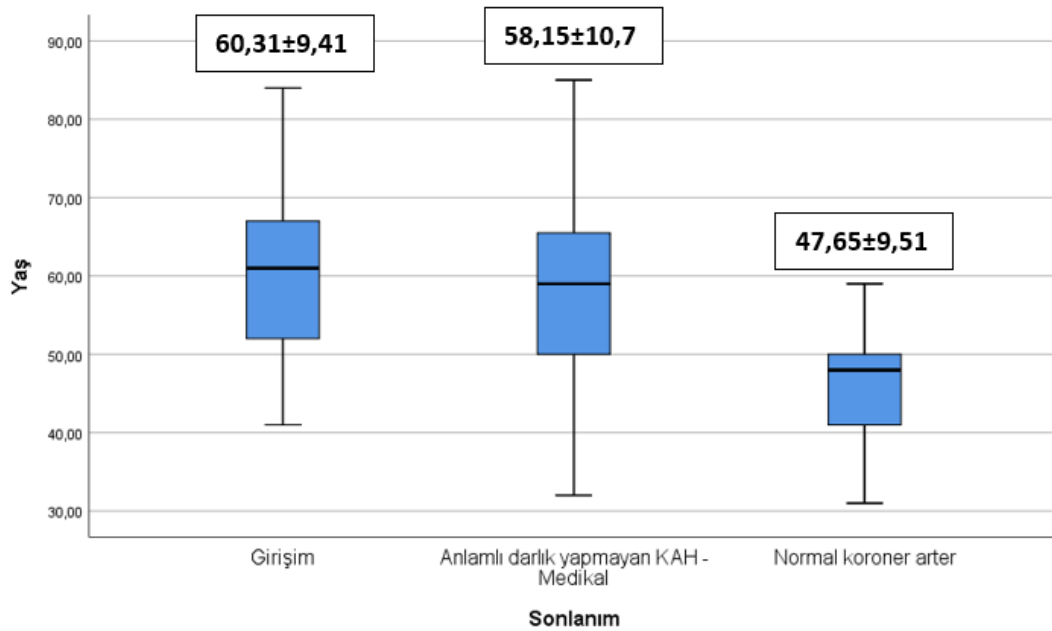
Anjiyografi sonuç grupları ile çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetleri arasındaki ilişki Tablo 10'da gösterilmiştir. Ki kare testi kullanılarak elde edilen veriler tablonun altında yer almaktadır.

Tablo 10: Anjiyografi Sonuç Grupları ile Cinsiyet Arasındaki İlişki

		Erkek		Kadın		p
		n	%	n	%	
Sonlanım	<i>Girişim</i>	82	(75,23)	27	(24,77)	0,307
	<i>Anlamlı darlık yapmayan KAH - Medikal</i>	145	(71,43)	58	(28,57)	
	<i>Normal koroner arter</i>	29	(63,04)	17	(36,96)	
Girişim	Yok	174	(69,88)	75	(30,12)	0,302
	Var	82	(75,23)	27	(24,77)	
Anlamlı darlık yapmayan KAH - Medikal	Yok	111	(71,61)	44	(28,39)	0,969
	Var	145	(71,43)	58	(28,57)	
Normal koroner arter	Yok	227	(72,76)	85	(27,24)	0,173
	Var	29	(63,04)	17	(36,96)	

Ki-Kare Testi

Anjiyografi sonuç grupları ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde; gruplar ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,307$). Gruplar kendi içerisinde cinsiyet ile kıyaslaması yapıldığında Girişim varlığı ve yokluğunun cinsiyet ile kıyasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,302$). Aynı şekilde Anlamlı darlık yapmayan KAH saptanması ve saptanmamasının cinsiyet ile kıyasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,969$). Normal koroner arter varlığı ve yokluğunun cinsiyet ile kıyasında da anlamlı bir saptanmamıştır ($p=0,173$).

**Şekil 5:** Anjiyografi Sonuç Gruplarına Göre Yaş Ortalaması

Anjiyografi sonuç gruplarına göre hastaların yaş ortalamaları incelendiğinde Girişim grubunun yaş ortalaması 60,31±9,41; Anlamlı darlık yapmayan KAH – Medikal grubunun yaş ortalaması 58,15±10,71 ve Normal koroner arter grubunun yaş ortalaması 47,65±9,51 olarak saptanmış olup Normal koroner arter grubundaki hastaların yaşı anlamlı bir şekilde diğerlerinden daha küçüktür (p<0,001).

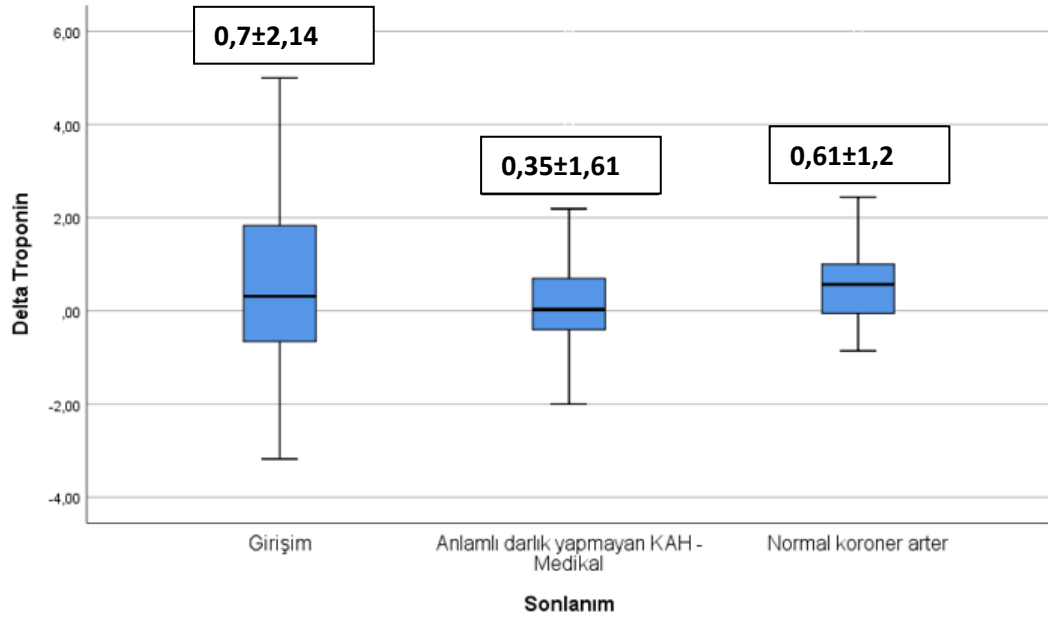
Tablo 11’de yer alan verilerde içerisinde hastaların başvuru anında alınan troponin değerleri ‘Troponin 1’ ve kontrol troponin değerleri de ‘Troponin 2’ olarak adlandırılmıştır. ‘Delta Troponin’ hastaların troponin değişimlerini sayısal olarak göstermekte olup ‘Delta Troponin (%)’ de bu değişimin yüzdelik karşılığını ifade etmektedir.

Tablo 11: Anjiyografi Sonuç Grupları ile Laboratuvar Parametrelerinin İlişkisi

	Sonlanım						p
	Girişim		Anlamlı darlık yapmayan KAH - Medikal		Normal koroner arter		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
Troponin 1	7,46±2,69	7,39 (3-13)	6,48±2,65	6,04 (3-13,95)	5,38±2,67	4,4 (3-13,62)	<0,001
Troponin 2	8,16±2,59	7,88 (3-13,98)	6,83±2,62	6,32 (3-13,89)	5,99±3,01	4,71 (3-13,69)	<0,001
Delta Troponin	0,7±2,14	0,31 (-3,18-10,98)	0,35±1,61	0,03 (-4,33-7,18)	0,61±1,2	0,57 (-2-6)	0,077
Delta Troponin (%)	17,82±51,35	5,6 (-42,6-366)	9,76±32,69	0,36 (-39,2-178,6)	12,48±19,39	11,2 (-33,33-80)	0,056
NLR	2,46±1,32	2,14 (0,53-7,42)	2,46±1,72	2,11 (0,3-19,36)	2,3±2	2,03 (0,67-14,76)	0,479
MCV	88,19±5,53	88,7 (65-100,7)	86,96±6,1	87,8 (65-101,5)	87,04±5,91	87,75 (65,2-95,2)	0,190
Laktat	2,05±1,01	1,9 (0,69-8,84)	1,85±0,66	1,74 (0,83-4,39)	1,65±0,74	1,56 (0,7-3,88)	0,007
CRP	10,75±18,47	4,71 (0,3-136,64)	7,93±20,78	3,23 (0,1-212,07)	5,54±5,62	3,71 (0,5-27,85)	0,011

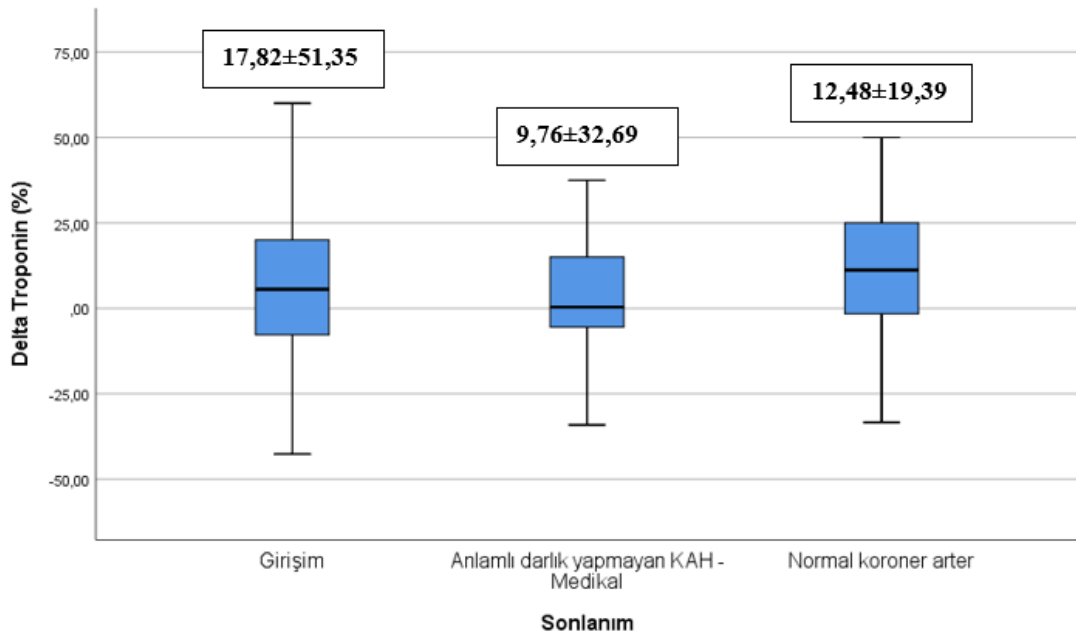
Kruskal Wallis Testi

Troponin 1 değerlerinin girişim olan grup için ortalaması $7,46 \pm 2,69$, anlamlı darlık yapmayan KAH – medikal olan grup için ortalaması $6,48 \pm 2,65$ ve normal koroner arter olan grup için ortalaması $5,38 \pm 2,67$ olarak saptanmıştır. Troponin 1 ve Troponin 2 değerleri girişim yapılan hastalarda en yüksek, anlamlı darlık saptanmayıp medikal tedavi kararı verilen hastalarda daha düşük ve normal koroner arterlere sahip hastalarda da en düşük olarak saptanmış ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).



Şekil 6: Anjiyografi Sonuç Gruplarına Göre Delta Troponin Değerleri

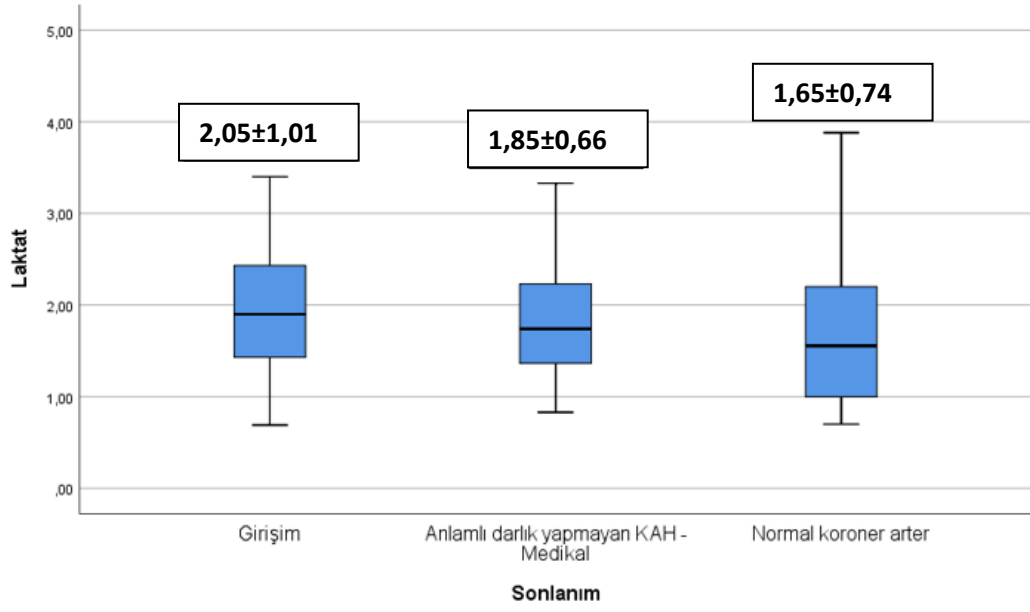
Delta troponin değerleri girişim olan grupta ortalama $0,7 \pm 2,14$, anlamlı darlık yapmayan KAH – medikal olan grupta $0,35 \pm 1,61$ ve normal koroner arter olan grupta $0,61 \pm 1,2$ olarak saptanmış ve birbirleriyle olan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,077$).



Şekil 7: Anjiyografi Sonuç Gruplarına Göre Delta Troponin (%) Değerleri

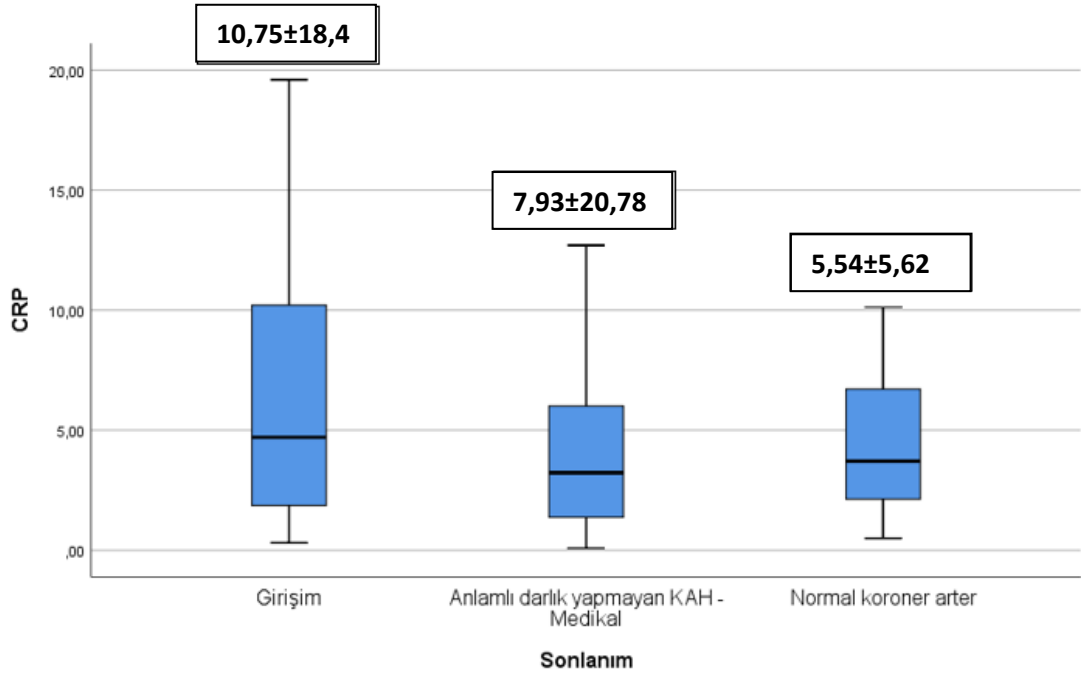
Girişim grubunda ortalama delta troponin yüzdesi $17,82 \pm 51,35$, anlamlı darlık yapmayan KAH – medikal grubunda $9,76 \pm 32,69$ ve normal koroner arter grubunda da $12,48 \pm 19,39$ olarak saptanmıştır. Kontrol troponin ile ilk başvuru anında alınan troponin değerleri arasındaki yüzdelik değişimler incelendiğinde sonlanım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,056$).

Girişim, anlamlı darlık yapmayan KAH – medikal ve normal koroner arter gruplarındaki hastaların NLR değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,479$). Aynı şekilde hastaların MCV değerleri incelendiğinde de sonlanım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,190$).



Şekil 8: Laktat ile Anjiyografi Sonuç Grupları İlişkisi

Anjiyografi sonuç gruplarının laktat değerleri incelendiğinde girişim olan gruptaki ortalama laktat değerleri $2,05 \pm 1,01$; anlamli darlık yapmayan KAH – medikal olan grupta $1,85 \pm 0,66$ ve normal koroner arter olan grupta da $1,65 \pm 0,74$ olarak saptanmıştır. Girişim yapılan gruptaki laktat değerleri normal koroner artere sahip olan gruba göre yüksektir ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$). Laktat değerleri açısından girişim yapılan ve medikal tedavi kararı verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 9: CRP ile Anjiyografi Sonuç Grupları İlişkisi

Girişim yapılan gruptaki CRP değeri ortalama $10,75 \pm 18,47$, anlamli darlik yapmayan ve medikal tedavi kararı verilen grupta $7,93 \pm 20,78$ ve normal koroner arterlere sahip olan grupta da $5,54 \pm 5,62$ olarak saptanmıştır. Bu değerler incelendiğinde girişim grubundaki CRP değerleri anlamli darlik yapmayan KAH – medikal grubundaki CRP değerlerinden daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlidir ($p=0,011$).

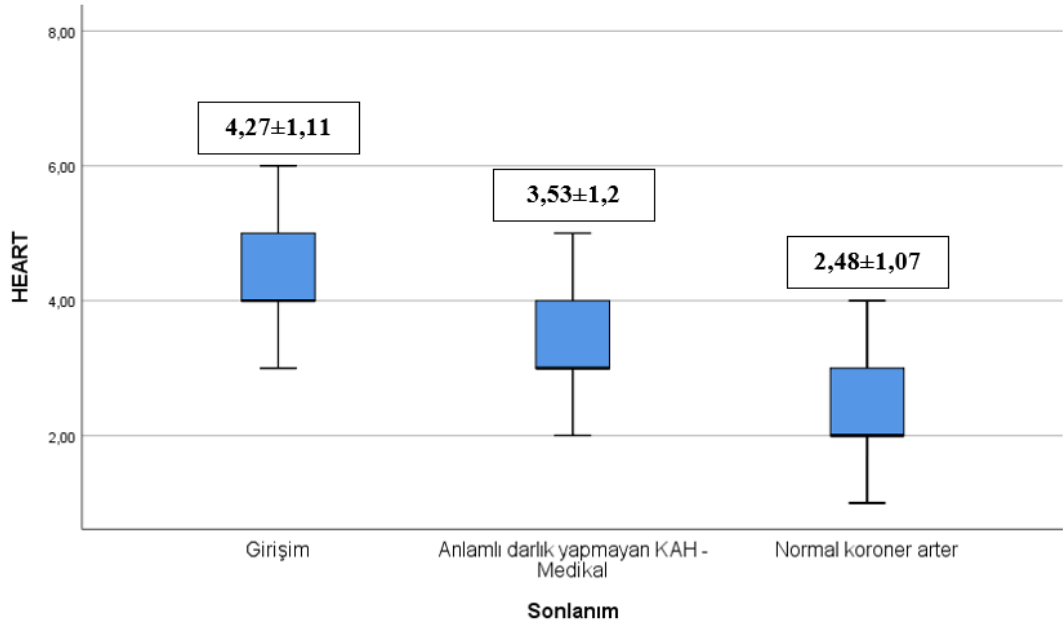
Çalışmadaki tüm hastaların HEART skoru hesaplandı ve alt parametrelerine göre Tablo 12’de belirtildi. Girişim yapılan gruptaki HEART skoru ortalama $4,27 \pm 1,11$ ve medyanı 4 (min 2, max 7), anlamli darlik yapmayan ve medikal tedavi kararı verilen grupta $3,53 \pm 1,2$ ve medyanı 3 (min 1, max 8), normal koroner arterlere sahip olan grupta da $2,48 \pm 1,07$ ve medyanı 2 (min 1, max 5) olarak saptanmıştır.

Tablo 12: Anjiografi Sonuç Grupları ile HEART Skoru ve Alt Parametrelerinin İlişkisi

	Sonlanım						p
	Girişim		Anlamlı darlık yapmayan KAH - Medikal		Normal koroner arter		
	<i>Ort±s.s.</i>	<i>Medyan (Min-Max)</i>	<i>Ort±s.s.</i>	<i>Medyan (Min-Max)</i>	<i>Ort±s.s.</i>	<i>Medyan (Min-Max)</i>	
HEART	4,27±1,11	4 (2-7)	3,53±1,2	3 (1-8)	2,48±1,07	2 (1-5)	<0,001
Hikâye	1,34±0,48	1 (1-2)	1,16±0,37	1 (1-2)	1,07±0,25	1 (1-2)	<0,001
EKG	0,3±0,46	0 (0-1)	0,26±0,57	0 (0-2)	0,15±0,42	0 (0-2)	0,061
Age (Yaş)	1,28±0,56	1 (0-2)	1,12±0,59	1 (0-2)	0,65±0,57	1 (0-2)	<0,001
Risk	1,35±0,6	1 (0-2)	0,99±0,58	1 (0-2)	0,61±0,61	1 (0-2)	<0,001
Troponin	0±0	0 (0-0)	0±0	0 (0-0)	0±0	0 (0-0)	1,000

Kruskal Wallis Testi

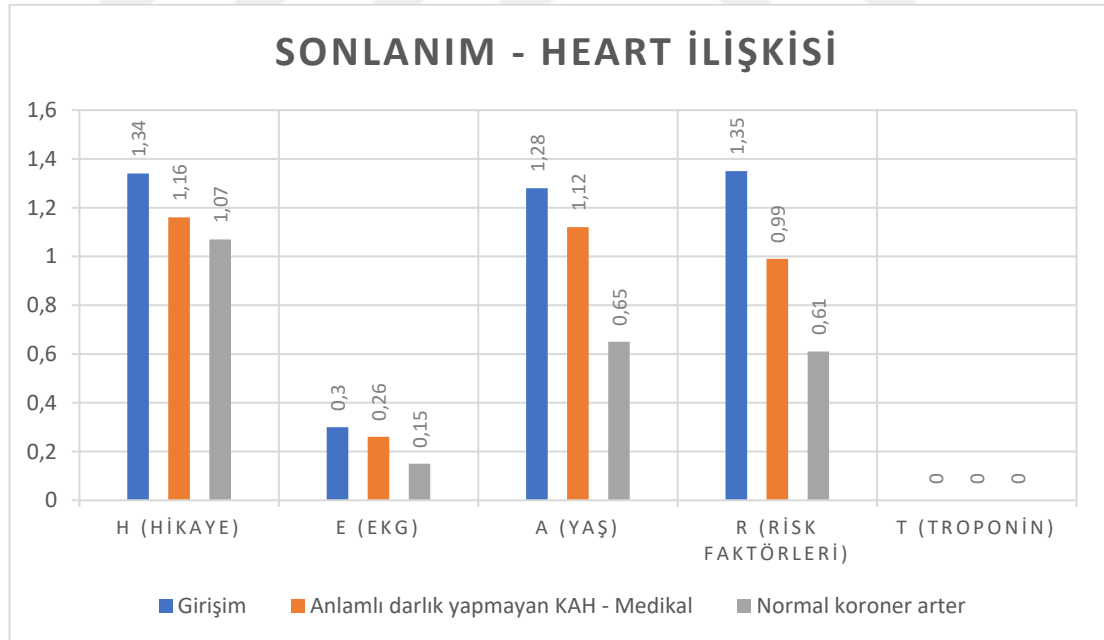
HEART skoru girişim yapılan grupta en yüksek iken anlamli darlık yapmayan KAH – medikal grubunda daha düşük ve normal koroner arter grubunda da en düşük olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamli olduğu saptandı ($p<0,001$).



Şekil 10: HEART Skoru ile Anjiografi Sonuç Grupları İlişkisi

HEART skorunun alt parametrelerinden H (hikâye) puanı girişim olan grupta 1,34±0,48, anlamli darlık yapmayan grupta 1,16±0,37 ve normal koroner arterlere sahip grupta da 1,07±0,25 olarak bulundu. H puan ortalaması girişim olan grupta

diğerlerine göre daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). E (EKG) puanı girişim olan grupta $0,3\pm0,46$, anlamlı darlık yapmayan grupta $0,26\pm0,57$ ve normal koroner arterlere sahip grupta da $0,15\pm0,42$ olarak bulundu. E (EKG) puanı kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,061$). A (yaş) puanı girişim olan grupta $1,28\pm0,56$, anlamlı darlık yapmayan grupta $1,12\pm0,59$ ve normal koroner arterlere sahip grupta da $0,65\pm0,57$ olarak bulundu. A (yaş) puanları açısından bakıldığında normal koroner arterlere sahip olan grupta puanlar diğer gruplara kıyasla daha düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). R (risk faktörleri) puanı girişim olan grupta $1,35\pm0,6$, anlamlı darlık yapmayan grupta $0,99\pm0,58$ ve normal koroner arterlere sahip grupta da $0,61\pm0,61$ olarak bulundu. R (risk faktörleri) puanında da girişim grubu en yüksek puanı almakta, anlamlı darlık yapmayan KAH – medikal grubu daha düşük puan almakta ve normal koroner arter grubu da en düşük puanı almaktadır ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Çalışmanın dizaynı gereği troponin değeri 99 persentil altında kalan hastalar değerlendirildiğinden dolayı çalışmadaki tüm hastaların T (troponin) puanı 0’dır.



Şekil 11: HEART Skoru Alt Parametreleri ile Anjiyografi Sonuç Gruplarının İlişkisi

Girişim varlığına göre yapılan karşılaştırmada anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Tablo 13’e göre girişim yapılan hastalarda yaş, ilk bakılan troponin değerleri,

kontrolde alınan troponin değerleri, laktat, CRP, HEART skoru ve alt parametrelerinde hikâye, EKG, yaş ve risk faktörleri skorları istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur.

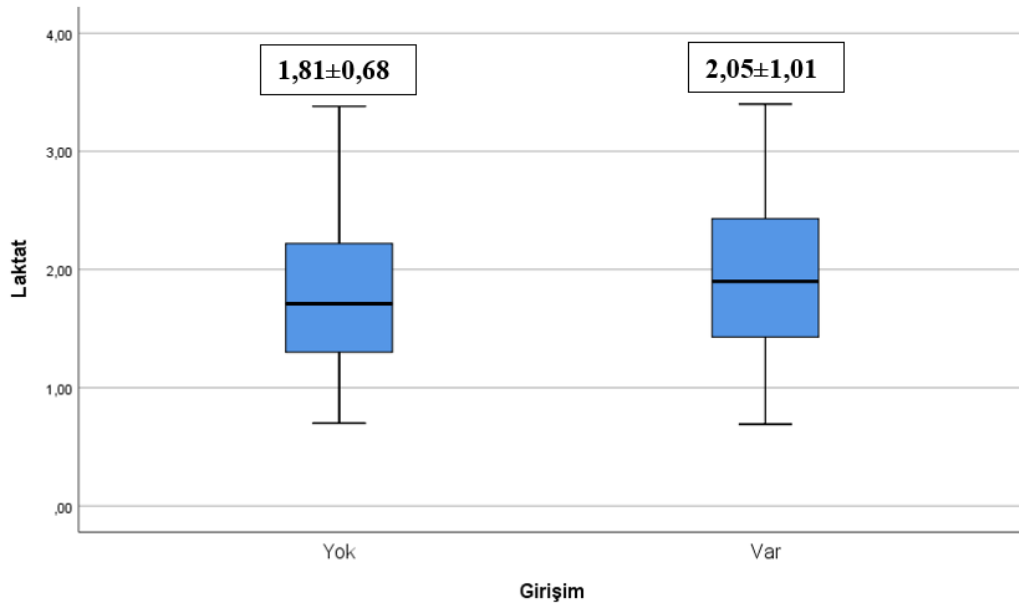
Tablo 13: Girişim Varlığına Göre Hastaların Demografik Özellikleri, Laboratuvar Değerleri ve HEART skorlaması

	Girişim				p
	Yok		Var		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
Yaş	56,21±11,25	57 (31-85)	60,31±9,41	61 (41-84)	0,001
Troponin1	6,28±2,68	6 (3-13,95)	7,46±2,69	7,39 (3-13)	<0,001
Troponin2	6,68±2,71	6,09 (3-13,89)	8,16±2,59	7,88 (3-13,98)	<0,001
Delta Troponin	0,4±1,54	0,1 (-4,33-7,18)	0,7±2,14	0,31 (-3,18-10,98)	0,282
Delta Troponin (%)	10,26±30,65	1,95 (-39,25-178,67)	17,82±51,35	5,6 (-42,6-366)	0,471
NLR	2,43±1,77	2,1 (0,3-19,36)	2,46±1,32	2,14 (0,53-7,42)	0,723
MCV	86,98±6,05	87,8 (65-101,5)	88,19±5,53	88,7 (65-100,7)	0,071
Laktat	1,81±0,68	1,71 (0,7-4,39)	2,05±1,01	1,9 (0,69-8,84)	0,015
CRP	7,49±18,93	3,3 (0,09-212,07)	10,75±18,47	4,71 (0,31-136,64)	0,004
HEART	3,34±1,24	3 (1-8)	4,27±1,11	4 (2-7)	<0,001
Hikâye	1,14±0,35	1 (1-2)	1,34±0,48	1 (1-2)	<0,001
EKG	0,24±0,54	0 (0-2)	0,3±0,46	0 (0-1)	0,035
Age (Yaş)	1,04±0,61	1 (0-2)	1,28±0,56	1 (0-2)	0,001
Risk	0,92±0,6	1 (0-2)	1,35±0,6	1 (0-2)	<0,001
Troponin	0±0	0 (0-0)	0±0	0 (0-0)	1,000

Mann Whitney U Testi

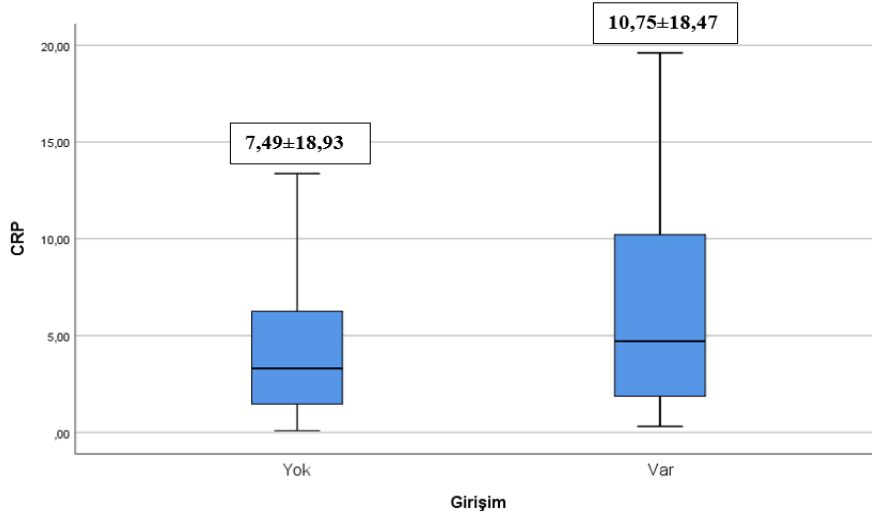
Girişim yapılan grupta yaş ortalamaları 60,31±9,41, yapılmayan grupta da 56,21±11,25 olarak bulunmuş ve girişim yapılan grubun yaş ortalaması daha yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Girişim yapılan grupta troponin 1 değerleri ortalama olarak 7,46±2,69 bulunmuş ve girişim olmayanlarda bu ortalama 6,28±2,68 saptanmıştır; girişim yapılan gruptaki ilk bakılan troponin değerleri girişim yapılmayan diğer gruplardan daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Girişim varlığına göre delta troponin karşılaştırmasında sayısal olarak girişim yapılanlarda ortalama delta troponin değeri 0,7±2,14, girişim yapılmayanlarda da 0,4±1,54 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,282). Delta troponin yüzdesel karşılaştırmasında; girişim

yapılanlarda değer ortalama olarak $17,82 \pm 51,35$, girişim yapılmayanlarda da ortalama olarak $10,26 \pm 30,65$ saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,471$). Diğer laboratuvar parametrelerinde; girişim yapılanlardaki NLR değerleri $2,46 \pm 1,32$ iken, girişim yapılmayanlardaki NLR değerleri $2,43 \pm 1,77$ olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,723$). Girişim yapılan gruptaki hastaların MCV değerleri $88,19 \pm 5,53$ olarak hesaplanırken girişim yapılmayanların MCV değerleri ortalaması $86,98 \pm 6,05$ olarak hesaplanmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,071$). Öte yandan girişim varlığına göre laktat ve CRP değerleri kıyaslandığında; girişim yapılan hastaların ortalama laktat değerleri $2,05 \pm 1,01$ olarak bulunmuş ve girişim yapılmayan hastaların ortalama laktat değerleri $1,81 \pm 0,68$ hesaplanmıştır. Girişim yapılan hastaların laktat değerleri girişim yapılmayan hastalardan daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,015$).



Şekil 12: Girişim Varlığına Göre Laktat Değerleri

Aynı şekilde girişim yapılan hastaların ortalama CRP değerleri $10,75 \pm 18,47$ olarak hesaplanmış ve girişim olmayanlarda bu ortalama $7,49 \pm 18,93$ olarak karşımıza çıkmaktadır. Girişim yapılan hastaların CRP değerleri girişim yapılmayan hastalara göre daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$).



Şekil 13: Girişim Varlığına Göre CRP Değerleri

Girişim varlığına göre HEART skoru kıyaslamasında; girişim yapılan hastaların ortalama HEART skorları $4,27 \pm 1,11$ iken girişim yapılmayanlarda bu değerler daha düşük $3,34 \pm 1,24$ olarak saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). HEART skoru alt parametrelerine bakıldığında hikâye puanı girişim yapılanlarda $1,34 \pm 0,48$ iken girişim yapılmayanlarda bu puan $1,14 \pm 0,35$ olarak saptanmıştır. Girişim yapılanlardaki hikâye puanı yapılmayanlara göre daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). EKG puanı girişim yapılanlarda $0,3 \pm 0,46$ iken girişim yapılmayanlarda $0,24 \pm 0,54$ saptanmış ve istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,035$). Yaş puanı girişim yapılanlarda ortalama $1,28 \pm 0,56$ iken girişim yapılmayanlarda $1,04 \pm 0,61$ saptanmış ve girişim yapılanların yaş ortalaması yapılmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksektir ($p = 0,001$). Risk faktörleri incelendiğinde de girişim yapılanlarda ortalama puan $1,35 \pm 0,6$ iken girişim yapılmayanlarda bu puan ortalaması $0,92 \pm 0,6$ seviyelerine düşmektedir. Girişim yapılan hastaların risk faktörleri puanı girişim yapılmayanlardan daha yüksek bulunmuş ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Troponin puanları çalışma gereği tüm hastaların troponin değerlerinin referans aralığının altında olması sebebiyle çalışma grubundaki tüm hastalarda 0 olarak alınmış ve herhangi bir kıyaslama yapılamamıştır.

HEART skoru içerisinde yer alan hikâye, EKG, yaş ve risk faktörleri alt parametrelerdeki puanların girişim yapılan ve yapılmayan hastalar arasında anlamlı farklılıklar yaratması sebebiyle bu alt parametrelere regresyon analizi uygulanmıştır.

Tablo 14: HEART Skoru Alt Parametrelerinin Girişim Varlığına Etkisi

	B	p	O.R. (%95 G.A.)
Hikâye	1,174	<0,001	3,236 (1,814-5,772)
EKG	-0,093	0,699	0,911 (0,569-1,46)
Age (Yaş)	0,567	0,010	1,763 (1,144-2,717)
Risk	1,109	<0,001	3,031 (1,978-4,645)

Logistic Regresyon Analizi

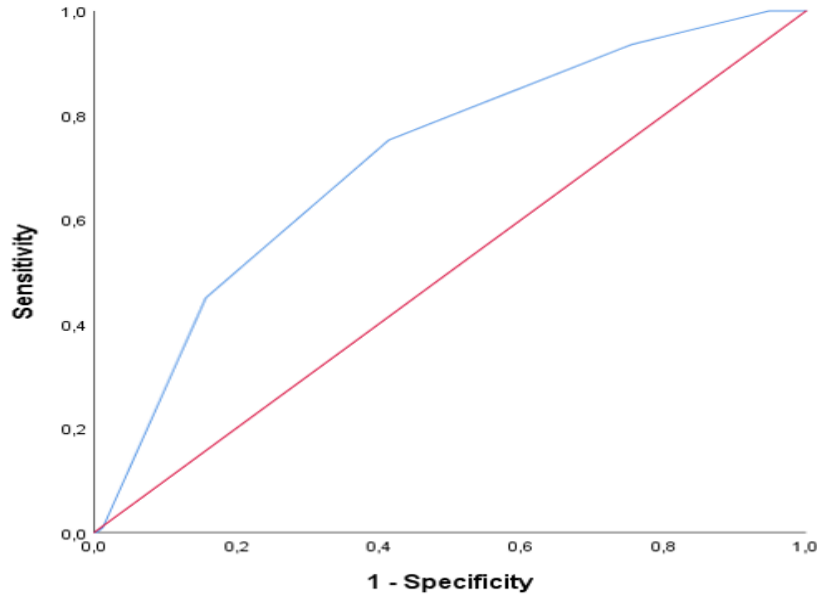
Tablo 14’te yer alan bilgilere göre; H (hikâye) skorundaki her bir birimlik artış girişim varlığını 3,236 kat artırmakta, A (yaş) skorundaki her bir birimlik artış girişim varlığını 1,763 kat artırmakta ve R (risk faktörleri) skorundaki her bir birimlik artış girişim ihtiyacını 3,031 kat artırmaktadır.

Girişim varlığını ön görebilecek bir anlamlı bir HEART skoru varlığı incelenmiş ve eşik değer $>3,5$ alındığında %75,23 Sensitivite, %58,63 Spesifisite, %44,32 PPD ve %84,39 NPD elde edilmiştir.

Tablo 15: Girişim Varlığını Ön Görebilecek HEART Skoru Analizi

	AUC	p	Cut-off	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
HEART	0,715 (0,658-0,771)	<0,001	$>3,5$	(75,23)	(58,63)	(44,32)	(84,39)

ROC Analizi

**Şekil 14:** Girişim Varlığına Göre HEART Skoru – ROC Analizi

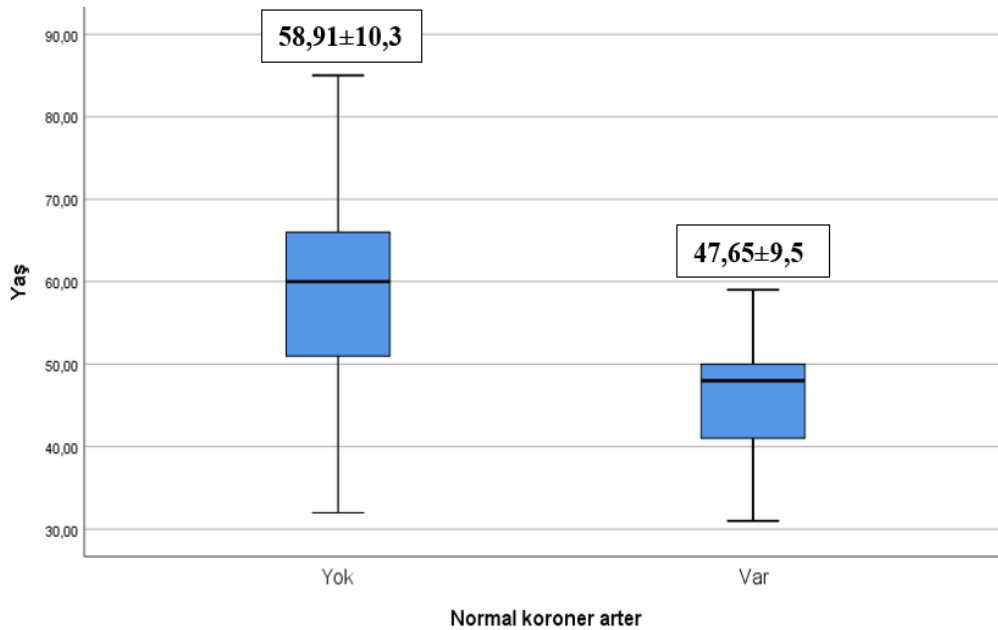
Normal koroner arter varlığı ve yokluğu kıyaslandığında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Tablo 16’e göre normal koroner arter varlığına göre yapılan

karşılaştırmalarda yaş, troponin 1, troponin 2, delta troponin (%), laktat, HEART skoru ve alt parametrelerinden olan hikâye, yaş ve risk faktörlerine ait değerler daha düşük bulunmuştur.

Tablo 16: Normal Koroner Arter Varlığına Göre Hastaların Demografik Özellikleri, Laboratuvar Değerleri ve HEART Skorlaması

	Normal koroner arter				p
	Yok		Var		
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
Yaş	58,91±10,31	60 (32-85)	47,65±9,51	48 (31-81)	<0,001
Troponin1	6,82±2,7	6,42 (3-13,95)	5,38±2,67	4,4 (3-13,62)	<0,001
Troponin2	7,3±2,68	7 (3-13,98)	5,99±3,01	4,71 (3-13,69)	<0,001
Delta Troponin	0,47±1,82	0,12 (-4,33-10,98)	0,61±1,2	0,57 (-2-6)	0,098
Delta Troponin (%)	12,57±40,3	2,07 (-42,6-366)	12,48±19,39	11,2 (-33,33-80)	0,042
NLR	2,46±1,59	2,12 (0,3-19,36)	2,3±2	2,03 (0,67-14,76)	0,226
MCV	87,39±5,93	87,9 (65-101,5)	87,04±5,91	87,75 (65,2-95,2)	0,828
Laktat	1,92±0,8	1,79 (0,69-8,84)	1,65±0,74	1,56 (0,7-3,88)	0,011
CRP	8,92±20,02	3,92 (0,09-212,07)	5,54±5,62	3,71 (0,5-27,85)	0,841
HEART	3,79±1,22	4 (1-8)	2,48±1,07	2 (1-5)	<0,001
Hikâye	1,22±0,42	1 (1-2)	1,07±0,25	1 (1-2)	0,014
EKG	0,28±0,53	0 (0-2)	0,15±0,42	0 (0-2)	0,115
Age (Yaş)	1,18±0,58	1 (0-2)	0,65±0,57	1 (0-2)	<0,001
Risk	1,12±0,61	1 (0-2)	0,61±0,61	1 (0-2)	<0,001
Troponin	0±0	0 (0-0)	0±0	0 (0-0)	1,000

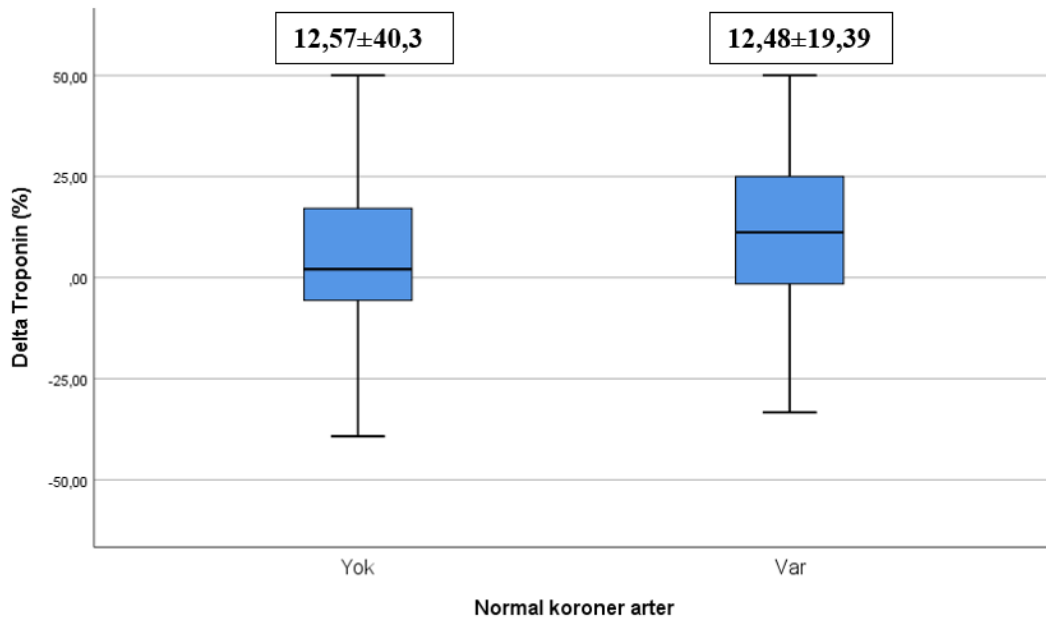
Mann Whitney U Testi



Şekil 15: Normal Koroner Arter Varlığına Göre Yaş

Normal arter varlığına göre yapılan kıyaslamada; normal koroner arterlere sahip olan hastaların yaş ortalamaları $47,65 \pm 9,51$ iken, diğer grup $58,91 \pm 10,31$ ortalamasına sahiptir. Normal koroner arterlere sahip olanların yaş ortalaması olmayanlara göre istatistiksel olarak daha düşüktür ($p < 0,001$).

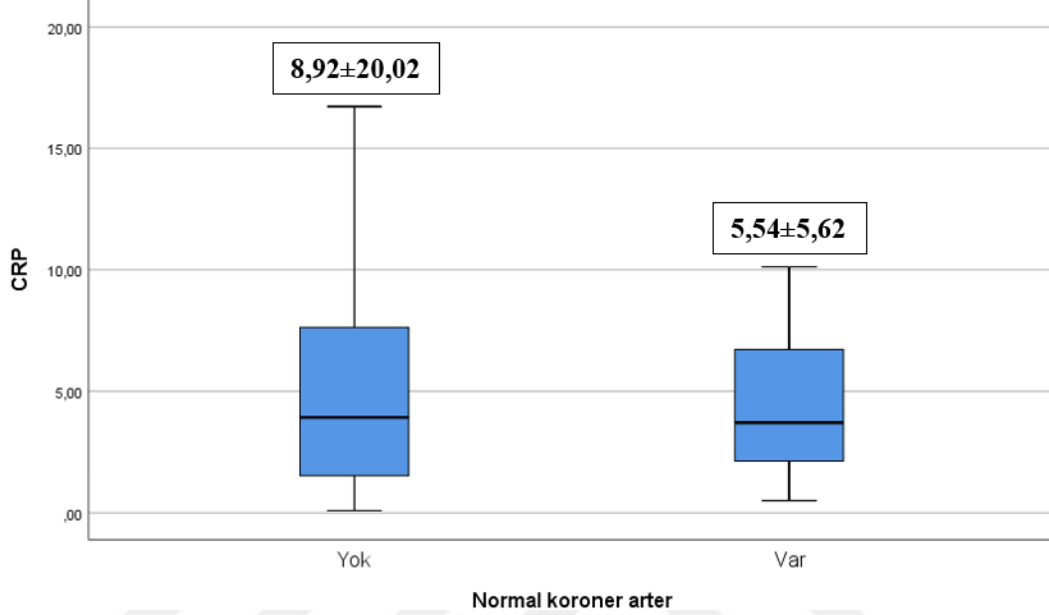
Troponin 1 değerleri normal koroner arterlere sahip grupta ortalama $5,38 \pm 2,67$, diğer grupta da ortalama olarak $6,82 \pm 2,7$ bulunmuştur ve istatistiksel olarak normal koroner arter grubunda daha düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). Kontrolde alınan troponin değerlerini gösteren troponin 2 ortalaması da troponin 1 gibi normal koroner arterlere sahip olan grupta daha düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Delta troponin değerleri normal koroner arter varlığında $0,61 \pm 1,2$ iken normal koroner arter olmayan hastalarda $0,47 \pm 1,82$ olarak saptanmış ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,098$).



Şekil 16: Normal Koroner Arter Varlığına Göre Delta Troponin (%)

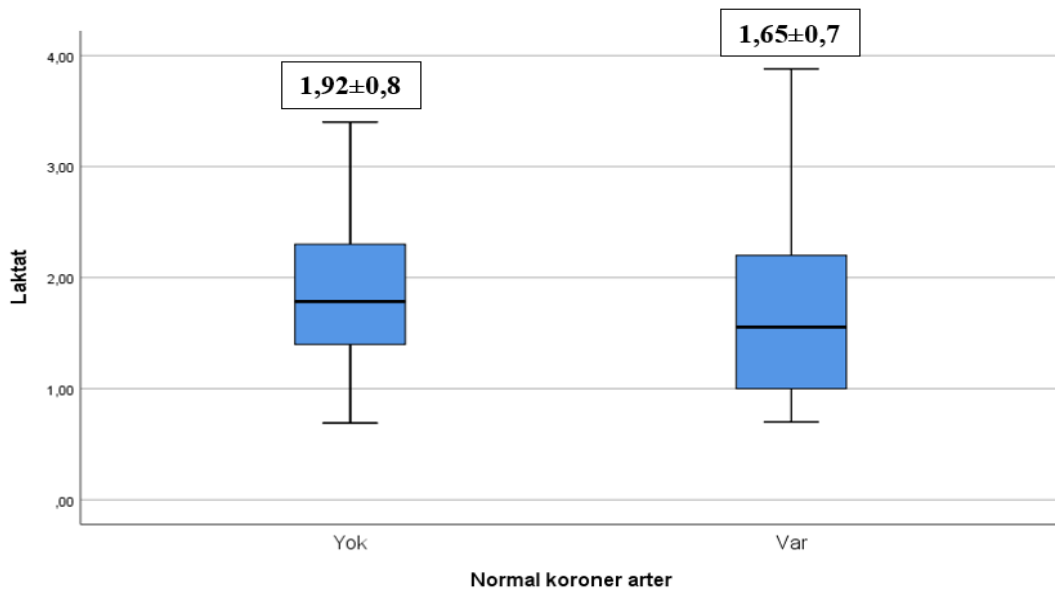
Delta troponin yüzdesel olarak incelendiğinde ise normal koroner arterlere sahip hasta grubunda $12,48 \pm 19,39$, diğer hastalarda $12,57 \pm 40,3$ olarak hesaplanmıştır. Normal koroner arterlere sahip olan hastaların troponinlerinin değişiminin yüzdelik değerleri diğer hastalara kıyasla daha düşüktür ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,042$). Normal koroner arter varlığında hastaların NLR değerleri ortalama olarak $2,3 \pm 2$, normal koroner arter yokluğunda da NLR değerlerinin

ortalaması $2,46 \pm 1,59$ olarak hesaplanmıştır. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,226$). Normal koroner arterlere sahip hastalarda MCV değerlerinin ortalaması $87,04 \pm 5,91$ iken diğer hastalarda bu ortalama $87,39 \pm 5,93$ olarak hesaplanmış ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,828$).



Şekil 17: Normal Koroner Arter Varlığına Göre CRP Değerleri

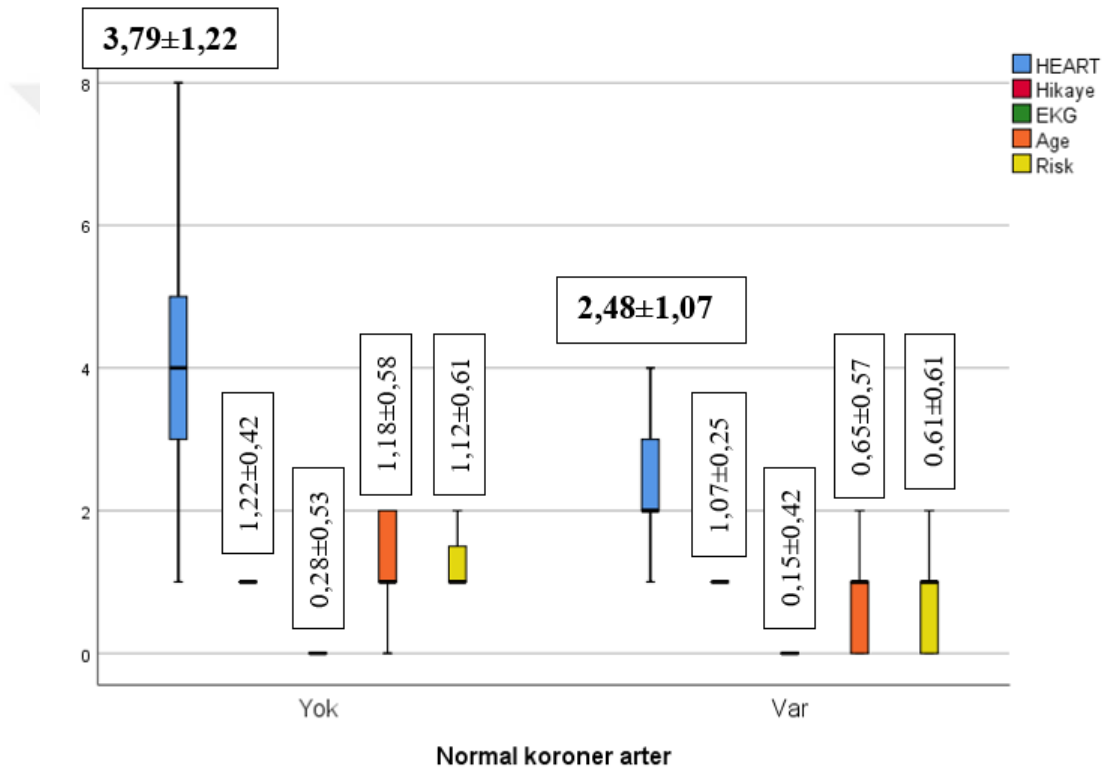
Normal koroner arterlere sahip hastalarda CRP değerlerinin ortalaması $5,54 \pm 5,62$ iken diğer hastalarda bu ortalama $8,92 \pm 20,02$ olarak hesaplanmış ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,841$).



Şekil 18: Normal Koroner Arter Varlığına Göre Laktat Değerleri

Normal koroner arter varlığında laktat ortalaması $1,65 \pm 0,74$, diğer grupta laktat ortalaması $1,92 \pm 0,8$ olarak hesaplanmıştır. Normal koroner arter varlığında laktat değerleri istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır ($p = 0,011$).

Hastaların HEART skorlarına bakıldığında; normal koroner arter varlığında $2,48 \pm 1,07$ iken normal koroner arter olmaması durumunda $3,79 \pm 1,22$ olarak hesaplanmıştır. Bu sebeple normal koroner arter varlığında HEART skorları daha düşük bulunmuştur ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).



Şekil 19: Normal Koroner Arter Varlığına Göre HEART Skoru ve Alt Parametreleri

HEART skoru alt parametrelerine bakıldığında hikâye puanı normal koroner arter olan grupta $1,07 \pm 0,25$ iken normal koroner artere sahip olmayanlarda bu puan $1,22 \pm 0,42$ olarak saptanmıştır. Normal koroner arter varlığında hikâye puanı yokluğuna göre daha düşüktür ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,014$). EKG puanı normal koroner arter olan grupta $0,15 \pm 0,42$ iken normal koroner artere sahip olmayanlarda bu puan $0,28 \pm 0,53$ olarak saptanmıştır. Normal koroner arter varlığında EKG puanı yokluğuna göre daha düşüktür fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,115$).

Yaş puanı normal koroner arter olan grupta $0,65 \pm 0,57$ iken normal koroner artere sahip olmayanlarda bu puan $1,18 \pm 0,58$ olarak saptanmıştır. Normal koroner arter varlığında yaş puanı yokluğuna göre daha düşüktür ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Risk faktörleri incelendiğinde de normal koroner arter varlığında $0,61 \pm 0,61$ ve normal koroner arter yokluğunda $1,12 \pm 0,61$ olarak hesaplanmış ve normal koroner arter varlığında risk faktörleri puanı daha düşük bulunmuştur. Bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Troponin puanları çalışma gereği tüm hastaların troponin değerlerinin referans aralığının altında olması sebebiyle çalışma grubundaki tüm hastalarda 0 olarak alınmış ve herhangi bir kıyaslama yapılamamıştır.

Tablo 17: HEART Skoru Alt Parametrelerinin Normal Koroner Arter Yokluğuna Etkisi

	B	p	O.R. (%95 G.A.)
Hikâye	1,443	0,025	4,235 (1,199-14,958)
Age (Yaş)	1,342	<0,001	3,827 (2,076-7,053)
Risk	1,135	<0,001	3,11 (1,725-5,606)

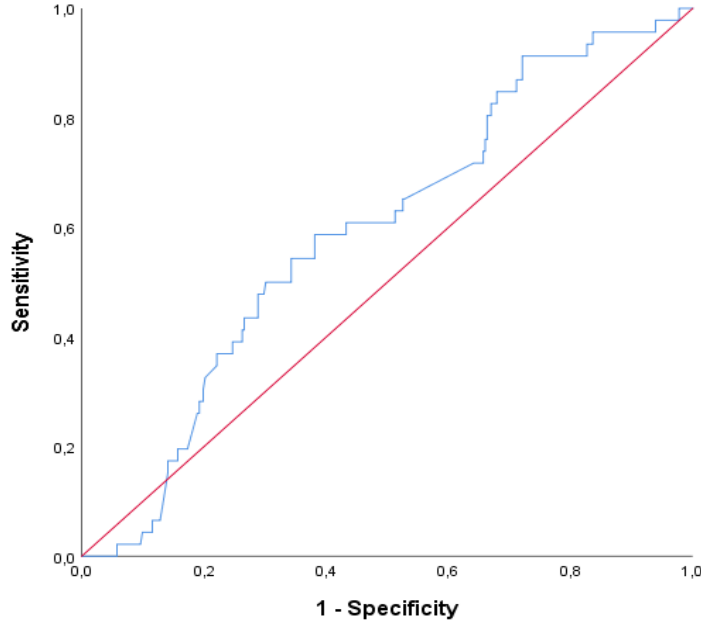
Logistic Regresyon Analizi

HEART skoru alt parametrelerinin normal koroner arter varlığına veya yokluğuna olan etkisi incelendiğinde; hikâye skorundaki her bir birim artışın koroner arterlerin normal olmama ihtimalini 4,235 kat artırdığı, yaş skorundaki her bir birimlik artışın 3,827 kat artırdığı ve risk skorundaki her bir birim artışın koroner arterlerin normal saptanmama ihtimalini 3,11 kat artırdığı bulunmuştur.

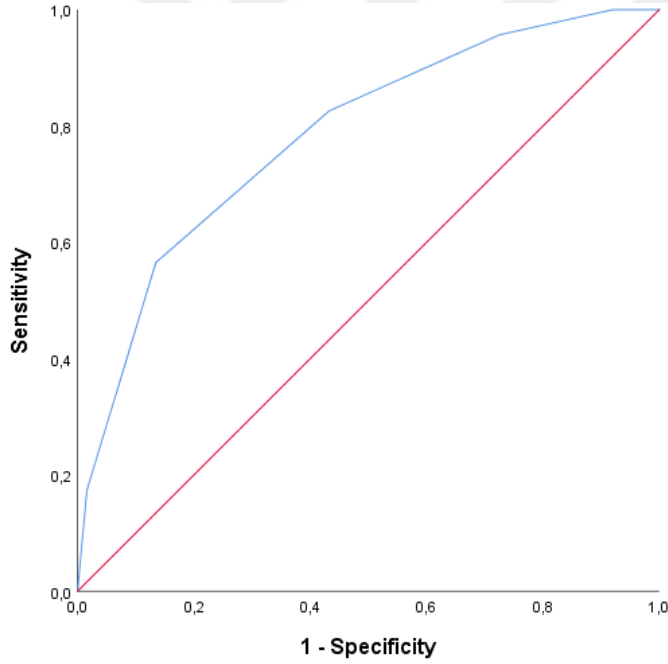
Tablo 18: Normal Koroner Arter Varlığını Ön Görebilecek Delta Troponin (%) ve HEART Skoru Analizi

	AUC	p	Cut-off	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
Delta Troponin (%)	0,593 (0,511-0,674)	0,042	>0,6	(63,04)	(47,76)	(15,10)	(89,76)
HEART	0,784 (0,713-0,855)	<0,001	<2,5	(56,52)	(86,54)	(38,24)	(93,10)

ROC Analizi



Şekil 20: Normal Koroner Arter Varlığına Göre Delta Troponin (%) – ROC Analizi



Şekil 21: Normal Koroner Arter Varlığına Göre HEART Skoru – ROC Analizi

Normal koroner arter varlığını ön görebilecek anlamlı Delta Troponin (%) ve HEART skoru değerleri incelenmiştir. Delta Troponin (%) için eşik değer $>0,6$ alındığında %63,04 Sensitivite, %47,76 Spesifisite, %15,10 PPD ve %89,76 NPD elde edilmiştir. HEART skoru için eşik değer $<2,5$ alındığında %56,52 Sensitivite, %86,54 Spesifisite, %38,24 PPD ve %93,10 NPD elde edilmiştir.

5. TARTIŞMA

AKS varlığının saptanması için birçok tanısal test, biyokimya parametresi ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Erken tanı prognoz açısından hayati öneme sahiptir. AKS öntanısıyla hastane yatışı yapılan ve troponin değerleri 99. persentil altında kalan olguların troponin değişimlerinin skortlama sistemleri ve laboratuvar sonuçları ile ilişkisinin değerlendirildiği bu çalışmada, mutlak troponin değişiminin (delta troponin) veya yüzdesel troponin değişiminin [delta troponin (%)] anlamlı bir fark yaratmadığı, bunun yanı sıra laktat parametrelerinin ve HEART skorunun anjiyo sonlanımını öngörmeye yardımcı olabileceği belirlendi.

Çalışmamızda cinsiyet dağılımına baktığımızda erkek %71,51 (n=256), kadın %28,49 (n=102) hasta olarak bulunmuştur. Boeddinghaus ve ark.'ın yaptığı 1579 kişilik çalışmada hastaların %68'i erkek (173), Kitamura ve ark.'ın yaptığı 85 kişilik çalışmada olguların %78'ini erkek (174) ve Cullen ve ark.'ın yaptığı 874 kişilik çalışmada da olguların %60,5'ini erkek hastalar oluşturmakta (175) ve Fabregat-Andres ve ark.'ın yaptığı çalışmada erkek hastaların oranı %56 ve kadın hastaların oranı %44 ise saptanmış olup (176) çalışmamızda literatüre benzer şekilde erkek hasta sayısının fazla olduğu görülmüştür. Cinsiyetin anjiyo sonlanımını öngörmeye etkisinin olmadığı literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır. Wilson ve ark.'ın yaptığı 100 kişilik çalışmada yaş ortalaması 59 olarak hesaplanmış (177), Kim ve ark.'ın yaptığı 281 kişilik çalışmada yaş medyanı 67 (59-76) (178) ve Boeddinghaus ve ark.'ın yaptığı 1579 kişilik çalışmada yaş medyanı 60 (48-74) bulunmuş (173), Panteghini ve ark.'ın yaptığı 34 kişilik çalışmada yaş ortalaması 56 ± 11 olarak hesaplanmış (179) ve Fabregat-Andres ve ark.'ın yaptığı çalışmada yaş ortalaması $64,5 \pm 12,6$ olup (176) Çalışmamızda olgularımızın yaş ortalamaları $57,46 \pm 10,88$ ile literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızdaki delta troponin değerleri $0,49 \pm 1,75$; $0,16$ (-4,33-10,98) ve delta troponin (%) değerleri $12,56 \pm 38,2$; $2,67$ (-42,6-366) olarak bulunmuştur. Mueller ve ark.'ın yaptığı çalışmada delta troponin değerleri 2.8 (1.1–5.6) ve delta troponin (%) değerleri 14.2 (7.9–22.4) olarak bulunmuş (180) Fabregat-Andres ve ark.'ın yaptığı çalışmada delta troponin (%) değerleri $94,2 \pm 218,4$ olarak bulunmuş (176) ve çalışmamıza kıyasla yüksek troponin değişimi olduğunu ortaya koymuştur. Nowak ve

ark.'ın yaptığı çalışmada (181) da bizim çalışmamızla benzer olarak delta troponin değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. White ve ark.'ın (182) yaptığı çalışmada $5,6\pm6,4$ olarak bulunmuş ve çalışmamızla uyumlu olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada delta troponin değerleri $1,1\pm2,8$ olarak saptanmış ve çalışmamızla uyumlu olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada da USAP hastalarındaki troponin değişiminin AKS dışı sebeplerle anjiyo yapılan hastalardaki gibi anlamlı bir artış göstermediği vurgulanmıştır (183). Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Ji ve ark.'ın yaptığı çalışmada (184) da NLR'nin KAH'ı ve koroner arterlerde lezyonu öngörmeye anlamlı bir etki yaratmadığı literatürdeki diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızla uyumlu olarak bulunmuştur. Ancak Kurtul ve ark.'ın (185) ve Cho ve ark.'ın (186) yaptıkları çalışmalarda bizim bulgularımızın aksine anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Kurtul ve ark.'ın çalışmasında NLR değerleri $4,1\pm3,9$ olarak saptanmış ve bizim çalışmamıza göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Sarı ve ark.'ın yaptığı çalışmada (187) da NLR değerlerinin normal ve anormal koroner anjiyografi sonuçları ile karşılaştırılmasında NLR değerlerinde anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir. Kaya ve ark.'ın (188) ve Sönmez ve ark.'ın (189) yaptıkları çalışmalarda da NLR'nin ciddi aterosklerozu ve KAH'ı öngörmeye anlamlı sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir. Çalışmamız, literatürün aksine NLR değerlerinin anjiyo sonuçlarını öngörmeye anlamlı bir ilişki ortaya koymadığını göstermektedir.

MCV değerlerine baktığımızda bizim çalışmamızda $87,35\pm5,92$ olarak bulunmuştur. Zhang ve ark.'ın yaptığı çalışmada (190) MCV değerleri ortalama olarak 93,1 bulunmuş ve MACE etkisi saptanmamıştır. Cheng var ark.'ın yaptığı çalışmada da ortalama MCV değerleri 93,3 olarak bulunmuş (191) ve çalışmamıza kıyasla daha yüksek değerler saptanmıştır. Altay Gazi ve ark.'ın yaptığı çalışmaya göre hastaların ortalama MCV değerleri $88,7\pm6,0$ olarak bulunmuş ve bizim çalışmamızla uyumlu değerler ortaya koymuştur (192). Literatürde anjiyo sonlanımı ile MCV arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çok fazla çalışma olmamakla beraber, çalışmamızda MCV'nin anjiyo sonlanımını öngörmeye anlamlı bir fark ortaya koymadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda da ortalama laktat değerleri $1,88\pm0,8$ olarak bulunmuştur. Yüksek laktat değerleri çalışmamızda anjiyografi sonuç grupları arasında girişim

ihtiyacı olan grupta yüksek olduğunu, düşük değerlerde ise koroner arterlerin normal saptandığını anlamlı bir şekilde göstermektedir. Lazzeni ve ark.'ın (193) yaptıkları çalışmada da yüksek laktat değerleri yüksek mortalite ve kötü prognoz göstergesi olarak bulunmuştur. Zhou ve ark.'ın çalışmasında (194) başvuru anındaki laktat seviyeleri ortalama olarak 2.8 ± 1.8 bulunmuş ve bizim çalışmamızdan daha yüksek olduğu görülmüştür. Liang ve ark.'ın çalışmasına göre (195) laktat seviyesinin artması ile hastaların koroner arterlerindeki darlıkların arttığı gösterilmiştir. Vermeulen ve ark.'ın çalışması da (196) bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak yüksek laktat seviyesinin koroner anjiyografi sonucunu öngörmeye etkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek laktat ateroskleroz varlığı ve koroner arter darlığı ile körele olabileceği gösterilmiştir.

CRP sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir parametredir. Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki CRP ortalaması $8,48 \pm 18,83$ olarak hesaplanmıştır. Mani ve ark.'ın çalışmasında (197) 5135 kişinin bakılan CRP ortalaması 10,5 (4,2-30,3) olarak bulunmuş ve çalışmamızla uyumlu olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde CRP değerlerinin yükselmesi ile daha agresif tedavi seçenekleri gerektiği saptanmıştır. Çalışmamızda CRP değerlerindeki artış koroner arter hastalığı tanısı alan hastaların koroner arterlerinde lezyonun ciddiyetini artırdığını göstermekte fakat normal koroner arterlere sahip olan hastalar ile koroner arter hastalığı tanısı olan hastalar arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermektedir. Bunun yanı sıra Brunetti ve ark. (198) çalışmalarında CRP değerleri ile koroner anjiyografi sonuçları arasında anlamlı bir ilişki kurulamadığını belirtmiştir. Zebrack ve ark.'ın yaptığı çalışma da koroner anjiyografideki kritik lezyon varlığı, girişim ihtiyacı ile CRP ilişkisini incelemiş ve aralarında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir (199). Literatüre uygun olarak bizim çalışmamızda da CRP değerleri ile koroner anjiyografisinde normal koroner arter saptanması veya koroner arter hastalığı tanısı konulması arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. Ancak literatürden farklı olarak CRP değerlerindeki artış ile koroner arter hastalığı tanısı alan hastaların yapılan koroner anjiyografilerindeki lezyonların ciddiyetinin artması arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. CRP değerinin yüksekliğinin ateroskleroz ciddiyeti ile ilişkili olabileceği çalışmamızda gösterildi.

HEART skoru ve koroner anjiyografi sonlanımları kıyaslandığında; çalışmamızda normal koroner arterlere sahip olanların HEART skorları ortalaması $2,48 \pm 1,07$ olarak hesaplanmış ve anjiyografi neticesinde stent uygulanan veya by-pass operasyonuna giden hastaların ortalaması da $3,34 \pm 1,24$ olarak hesaplanmıştır. Johannessen ve ark.'ın (200) yaptığı çalışmada HEART skorunun artmasıyla hastalardaki AKS saptanması arasında çalışmamızla uyumlu olarak artış saptandığı gösterilmiştir. Bove ve ark.'ın yaptığı 122 kişilik çalışmada (201) da HEART skoru 0-3 aralığında olan ve düşük risk olarak kategorize edilen hastalardan sadece ikisinde MI, ölüm gibi kötü sonlanım saptanmış ve bizim çalışmamızda da anlamlı koroner darlığı olan ve girişim ihtiyacı olan sadece 7 hasta çalışmamızın ön gördüğü güvenli aralık olan 2,5 puanın altında HEART skoru almış olup uyumluluk göstermektedir. Mahler ve ark.'ın yaptıkları çalışmasında (202) da HEART skorunu artmasıyla beraber hastaların saptanan darlıklarının arttığı bizim çalışmamızla uyumlu olarak saptanmıştır. Buradan yola çıkarak HEART skorunun yüksekliği ile koroner arterlerdeki darlık düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiği literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da gösterildi

Acil servislerde klinisyenler tarafından yüksek şüpheli olarak değerlendirilen olası akut koroner sendrom hastaları içerisinde HEART skoru 2,5 altında olan hastaların acil servislerden güvenle taburculuğu düşünülebilir. Non-kardiyak sebeplerle başvuran göğüs ağrısı hastaları içerisinde HEART skoru 2,5 puan altında olan hasta popülasyonu da değerlendirildiğinde bu taburculuk oranlarının daha da artacağı öngörülmektedir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçların hassasiyetinin artırılması için hasta popülasyonu artırılabilir. Hastaların yatışları sonrasındaki 1 aylık, 6 aylık ve 1 yıllık MACE gerçekleşmesi takip edilip hastaların acil servislerden daha güvenli taburculuklarına ve acil servis kalış sürelerinin kısaltılmasına yardımcı olabilecek klinik algoritma oluşturulmasına katkıda bulunulabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda delta troponin değerinin koroner arter darlığını öngörmede anlamlı olmadığı sonucuna varıldı. Bunun yanı sıra ile serum laktat değeri ve HEART skorunun yüksekliği koroner arter darlığını öngörebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, vd. Heart Disease and Stroke Statistics'2017 Update: A Report from the American Heart Association. C. 135, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. s. e146-603.
2. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. C. 4, Annals of Translational Medicine. AME Publishing Company; 2016.
3. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, vd. Heart disease and stroke statistics-2008 Update: A report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. C. 117, Circulation. 2008.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, vd. 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). C. 37, European Heart Journal. Oxford University Press; 2016. s. 267-315.
5. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina is it time for a requiem? C. 127, Circulation. 2013. s. 2452-6.
6. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, vd. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/ SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. C. 144, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. s. E368-454.
7. Kumar A. Acute coronAry SyndromeS Mayo Clin Proc. C. 84. 2009.
8. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, vd. Heart disease and stroke statistics—2020 update a report from the American Heart Association. Circulation. 2020;141(9):E139-596.
9. Kreatsoulas C, Fleegler EW, Kubzansky LD, McGorrian CM, Subramanian S V. Young Adults and Adverse Childhood Events: A Potent Measure of Cardiovascular Risk. American Journal of Medicine. 01 Mayıs 2019;132(5):605-13.
10. Eric J. Topol (Editor) RMC (Editor), MDPEN (Editor), MDTJD. Textbook of Cardiovascular Medicine 3rd.
11. Onat Altan. TEKHARF 2017 : tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük. Logos Yayıncılık; 2017.
12. Th  roux P, Fuster V. Acute Coronary Syndromes Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction [Internet]. 1998. Erişim adresi: <http://ahajournals.org>

13. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, vd. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction 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) COMMITTEE MEMBERS TASK FORCE MEMBERS [Internet]. 2000. Erişim adresi: www.acc.org
14. Russell Ross P. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. N Engl J Med. 20 Şubat 1986;
15. Wang T, Palucci D, Law K, Yanagawa B, Yam J, Butany J. Atherosclerosis: Pathogenesis and pathology. Diagn Histopathol. Kasım 2012;18(11):461-7.
16. Ussell R, Oss R. Atherosclerosis - A Inflammatory Disease. C. 340. 1999.
17. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes [Internet]. 2001. Erişim adresi: <http://www.circulationaha.org>
18. Ames J, Hepherd S, Obbe TMC, Ord AF, Sles HGI, Oss AR, vd. From the Departments of Pathological Biochemistry. C. 333, Number. 1995.
19. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. C. 41, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier Inc.; 2003. s. S7-14.
20. World Health organisation. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). 2021. WHO Fact Sheet 2017.
21. Frieden TR, Harold Jaffe DW, Stephens JW, Thacker SB, Moolenaar RL, LaPete MA, vd. Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff MMWR Editorial Board Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. C. 4. 2011. Erişim adresi: <http://www.cdc.gov/hiv/surveillance/resources/reports/2008report/technicalnotes.htm>.
22. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, vd. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 01 Aralık 2019;5(1).
23. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. Circ Res. 19 Şubat 2016;118(4):535-46.
24. World Health Organisation. 2008. 2008. DSÖ. Kardiyovasküler hastalık: Küresel Kalpler Giriřimi .
25. Lie JT, Rochester F, William Heberden M. Centenary of the First Correct Antemortem Diagnosis of Coronary Thrombosis by Adam Hammer (18 18-l 878): English Translation of the Original Report. 1710.
26. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, vd. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 14 Ocak 2019;40(3):237-69.

27. Luepker R V., Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, vd. Case Definitions for Acute Coronary Heart Disease in Epidemiology and Clinical Research Studies: A Statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention. C. 108, Circulation. 2003. s. 2543-9.
28. Gavalova L, Whittaker T, Leeven R Van. Annual Public Report Myocardial Ischaemia National Audit Project Heart attacks recorded in MINAP in 2013/14 [Internet]. 2013. Erişim adresi: <http://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/minap/publicreports>
29. Kotecha T, Rakhit RD. acute coronary syndromes. C. 16, Clinical Medicine. london; 2016.
30. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van De Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. C. 65, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier Inc.; 2015. s. 1454-71.
31. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: Novel mechanisms and treatments. Eur Heart J. 21 Nisan 2016;37(16):1268-1283e.
32. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of Acute Myocardial Ischemia: Metabolic, Functional and Ultrastructural Studies.
33. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, vd. Heart Disease and Stroke Statistics - 2023 Update: A Report from the American Heart Association. C. 147, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2023. s. E93-621.
34. Health Intelligence Team B. Global Heart & Circulatory Diseases Factsheet. 2023.
35. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2015-2020. İçinde 2015. Erişim adresi: www.thsk.saglik.gov.tr
36. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm nedeni istatistikleri 2009. [a.yer 13 Ağustos 2023]; Erişim adresi: www.tuik.gov.tr
37. Ünal B., Dinç Horasan G, Kalaça S., Ergör G, Sönmez K. 2013 TÜRKİYE KRONİK HASTALIKLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ SIKLIĞI ÇALIşMASI [Internet]. Erişim adresi: www.thsk.gov.tr
38. Chestnov O. GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 201 4 “Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility” [Internet]. [a.yer 10 Ağustos 2023]. Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
39. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. C. 16, European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Lippincott Williams and Wilkins; 2009. s. 121-37.

40. Tokgözoğlu L, Barış Kaya E, Erol Ç, Ergene O, III Türkiye Çalışma Grubu E, Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı H, vd. EUROASPIRE III: Türkiye ile Avrupa'nın karşılaştırılması EUROASPIRE III: a comparison between Turkey and Europe. C. 38, Türk Kardiyol Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol. 2010.
41. Hoekstra J, Cohen M. Management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: A critical review of the 2007 ACC/AHA guidelines. C. 63, International Journal of Clinical Practice. 2009. s. 642-55.
42. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, vd. Prognostic Significance of Dyspnea in Patients Referred for Cardiac Stress Testing [Internet]. C. 18, n engl j med. 2005. Erişim adresi: www.nejm.org
43. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE, vd. Value of the History and Physical in Identifying Patients at Increased Risk for Coronary Artery Disease [Internet]. C. 118, Annals of Internal Medicine. 1993. Erişim adresi: <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19766/>
44. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D, Virginia W. Development and Validation of a Clinical Score to Estimate the Probability of Coronary Artery Disease in Men and Women Presenting with Suspected Coronary Disease. C. 102, Am J Med. by Excerpta Medica, Inc; 1997.
45. Jayes Jr," RL, Beshansky,' JR, D'agostino' RB, Selker' HP. Do Patients' Coronary Risk Factor Reports Predict Acute Cardiac Ischemia in the Emergency Department? A Multicenter Study. C. 45, J Clin Epidemiol. 1992.
46. Alpert JS, Antman E, Apple F, Armstrong PW, Bassand JP, De Luna AB, vd. Myocardial infarction redefined - A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. C. 21, European Heart Journal. 2000. s. 1502-13.
47. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. C. 116, Circulation. 2007. s. 2634-53.
48. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, Josephson M, Gorgels A, Mirvis DM, vd. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part VI: Acute Ischemia/Infarction A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation. C. 53, Journal of the American College of Cardiology. 2009. s. 1003-11.
49. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, vd. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. Ekim 2012;33(20):2551-67.
50. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, vd. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. C. 39, European Heart Journal. Oxford University Press; 2018. s. 119-77.

51. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, vd. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 30 Ekim 2018;72(18):2231-64.
52. American Heart Association. Part 7: The Era of Reperfusion Section 1: Acute Coronary Syndromes (Acute Myocardial Infarction) [Internet]. Erişim adresi: www.elsevier.com/locate/resuscitation
53. Arntz HR, Bossaert L, Filippatos GS. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005: Section 5. Initial management of acute coronary syndromes. İçinde: *Resuscitation.* 2005.
54. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A, vd. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation.* 01 Ekim 2015;95:264-77.
55. Telec W, Kalmucki P, Oduah MT, Turalinski A, Biskupski P, Kochman K, vd. Electrocardiographic criteria for anterior STEMI – Does the cut-off point affect treatment delay? *J Electrocardiol.* 01 Temmuz 2021;67:39-44.
56. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time Delay to Treatment and Mortality in Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Every Minute of Delay Counts. *Circulation.* 16 Mart 2004;109(10):1223-5.
57. Brodie BR, Webb J, Cox DA, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, vd. Impact of Time to Treatment on Myocardial Reperfusion and Infarct Size With Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction (from the EMERALD Trial). *American Journal of Cardiology.* 15 Haziran 2007;99(12):1680-6.
58. Lonborg J, Schoos MM, Kelbæk H, Holmvang L, Steinmetz J, Vejlsstrup N, vd. Impact of system delay on infarct size, myocardial salvage index, and left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* Ekim 2012;164(4):538-46.
59. Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, Lengenfelder B, Jacobshagen C, Jung J, vd. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: Results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J.* 01 Nisan 2018;39(13):1065-74.
60. Pollack C V., Amin A, Wang T, Deitelzweig S, Cohen M, Slattery D, vd. Contemporary NSTEMI management: the role of the hospitalist. C. 48, *Hospital Practice.* Informa UK Ltd; 2020. s. 1-11.
61. Bassand JP, Hamm CW. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Kardiologia.* 2008;17(6):241-87.
62. Amsterdam EA, Nanette Wenger CK, Chair V, Brindis RG, Donald Casey JR FscaiE, Theodore Ganiats FahaG, vd. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes [Internet]. Erişim adresi: <http://www.elsevier.com/authors/>

63. Villanueva T, Rajan Gurunathan S, Humber D, Joshua Liberman P, Charles Pollack F V. A Guide for Effective Quality Improvement: Improving Acute Coronary Syndrome Care for Hospitalized Patients.
64. Parry CH. An inquiry into the symptoms and cause of the syncope anginosa, commonly called angina pectoris. 1790;
65. Herrick JB. Clinical Features of Sudden Obstruction of the Coronary Arteries [Internet]. Erişim adresi: <http://jama.jamanetwork.com/>
66. Feil H. Preliminary Pain in Coronary Thrombosis. Am J Med Sci. Ocak 1937;193(1):42-7.
67. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2 SUPPL.):e44S-e88S.
68. Fowler NO. "Preinfarctional" Angina. Circulation. Kasım 1971;44(5):755-8.
69. Langou RA, Wiles JC, Cohen LS. Coronary surgery for unstable angina pectoris. Incidence and mortality of perioperative myocardial infarction. Heart. 01 Temmuz 1978;40(7):767-72.
70. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, vd. Diagnosing and Managing Unstable Angina Initial Evaluation and Treatment [Internet]. Erişim adresi: <http://ahajournals.org>
71. Hamm CW, Braunwald E. A Classification of Unstable Angina Revisited. Circulation. 04 Temmuz 2000;102(1):118-22.
72. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. Circulation. Eylül 1976;54(3):522-3.
73. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Ngu Blackett K, vd. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. Int J Epidemiol. 01 Şubat 2011;40(1):139-46.
74. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. Am J Cardiol. Ekim 1967;20(4):457-64.
75. Zeymer U, Bueno H, Granger CB, Hochman J, Huber K, Lettino M, vd. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 02 Mart 2020;9(2):183-97.
76. Fisch C. Evolution of the clinical electrocardiogram. J Am Coll Cardiol. Kasım 1989;14(5):1127-38.
77. Fye WB. A History of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. Am J Cardiol. Mayıs 1994;73(13):937-49.
78. Moises Rivera-Ruiz, Christian Cajavilca, Joseph Varon. Einthoven's String Galvanometer: The first electrocardiogram. 2008.

79. Barold SS. Willem Einthoven and the Birth of Clinical Electrocardiography a Hundred Years Ago. *Card Electrophysiol Rev.* 2003;7(1):99-104.
80. Macfarlane PW, Mason JW, Kligfield P, Sommargren CE, Drew B, van Dam P, vd. Debatable issues in automated ECG reporting. *J Electrocardiol.* Kasım 2017;50(6):833-40.
81. Tomas Garcia. 12-lead ECG: the art of interpretation. Second. C. 2nd Edition. Jones & Bartlett Learning; 2013.
82. Sampson M., McGrath A. Understanding the ECG. Part 1: Anatomy and physiology. 2015.
83. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, vd. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. C. 12, Internal and Emergency Medicine. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2017. s. 147-55.
84. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of Antemortem Serum Creatine Kinase, Creatine Kinase-MB, Troponin I, and Troponin T with Cardiac Pathology [Internet]. 2000. Erişim adresi: <http://www.clinchem.org/content/vol46/issue3/>
85. Takeda S, Yamashita A, Maeda K, Maé da Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca 21-saturated form [Internet]. 2003. Erişim adresi: www.nature.com/nature
86. Antman EM. Decision Making with Cardiac Troponin Tests. *New England Journal of Medicine.* 27 Haziran 2002;346(26):2079-82.
87. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, vd. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. C. 115, *Circulation.* 2007.
88. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, vd. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. 2009.
89. Apple FS, Ler R, Murakami MAM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem.* Kasım 2012;58(11):1574-81.
90. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: An update. C. 35, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2014. s. 552-6.
91. Carlton EW, Cullen L, Than M, Gamble J, Khattab A, Greaves K. A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. *Heart.* 01 Temmuz 2015;101(13):1041-6.
92. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, De Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, vd. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* Temmuz 2011;162(1):81-8.
93. Shah ASV, Newby DE, Mills NL. High sensitivity cardiac troponin in patients with chest pain. *BMJ (Online).* 28 Eylül 2013;347(7926).

94. Edler I, Hertz CH. The Use of Ultrasonic Reflectoscope for the Continuous Recording of the Movements of Heart Walls. Clin Physiol Funct Imaging. Mayıs 2004;24(3):118-36.
95. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, vd. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 01 Ocak 2019;32(1):1-64.
96. Visser CA, Kan G, Lie KI, Becker AE, Durrer D. Apex two dimensional echocardiography Alternative approach to quantification of acute myocardial infarction [Internet]. C. 47, Br Heart J. 1982. Erişim adresi: <http://heart.bmj.com/>
97. Hillis GS, Bloomfield P. Clinical review Basic transthoracic echocardiography.
98. Beller George A. Clinical Nuclear Cardiology. Elsevier; 2010.
99. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Updated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, Part 1. Journal of Nuclear Cardiology. şubat 2001;8(1):a112538.
100. Friedman JD, Berman DS, Borges-Neto S, Hayes SW, Johnson LL, Nichols KJ, vd. First-pass radionuclide angiography. C. 13, Journal of Nuclear Cardiology. Mosby Inc.; 2006.
101. Türk Kardiyoloji Derneği Kalp Hastalıklarında Nükleer Kardiyoloji Yöntemleri Uygulama Kılavuzu. 2004.
102. Corbett JR, Akinboboye OO, Bacharach SL, Borer JS, Botvinick EH, DePuey EG, vd. Equilibrium radionuclide angiocardiology. C. 13, Journal of Nuclear Cardiology. 2006.
103. Sachpekidis C, Sachpekidis V, Kopp-Schneider A, Arsos G, Moravidis E. Equilibrium radionuclide angiography: Intra- and inter-observer repeatability and reproducibility in the assessment of cardiac systolic and diastolic function. Journal of Nuclear Cardiology. 01 Ağustos 2021;28(4):1304-14.
104. A.J. Six, B.E. Backus, J.C. Kelder. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score.
105. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Mast TP, Van Den Akker F, Mast EG, vd. Chest pain in the emergency room: A multicenter validation of the heart score. Crit Pathw Cardiol. Eylöl 2010;9(3):164-9.
106. Six AJ, Cullen L, Backus BE, Greenslade J, Parsonage W, Aldous S, vd. The HEART score for the assessment of patients with chest pain in the emergency department: A multinational validation study. Crit Pathw Cardiol. Eylöl 2013;12(3):121-6.
107. Poldervaart JM, Reitsma JB, Backus BE, Koffijberg H, Veldkamp RF, Ten Haaf ME, vd. Effect of using the HEART score in patients with chest pain in the emergency department: A Stepped-wedge, cluster randomized trial. Ann Intern Med. 16 Mayıs 2017;166(10):689-97.

108. Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, Russell GB, Hoekstra JW, Lefebvre CW, vd. The HEART Pathway Randomized Trial: Identifying Emergency Department Patients with Acute Chest Pain for Early Discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 21 Mart 2015;8(2):195-203.
109. Mahler SA, Miller CD, Hollander JE, Nagurney JT, Birkhahn R, Singer AJ, vd. Identifying patients for early discharge: Performance of decision rules among patients with acute chest pain. *Int J Cardiol*. Eylül 2013;168(2):795-802.
110. E. Backus B, J. Six A, H. Kelder J, B. Gibler W, L. Moll F, A. Doevendans P. Risk Scores for Patients with Chest Pain: Evaluation in the Emergency Department. *Curr Cardiol Rev*. 01 Şubat 2011;7(1):2-8.
111. Sabatine MS, Antman EM. The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. C. 41, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2003. s. S89-95.
112. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, vd. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making [Internet]. Erişim adresi: <http://jama.jamanetwork.com/>
113. Fox KAA, Gore JM, Eagle KA, Steg PG, Agnelli G, Avezum A, vd. Rationale and design of the grace (global registry of acute coronary events) project: A multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2001;141(2):190-9.
114. Carlton EW, Khattab A, Greaves K. Identifying patients suitable for discharge after a single-presentation high-sensitivity troponin result: A comparison of five established risk scores and two high-sensitivity assays. *Ann Emerg Med*. 01 Aralık 2015;66(6):635-645.e1.
115. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA, vd. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. 15 Ocak 2017;227:656-61.
116. Boubaker H, Beltaief K, Grissa MH, Kerkeni W, Dridi Z, Msolli MA, vd. Inaccuracy of Thrombolysis in Myocardial Infarction and Global Registry in Acute Coronary Events scores in predicting outcome in ED patients with potential ischemic chest pain. *American Journal of Emergency Medicine*. 01 Eylül 2015;33(9):1209-12.
117. Deykin D, Balko C, Kreisberg RA. Glucose-Lactate Inter-Relations in Man. *New England Journal of Medicine*. 20 Temmuz 1972;287(3):132-7.
118. Buchalter SE, Crain MR, Kreisberg R. Regulation of lactate metabolism in vivo. *Diabetes / Metabolism Reviews*. Haziran 1989;5(4):379-91.
119. Toffaletti JG. Blood Lactate: Biochemistry, Laboratory Methods, and Clinical Interpretation. C. 28. 1991.
120. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, vd. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med*. 24 Mayıs 2007;33(6):970-7.

121. Zymlński R, Biegus J, Sokolski M, Siwołowski P, Nawrocka-Millward S, Todd J, vd. Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion. *Eur J Heart Fail.* 12 Haziran 2018;20(6):1011-8.
122. Dell'Anna AM, Sandroni C, Lamanna I, Belloni I, Donadello K, Creteur J, vd. Prognostic implications of blood lactate concentrations after cardiac arrest: a retrospective study. *Ann Intensive Care.* 06 Aralık 2017;7(1):101.
123. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation.* 15 Haziran 2003;111(12):1805-12.
124. Jabs WJ, Lögering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber EM, Klinger MHF, vd. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol.* Ocak 2003;33(1):152-61.
125. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain Res.* Aralık 2000;887(1):80-9.
126. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, vd. C-Reactive Protein in the Arterial Intima. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Eylül 2000;20(9):2094-9.
127. Yeh ETH. A new perspective on the biology of C-reactive protein. C. 97, *Circulation Research.* 2005. s. 609-11.
128. Dallman PR, Francisco S, Siimes MA, Finland H. Percentile volume in curves for hemoglobin infancy and childhood and red cell. 1979.
129. Fairbanks VF. Iron Deficiency: Still a Diagnostic Challenge PREVALENCE OF IRON DEFICIENCY. C. 54, *Medical Clinics of North America.* 1970.
130. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. perspectives in nutrition Iron deficiency in infancy and childhood [Internet]. C. 33, *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1980. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/33/1/86/4692269>
131. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology.* 01 Nisan 2006;97(7):993-6.
132. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill.
133. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* Eylül 2008;102(6):653-7.
134. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, vd. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* Kasım 2007;154(5):995-1002.

135. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, vd. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 06 Aralık 2011;124(23).
136. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, vd. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 07 Ocak 2018;39(2):119-77.
137. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, vd. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 11 Nisan 2013;368(15):1379-87.
138. Beller GA, Ragosta M. Decision Making in Multivessel Coronary Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. Mart 2010;3(3):315-7.
139. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, vd. Angiographic Versus Functional Severity of Coronary Artery Stenoses in the FAME Study. *J Am Coll Cardiol*. Haziran 2010;55(25):2816-21.
140. Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens JL, Puskas JD. Fifty years of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis*. Mart 2018;10(3):1960-7.
141. CARREL A. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and the Heart. *Ann Surg*. Temmuz 1910;52(1):83-95.
142. Arthur Vineberg, Gavin Miller. Vineberg and Miller: Coronary Disease.
143. Tatoulis J, Wynne R, Skillington PD, Buxton BF. Total Arterial Revascularization: Achievable and Prognostically Effective—A Multicenter Analysis. *Ann Thorac Surg*. Ekim 2015;100(4):1268-75.
144. Shahian DM, O'Brien SM, Sheng S, Grover FL, Mayer JE, Jacobs JP, vd. Predictors of Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Circulation*. 27 Mart 2012;125(12):1491-500.
145. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, vd. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 20 Aralık 2012;367(25):2375-84.
146. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, vd. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet*. Şubat 2013;381(9867):629-38.
147. Kappetein AP, Head SJ. CABG, stents, or hybrid procedures for left main disease? *EuroIntervention*. Mayıs 2015;11(V):V111-4.
148. Kumar A. Acute coronary Syndrome Mayo Clin Proc. C. 84. 2009.
149. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO, vd. Use of Sildenafil (Viagra) in Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 12 Ocak 1999;99(1):168-77.

150. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, vd. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. Haziran 2005;149(6):1043-9.
151. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, vd. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. Haziran 2006;113(25):2906-13.
152. Michael Gibson C, Pride YB, Aylward PE, Col JJ, Goodman SG, Gulba D, vd. Association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 10 Ocak 2009;27(1):11-7.
153. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, vd. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction)... C. 50, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2007.
154. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. Kasım 2005;366(9497):1622-32.
155. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Achuff SC, Baughman KL, Traill TA, vd. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation*. Şubat 1986;73(2):331-7.
156. Meijler F L, Arntzenius A C, Dunning A J, Hugenholtz P G. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. Report of The Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. *Heart*. 01 Kasım 1986;56(5):400-13.
157. Thérout P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. Mart 1985;5(3):717-22.
158. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The Effect of Diltiazem on Mortality and Reinfarction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 18 Ağustos 1988;319(7):385-92.
159. Danish Multicenter Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Verapamil in Acute Myocardial Infarction.
160. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghiade M, vd. Diltiazem and Reinfarction in Patients with Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 14 Ağustos 1986;315(7):423-9.

161. Wilcox RG, Hampton JR, Banks DC, Birkhead JS, Brooksby IA, Burns-Cox CJ, vd. Trial of early nifedipine in acute myocardial infarction: the Trent study. *BMJ*. 08 Kasım 1986;293(6556):1204-8.
162. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, vd. Protective Effects of Aspirin against Acute Myocardial Infarction and Death in Men with Unstable Angina. *New England Journal of Medicine*. 18 Ağustos 1983;309(7):396-403.
163. Thérroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, vd. Aspirin, Heparin, or Both to Treat Acute Unstable Angina. *New England Journal of Medicine*. 27 Ekim 1988;319(17):1105-11.
164. S R Mehta, S Yusuf; The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme. Rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J*. 15 Aralık 2000;21(24):2033-41.
165. S Yusuf, F Zhao, S R Mehta, S Chrolavicius, G Tognoni, K K Fox; Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *New England Journal of Medicine*. 16 Ağustos 2001;345(7):494-502.
166. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, vd. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *The Lancet*. Ağustos 2001;358(9281):527-33.
167. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, vd. Prasugrel Compared With High Loading- and Maintenance-Dose Clopidogrel in Patients With Planned Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 18 Aralık 2007;116(25):2923-32.
168. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, vd. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 15 Kasım 2007;357(20):2001-15.
169. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, vd. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 10 Eylül 2009;361(11):1045-57.
170. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *The Lancet*. Ekim 1990;336(8719):827-30.
171. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, vd. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Treated with Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin. *New England Journal of Medicine*. 18 Mayıs 1995;332(20):1330-6.
172. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmureur J, vd. Assessment of the Treatment Effect of Enoxaparin for Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *Circulation*. 12 Ekim 1999;100(15):1602-8.

173. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Koechlin L, Meier M, Troester V, vd. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 01 Temmuz 2019;65(7):893-904.
174. Kitamura M, Hata N, Takayama T, Hirayama A, Ogawa M, Yamashina A, vd. High-sensitivity cardiac troponin T for earlier diagnosis of acute myocardial infarction in patients with initially negative troponin T test—Comparison between cardiac markers. *J Cardiol*. Aralık 2013;62(6):336-42.
175. Cullen L, Parsonage WA, Greenslade J, Lamanna A, Hammett CJ, Than M, vd. Delta troponin for the early diagnosis of AMI in emergency patients with chest pain. *Int J Cardiol*. Ekim 2013;168(3):2602-8.
176. Fabregat-Andrés Ó, Valle-Muñoz A, Corbí-Pascual M, Ferrando-Beltrán M, Lucas-Inarejos E, Ridocci-Soriano F. Implicación diagnóstica de la variación porcentual de troponina I en el rango de normalidad en pacientes con sospecha de angina inestable. *Rev Esp Cardiol*. Temmuz 2012;65(7):674-6.
177. Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, Sloan S, Murphy SA, Morrow DA. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: Observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J*. Eylül 2009;158(3):386-91.
178. Kim JW, Kim H, Yun YM, Lee KR, Kim HJ. Absolute Change in High-Sensitivity Cardiac Troponin I at Three Hours After Presentation is Useful for Diagnosing Acute Myocardial Infarction in the Emergency Department. *Ann Lab Med*. 01 Kasım 2020;40(6):474-80.
179. Panteghini M, Cuccia C, Pagani F, Turla C, Bonetti G, Bonini E. Coronary Angiographic Findings in Patients With Clinical Unstable Angina According to Cardiac Troponin I and T Concentrations in Serum. *Arch Pathol Lab Med*. 01 Nisan 2002;126(4):448-51.
180. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, vd. Absolute and Relative Kinetic Changes of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Acute Coronary Syndrome and in Patients with Increased Troponin in the Absence of Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem*. 01 Ocak 2012;58(1):209-18.
181. Nowak R, Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordonez-Llanos J, DeFilippi C, vd. High sensitivity cardiac troponin T in patients not having an acute coronary syndrome: results from the TRAPID-AMI study. *Biomarkers*. 17 Kasım 2017;22(8):709-14.
182. White EJ, Susman SJ, Bouffler A, Leahy JC, Griffin SM, Christenson R, vd. Predictors of Stress-Delta High-Sensitivity Troponin T in Emergency Department Patients Undergoing Stress Testing. *Cureus*. 26 Eylül 2022;
183. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, vd. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J*. Mart 2013;165(3):371-378.e3.

184. Ji H, Li Y, Fan Z, Zuo B, Jian X, Li L, vd. Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: A syntax score assessment. *BMC Cardiovasc Disord.* 31 Mart 2017;17(1).
185. Kurtul S, Sarli B, Baktir AO, Demirbas M, Saglam H, Doğan Y, vd. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts SYNTAX Score in Patients With Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Int Heart J.* 2015;56(1):18-21.
186. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K, Hachinohe D, Choi HS, Chang SY, vd. Value of Early Risk Stratification Using Hemoglobin Level and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* Mart 2011;107(6):849-56.
187. Sari I, Sunbul M, Mammadov C, Durmus E, Bozbay M, Kivrak T, vd. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiol Pol.* 2015;73(12):1310-6.
188. Kaya H, Ertaş F, Soydinç MS. Association Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Severity of Coronary Artery Disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 07 Mart 2014;20(2):221-221.
189. Sonmez O, Ertas G, Bacaksiz A, Tasal A, Erdogan E, Asoglu E, vd. Relation of neutrophil -to- lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology.* 02 Ağustos 2013;
190. Zhang Z, Gao S, Dong M, Luo J, Xu C, Wen W, vd. Relationship between Red Blood Cell Indices (MCV, MCH, and MCHC) and Major Adverse Cardiovascular Events in Anemic and Nonanemic Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers.* 2022;2022.
191. Cheng L, Zhang L, Liu J, Li W, Bai X, Li R, vd. Prognostic Value of Admission Mean Corpuscular Volume for Major Adverse Cardiovascular Events following Stent Implantation in Nondiabetic and Diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers.* 2020;2020.
192. Altay Gazi D, Helvacı SA, Atas UY, Erkus E. The Role of Anemia in Acute Coronary Syndrome. *The Medical Journal of Okmeydanı Training and Research Hospital.* 08 Mayıs 2014;30(1):21-5.
193. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Gensini GF. Clinical significance of Lactate in acute cardiac patients. *World J Cardiol.* 2015;7(8):483.
194. Zhou X, He Y, Hu L, Zhu Q, Lin Q, Hong X, vd. Lactate level and lactate clearance for acute kidney injury prediction among patients admitted with ST-segment elevation myocardial infarction: A retrospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 13 Ekim 2022;9.
195. Liang D, Zhou X, Hong X, Feng X, Shan P, Xie Q, vd. Association between admission lactate levels and mortality in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis.* Ocak 2019;30(1):26-32.

196. Vermeulen RP, Hoekstra M, Nijsten MWN, van der Horst IC, van Pelt LJ, Jessurun GA, vd. Clinical correlates of arterial lactate levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction at admission: A descriptive study. *Crit Care*. 09 Eylül 2010;14(5).
197. Mani P, Puri R, Schwartz GG, Nissen SE, Shao M, Kastelein JJP, vd. Association of Initial and Serial C-Reactive Protein Levels with Adverse Cardiovascular Events and Death after Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of the VISTA-16 Trial. *JAMA Cardiol*. 01 Nisan 2019;4(4):314-20.
198. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino P luigi, Di Biase M. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: Correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol*. 10 Mayıs 2006;109(2):248-56.
199. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. C-Reactive Protein and Angiographic Coronary Artery Disease: Independent and Additive Predictors of Risk in Subjects With Angina. 2002.
200. Johannessen TR, Atar D, Vallersnes OM, Larstorp ACK, Mdala I, Halvorsen S. Comparison of a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement with the HEART score for rapid rule-out of acute myocardial infarction in a primary care emergency setting: A cohort study. *BMJ Open*. 24 Şubat 2021;11(2).
201. Bove J, Hochman S, Miller J, Artim S. Effectiveness of 2-hour Troponin in High-risk Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome. *Crit Pathw Cardiol*. 01 Haziran 2017;16(2):53-7.
202. Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, Russell GB, Hoekstra JW, Lefebvre CW, vd. The HEART Pathway Randomized Trial: Identifying Emergency Department Patients with Acute Chest Pain for Early Discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 21 Mart 2015;8(2):195-203.