



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

MINOCA HASTALARINDA SİSTEMİK İNFLAMATUAR

PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abdullah Emre BEKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2025



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

MINOCA HASTALARINDA SİSTEMİK İNFLAMATUAR

PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abdullah Emre BEKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Çağrı ZORLU

TOKAT

2025

TEŞEKKÜRLER

Kardiyoloji asistanlığı sürecimde tecrübelerinden faydalandığım, kendileri ile çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum kıymetli Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ataç Çelik'e ve Doç. Dr. Kayıhan KARAMAN, Dr. Öğr. Üy. Metin KARAYAKALI, Dr. Öğr. Üy. Çağrı ZORLU, Dr. Öğr. Üy. Sefa Erdi ÖMÜR, Dr. Öğr. Üy. Gülşen GENÇ TAPAR, Doç. Dr. Arif ARISOY, Doç. Dr. Mehmet EYÜBOĞLU hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecinde desteklerini esirgemeyen kıymetli hocalarım Dr. Öğr. Üy. Çağrı ZORLU, Dr. Öğr. Üy. Osman DEMİR' e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma arkadaşlarım Dr. Mustafa YILMAZ, Dr. Gökhan CABRİ, Dr. Ahmet ŞİMŞEK, Dr. Barış AÇIKEL, Dr. Fuat BİCE, Dr. Samet YILMAZ, Dr. Veli AKIN, Dr. Davut ERDEM, Dr. Volkan YILMAZ, Dr. Yağmur DEMİREZEN, Dr. Gökhan GÜNGÖR, Dr. İhsan VURAY, Dr. Elif ALÇIK, Dr. Elif Miray ALPAY'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım anjiyografi teknikerlerimize, hemşire arkadaşlarımıza ve personel arkadaşlarımıza ayrı ayrı teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Tanı ve tedavideki gelişmelere karşın miyokard enfarktüsü (MI) halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. MI vakalarında yapılan koroner anjiyografi (KAG) sonucunda yüksek oranda epikardiyal koroner arter darlığı izlenmesine karşın, %5-10 oranında anlamlı darlık saptanmamaktadır. Bu klinik durum MINOCA (Non-Obstrüktif Koroner Arterlerle Birlikte Miyokard Enfarktüsü) olarak tanımlanmaktadır. Obstrüktif koroner arter hastalığı için birçok tanı ve tedavi kılavuzu mevcutken literatürümüze son yıllarda giren MINOCA tanımına uyan hasta grubunda farkındalık ve tedavi önerileri gelişime açık bir konudur. MINOCA terimi, dilate kardiyomiyopati (KMP), hipertrofik KMP, koroner vazospazm, yavaş akım, Takotsubo sendromu gibi farklı tanıları kapsamaktadır. MINOCA tanısı, etiyolojiyi tespit ederek hedefe yönelik tedavi verilmesi açısından önemlidir.

Obstrüktif koroner arter hastalığında (KAH) ateroskleroz ve inflamasyonun rolü açıkken MINOCA patogenezinde de inflamasyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Obstrüktif KAH'ta sistemik inflamatuvar belirteçlerin öngördürücülüğü üzerine birçok çalışma vardır. MINOCA hastalarında ise sistemik inflamatuvar parametrelerin klinik öngördürücülüğü araştırılmaya devam etmektedir.

Çalışmamızın amacı Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda MI KAH tanısı konan, MINOCA tanısı konan ve elektif KAG uygulanıp non kritik darlık saptanan hastalarda sistemik inflamatuvar parametrelerin klinik öngördürücülüğünü araştırmaktır.

Çalışma Planı: Çalışmamıza 01.01.2023 ile 01.01.2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından KAG uygulanan, dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre belirlenen 496 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların anamnezleri ve fizik muayene bulguları hastane sistemine kaydedilmiştir. Çalışmamıza böbrek yetersizliği, ciddi kalp kapak hastalığı, bağ dokusu hastalığı, taşiaritmi, bradikaridi, pil ritminde olanlar, akut pulmoner emboli varlığı ya da şüphesi olanlar, akut serebrovasküler hastalık (SVH) varlığı ya da şüphesi olanlar dahil edilmemiştir. Hastalara merkezimizde transfemoral veya transradial yaklaşım ile KAG uygulanmıştır.

Kardiyak enzim pozitifliği olup koroner arterlerde %50'nin altında darlığı olanlar veya darlık saptanmayanlar grup 1, kardiyak enzim pozitifliği olup bir veya daha fazla koroner arterde %50 veya daha fazla darlığı olanlar grup 2, kardiyak enzim negatif olup elektif şartlarda KAG yaptığımız ve koroner arterlerde anlamlı darlık saptanmayan hastalar grup 3 olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların tam kan sayımı ve biyokimya sonuçları hastane veri depolama sisteminden elde edilmiştir. p değeri 0.05'ten küçük ise istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Miyokard enfarktüsü (MI) kritik darlık grubunda erkek oranı, diabeti ve hipertansiyonu olan hasta oranı diğer iki gruba göre yüksektir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Nötrofil sayısı, Sİİ ve NLR değerleri MI kritik darlık grubunda en yüksek, elektif KAG nonkritik darlık grubunda en düşüktür. Her üç grup arasındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,001$). LVEF değeri elektif KAG nonkritik darlık grubunda en yüksek, MI kritik darlık grubunda en düşüktür. Her üç grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,001$). PLR ve MLR değerleri MI kritik darlık grubunda, elektif nonkritik darlık grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,001$). Çalışmamızda Sİİ ile yaş ($r:0,175$, $p<0,001$), nötrofil sayısı ($r:0,693$, $p<0,001$), platelet sayısı ($r:0,294$, $p<0,001$), WBC düzeyi ($r:0,441$, $p<0,001$), kreatinin düzeyi ($r:0,173$, $p<0,001$), glukoz düzeyi ($r:0,265$, $p<0,001$), SPAP değeri ($r:0,193$, $p<0,001$), CRP ($r:0,197$, $p<0,001$), ve ProBNP ($r:0,259$, $p<0,001$) düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Sİİ ile lenfosit sayısı ($r:-0,495$, $p<0,001$), hemoglobin düzeyi ($r:-0,164$, $p<0,001$), albümin düzeyi ($r:-0,104$, $p:0,02$), LVEF değeri ($r:-0,223$, $p<0,001$) arasında negatif yönde korelasyon bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız inflamatuvar parametrelerin MİNOCA tansındaki öngördürücülüğünü araştırmaktadır. Çalışmamızda Sİİ, nötrofil sayısı ve NLR değerleri MİNOCA grubunda, elektif nonkritik darlık grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yine bu değerler MI kritik darlık grubunda, MİNOCA grubuna göre yüksek saptanmıştır. LVEF, PLR ve MLR değerleri de MI kritik darlık grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak farklı saptanmıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre Sİİ, nötrofil sayısı ve NLR değerleri, AKS'de MINOCA hastalarını öngörmede yararlanılabilecek ucuz ve rahatlıkla ulaşılabilen belirteçlerdir.

Anahtar Sözcükler: MINOCA, Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks, Koroner Anjiyografi



ABSTRACT

Objectives: Despite the advances in diagnosis and treatment, myocardial infarction (MI) is still an important cause of morbidity and mortality problems. Although a high rate of epicardial coronary artery stenosis is observed in coronary angiography (CAG) performed in MI cases, no significant stenosis may be detected at a rate of %5-10. This clinical condition is defined as MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries). While there are many diagnostic and treatment guidelines for obstructive coronary artery disease, awareness and treatment recommendations in the patient group that fits the definition of MINOCA, which has entered our literature in recent years, is an issue open to development. The term MINOCA covers different diagnoses such as dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, coronary vasospasm, slow flow, Takotsubo syndrome. Diagnosis of MINOCA is important in determining the etiology and providing targeted treatment.

While the role of atherosclerosis and inflammation in obstructive coronary artery disease is clear, inflammation is also thought to play a role in the pathogenesis of MINOCA. There are many studies on the predictive value of systemic inflammatory markers in obstructive coronary artery disease. However, the clinical predictive value of systemic inflammatory parameters in MINOCA patients continues to be investigated.

The aim of our study is to investigate the clinical predictive value of systemic inflammatory parameters in patients diagnosed with obstructive coronary artery disease, diagnosed with MINOCA and undergoing elective CAG who were evaluated at the Cardiology Department of Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine.

Methods: 496 patients who underwent CAG by the Cardiology Department of Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Hospital between 01.01.2023 and 01.01.2024 and who were determined according to the inclusion and exclusion criteria were included in our study. The anamnesis and physical examination findings of the patients included in the study were recorded in the hospital system. Patients with renal failure, severe heart valve disease, connective tissue disease, tachyarrhythmia,

bradyarrhythmia, pacemaker rhythm, presence or suspicion of acute pulmonary embolism, presence or suspicion of acute cerebrovascular disease were not included in our study. Patients underwent CAG with a transfemoral or transradial approach in our center. Patients with positive cardiac enzymes and less than %50 stenosis in coronary arteries or no stenosis were classified as group 1, patients with positive cardiac enzymes and %50 or more stenosis in one or more coronary arteries were classified as group 2, patients with negative cardiac enzymes and who underwent elective CAG and no significant stenosis in coronary arteries were classified as group 3. Patients complete blood count and biochemistry results were obtained from the hospital data storage system. It was considered statistically significant if the p value was less than 0.05.

Results: Myocardial infarction (MI) critical stenosis class male rate and the rate of patients with diabetes and hypertension were stronger than the other two groups and this difference was significant ($p<0.001$). Neutrophil count, SII and NLR values were highest in the MI critical stenosis group and lowest in the elective CAG noncritical stenosis group. This difference between all three groups is statistically significant ($p<0.001$). LVEF value is highest in elective CAG noncritical stenosis group and lowest in MI critical stenosis group. This difference between all three groups is statistically significant ($p<0.001$). PLR and MLR values are higher in MI critical stenosis group than in elective noncritical stenosis group and this increase is statistically significant ($p<0.001$). In our study, a positive correlation was found between SII and age ($r:0.175$, $p<0.001$), neutrophil count ($r:0.693$, $p<0.001$), platelet count ($r:0.294$, $p<0.001$), WBC level ($r:0.441$, $p<0.001$), creatinine level ($r:0.173$, $p<0.001$), glucose level ($r:0.265$, $p<0.001$), SPAP value ($r:0.193$, $p<0.001$), CRP ($r:0.197$, $p<0.001$), and ProBNP ($r:0.259$, $p<0.001$) levels. A negative correlation was found between SII and lymphocyte count ($r: -0.495$, $p<0.001$), hemoglobin level ($r: -0.164$, $p<0.001$), albumin level ($r: -0.104$, $p:0.02$), LVEF value ($r: -0.223$, $p<0.001$).

Conclusion: Our study investigates the predictive value of inflammatory parameters in the diagnosis of MINOCA. In our study, SII, neutrophil count and NLR values were found to be significantly higher in the MINOCA group compared to the elective noncritical stenosis group. Again, these values were found to be higher in the MI critical stenosis group compared to the MINOCA group. LVEF, PLR and MLR

values were also found to be significantly different in the MI critical stenosis group compared to the other two groups. According to our study results, SII, neutrophil count and NLR values are cheap and easily accessible markers that can be used to predict MINOCA patients in ACS.

Keywords: MINOCA, Systemic Immune- Inflammation Index, Coronary Angiography



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER.....	xv
TABLolar.....	xvi
1. GİRİŞ	1
1.1 Ateroskleroz.....	1
1.1.1 Ateroskleroz Patofizyolojisi	2
1.2 Akut Miyokard Enfarktüsü	3
1.2.1 Miyokard Enfarktüsü Tanımı ve Sınıflandırılması	4
1.2.1.1 Tip 1 Miyokardiyal Enfarktüs	4
1.2.1.2 Tip 2 Miyokardiyal Enfarktüs	4
1.2.1.3 Tip 3 Miyokard Enfarktüsü	5
1.2.1.4 Koroner Prosedür İlişkili Miyokard Enfarktüsü	5
1.2.1.5 Tip 5 Miyokard Enfarktüsü	6
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 Non-Obstrüktif Koroner Arterlerle Birlikte Miyokard Enfarktüsü	7
2.2 MINOCA Tanı Kriterleri	8
2.3 Epidemiyoloji.....	9
2.4 Prognoz	11
2.5 MINOCA Etiyolojisi.....	12
2.5.1 Koroner İlişkili Nedenler	12
2.5.1.1 Plak Distrupsiyonu	12
2.5.1.2 Koroner Embolizm/ Tromboz	14

2.5.1.3 Epikardiyal Koroner Spazm	15
2.5.1.4 Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon.....	17
2.5.1.5 Spontan Koroner Arter Diseksiyonu	19
2.5.1.6 Sunum/ İhtiyaç Dengesizliği Yaratıcı MI/Tip 2 Miyokard Enfarktüsü	21
2.5.2 Koroner İlişkısiz Etiyolojik Nedenler	22
2.5.2.1 Miyokardit.....	22
2.5.2.2 Takotsubo Kardiyomiyopatisi	25
2.6 MINOCA'da Tanısal Yaklaşım	28
2.6.1 Non-İnvaziv Tanısal Testler.....	28
2.6.1.1 Elektrokardiyografi.....	28
2.6.1.2 Ekokardiyografi	29
2.6.1.3 Laboratuvar Testleri	29
2.6.1.4 Kardiak MR Görüntüleme	29
2.6.2 İnvaziv Tanı Testleri	30
2.6.2.1 Koroner Anjiyografi ve Ventrikülografi	30
2.6.2.2 İtrakoroner Görüntüleme Yöntemleri (IVUS ve OCT).....	31
2.6.2.3 Koroner Fizyoloji Çalışmaları	32
2.6.2.4 Endomiyokardiyal Biyopsi (EMB)	33
2.7 Tedavi Yönetimi	33
2.8 Hedefe Yönelik Tedaviler	35
2.9 Akut Koroner Sendrom ve Sistemik İnflamatuar Parametreler	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
3.1 Çalışma Popülasyonu ve Veri Toplama	40
3.2 Koroner Anjiyografik İnceleme	46
3.3 Sistemik İnflamatuar Parametrelerin Hesaplanması.....	46
3.4 İstatistiksel Analiz	47
4.BULGULAR.....	48
5.TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ.....	68
7. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI.....	69
8. KAYNAKÇA.....	70

KISALTMALAR

ACC: Amerikan Kardiyoloji Koleji

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ACh: Asetilkolin

AF: Atrial Fibrilasyon

AKS: Akut Koroner Sendrom

AMI: Akut Miyokard Enfarktüsü

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokerleri

ASD: Atrial Septal Defekt

BT: Bilgisayarlı Tomografi

KABG: Koroner Arter Bypass Greftleme

CRP: C-Reaktif Protein

CFR: Koroner Akım Rezervi

CK-MB: Kreatinin Kinaz Miyokard Bandı

cTn: Kardiyak Troponin

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EMB: Endomiyokardiyal Biyopsi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HFpEF: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

IL: İnterlökin

IRA: İnfarktla İlişkili Arter

IV: İntravasküler

IVUS: İntravasküler Ultrason

İE: İnfektif Endokardit

KAG: Koroner Anjiyografi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBTA: Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

KEFKY: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

KMD: Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon

KMP: Kardiyomiyopati

KMR: Kardiak Manyetik Rezonans

KY: Kalp Yetmezliği

LAD: Sol Ön İnen Arter

LBBB: Sol Dal Bloğu

MR: Manyetik Rezonans

NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı

NSTEMI: Non-ST Eleve Miyokard Enfarktüsü

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LV: Sol Ventrikül

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

LGE: Geç Gadolinyum Tutulumu

MI: Miyokard Enfarktüsü

MINOCA: Non-Obstrüktif Koroner Arterlerle Birlikte Miyokard Enfarktüsü

NO: Nitrik Oksit

OCT: Optik Koherans Tomografi

PCI: Perkütan Koroner Girişim

PE: Pulmoner Emboli

PFO: Patent Foramen Ovale

PLR: Trombosit/Lenfosit oranı

RBBB: Sağ Dal Bloğu

RV: Sağ Ventrikül

SII: Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks

SKAD: Spontan Koroner Arter Diseksiyonu

STEMI: ST Segment Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü

SVH: Serebrovasküler Hastalık

TEE: Transözefageal Ekokardiyografi

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri Çalışması

TNF-a: Tümör Nekroz Faktörü-a

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

USAP: Unstabil Anjina Pektoris

VF: Ventriküler Fibrilasyon

ŞEKİLLER

Şekil 1: ROC Analizi Sonuçları (Grup 1-2)

Şekil 2: ROC Analizi Sonuçları (Grup 1-3)



TABLÖLAR

TABLÖ 1: Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

TABLÖ 2: Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

TABLÖ 3: Çalışmaya Alınan Hastaların Gruplandırılması

TABLÖ 4: Hastaların Çalışmaya Alınma Şeması

TABLÖ 5: Gruplara Göre Demografik, Biyokimya, Hemogram, Sistemik İnflamatuvar Parametreler ve Ekokardiyografik Verilerin Dağılımı

TABLÖ 6: Sistemik İnflamatuvar Parametreler ile Nicel Değişkenler Arasındaki Korelasyon

TABLÖ 7: Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (Grup 1-2)

TABLÖ 8: ROC Analizi Sonuçları (Grup 1-2)

TABLÖ 9: Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (Grup 1-3)

TABLÖ 10: : ROC Analizi Sonuçları (Grup 1-3)

1. GİRİŞ

1.1 Ateroskleroz

Ateroskleroz büyük ve orta boy arterleri etkileyen kronik inflamatuvar bir süreçtir [1]. Ateroskleroz klinik belirtilerini koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı ve iskemik inme olarak göstermektedir. Ateroskleroz gelişimi her bireyde aynı hızda ilerlememektedir. Kişinin ek hastalıkları, çevresel ve genetik etmenler bu süreci hızlandırmaktadır. Aterosklerozun sebep olduğu KAH, periferik arter hastalığı ve iskemik inme günümüzde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Günümüzde aterosklerozda gözlenen patolojik özellikler 3500 yıllık Mısır mumyalarında da gözlenmektedir [2]. Aterosklerozun en önemli komplikasyonları miyokard enfarktüsü (MI) ve serebrovasküler hastalık (SVH)'tır. KAH nedeniyle yüksek morbidite oranları ve artan sağlık harcamaları toplumda belirgin yük oluşturmaktadır. Ateroskleroz gelişimine zemin hazırlayan birçok değiştirilebilir ve yapısal risk faktörleri bulunmaktadır. Değiştirilebilen risk faktörleri içerisinde diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi, obezite, östrojen eksikliği, fiziksel inaktivite, stresli yaşam ve aşırı alkol tüketimi bulunmaktadır. Yapısal risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, genetik faktörler, ırksal faktörler bulunmaktadır [3]. Ateroskleroz yaşa bağlı bir süreçtir. Tam gelişmiş aterosklerotik plakları genelde 40 yaşından sonra oluşmaktadır. KAH'tan ölümlerin ileri yaşta görülmesi de bu durumu desteklemektedir. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması ülkemizde KAH sıklığı ile ilgili önemli veriler göstermektedir. KAH prevalansı 45-54 yaş grubunda %6 iken, 55-64 yaş grubunda %17'ye, 65 yaş ve üzerindeki kişilerde %28'e yükselmektedir. Ülkemizdeki ölümlerin %42'si KAH'a, %10'u SVH'a bağlıdır [4].

Ateroskleroz ve beraberinde izlenen KAH sıklığı erkeklerde daha fazladır. 4. dekatta aterosklerotik iskemik kalp hastalığı prevalansı erkeklerde 3 kat fazladır. Kadınlarda özellikle premenapozal dönemde KAH'ın daha az görülmesi yüksek östrojen ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyelerine bağlıdır. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması'ndan çıkan sonuçlara göre 15 yaş üzerinde erkeklerde KAH sıklığı %3.8, kadınlarda ise % 2.3 olarak bulunmuştur [5].

Lipoprotein metabolizmasındaki hereditör genetik bozukluklar yüksek serum lipit düzeylerine ve ailesel hiperkolesterolemiye neden olarak ateroskleroz riskini artırmaktadır. Ateroskleroz gelişiminde ırksal farklılıklar bulunmaktadır. Zencilerde beyazlara göre ateroskleroz daha az görülmektedir. 1970'lerden beri yapılan koroner anjiyografi (KAG) sonuçlarına göre siyahların beyazlara kıyasla obstrüktif KAH oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur [6].

1.1.1 Ateroskleroz Patofizyolojisi

Arter duvarı adventisya, media ve intima olarak 3 kısımdan oluşmaktadır. İntima tabakası bazal membran, endotel hücreleri ve subendotelyal matriksten oluşur. Ateroskleroz sıklıkla koroner arterler, renal arterler, karotis ve alt ekstremité arterlerinin intima tabakasını tutmaktadır. Ateroskleroz patogenezindeki kompleks mekanizmalar nedeniyle çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Günümüzde en çok kabul edilen görüş oksidasyona uğrayan lipit birikiminin arteri hasara uğratarak düz kas hücreleriyle tamir sürecinin başladığı görüşüdür [7].

Aterosklerozun ilerlemesinde endotel hücreleri, monositler, lenfositler, makrofajlar, makrofajlardan derive olmuş düz kas hücreleri ve köpük hücreleri rol almaktadır. Aterosklerotik plaklar temelde fibröz plaklar, komplike plaklar ve yağlı çizgilenmeler olarak 3 gruba ayrılmıştır. Yağlı çizgilenmelerin gelişimi ise çocukluk döneminde başlamaktadır [8].

Ross tarafından tanımlanan hasara tepki hipotezine göre ateroskleroz sürecini endotel disfonksiyonu başlatmaktadır [9]. Sigara, hipertansiyon, diyabet gibi risk faktörleri endotel disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Endotel disfonksiyonu ile endotel tabakasının seçici geçirgen özelliği kaybolmaktadır. Değişen endotel hücrelerinden büyüme faktörleri (platelet kaynaklı büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü), adezyon molekülleri ve çeşitli sitokinler salgılanır. Plazmada düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyi arttığında fazla miktardaki LDL intimadan taşınmaz. Doku makrofajları tarafından salınan oksijen radikalleri LDL'ye saldırarak LDL oksidasyonuna neden olur. Oksitlenmiş LDL endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğunu indükleyerek, lökosit adezyonunu artırır. Vasküler hücre adezyon molekülü, interselüler adezyon molekülü, E-selektin ve P-selektinler endotel hücreleri

tarafından salgılanarak lenfositleri, monositleri, mast hücrelerini damar duvarı intimasına alır. Monositler endotel altında, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF), monosit kemotaktik protein-1 ve interlekin-8 aracılığıyla makrofajlara dönüştürülür. Makrofajlar 'Scavenger Reseptör A'yoluyla okside LDL moleküllerini alarak köpük hücrelerini oluşturur. Köpük hücrelerinin intimada birikmesiyle yağlı çizgilenmeler oluşur. Dönüşüme uğrayan makrofajlar salgıladığı interlekin-1, tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) ve proteolitik enzimlerle doku yıkımına sebep olur ve aterom plağı oluşur. Nekrotik çekirdek lipit açısından zengindir. Nekrotik çekirdeğe fibröz doku eklenmesiyle fibroaterom oluşur [10]. Zamanla düz kas hücrelerinin apoptoza uğraması sonucu ekstraselüler matriks üretimi azalarak fibröz başlık zayıflar. Fibröz başlığın zayıflaması plağı yırtılmaya yatkın hale getirir. Aynı zamanda büyük ve fragil bir lipit içeriğine sahip, düz kas hücrelerinin az olduğu ve artmış matriks metalloproteinaz aktivitesi gösteren plaklar da yırtılmaya yatkındır ve hassas plaklar olarak tanımlanır. Hassas plakların akut koroner sendroma (AKS) yol açma ihtimali stabil plaklara göre daha yüksektir [11].

1.2 Akut Miyokard Enfarktüsü

Tarih boyunca önemli mortalite ve morbidite nedeni olan akut miyokard enfarktüsü (AMI), kalp krizi şeklinde tanımlanmaktayken yıllar içerisinde farklı tanımlamalar geliştirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından AMI'ı tanımlayan ilk kılavuz 1959 yılında yayımlanmıştır [12]. Zaman içinde yenilenen tanı algoritmalarında kardiyak biyobelirteçlerin tanıda önemli bir kriter olduğu düşünüldü. 1970'li yıllarda kreatinin kinaz miyokard bandı (CK-MB)'nın kullanıma girmesi ile 1979 yılında DSÖ kılavuzuna CK-MB biyobelirteç olarak eklendi [13]. 1965 yılında kalbin miyofibriler yapısında keşfedilen protein daha sonraları troponin olarak adlandırıldı [14]. Hızlıca yüksek konsantrasyonlara ulaşan ve renal atılımı hızlı olan troponin bu avantajlarıyla zaman içerisinde CK-MB ve diğer kardiyak belirteçlerden daha önemli bir konuma ulaştı. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) tarafından 2000 yılında ilk kez AMI evrensel olarak tanımlandı [15]. Burada yapılan tanımlamada kardiyak troponinlerin (cTn) yapılan seri ölçümlerde artış veya azalışının üzerinde duruldu. Yapılan çalışmalarla yıllar içerisinde cTn yerini yüksek duyarlılıklı troponine bıraktı. Bu sayede kararsız anjina

pektoris hastalarından, ST segment yükselmesiz MI grubuna önemli bir kayma yaşandı. AKS; kararsız anjina pektoris, ST segment yükselmesiz MI ve ST segment yükselmeli MI (STEMI) olarak 3 gruba ayrılır. Son olarak MI'nın 4. Evrensel tanımı ACC, ESC ve DSÖ tarafından ortak bir çalışma ile 2018 yılında yapıldı [16].

1.2.1 Miyokard Enfarktüsü Tanımı ve Sınıflandırılması

Akut miyokard enfarktüsü tanımı, akut miyokardiyal iskeminin klinik bulgusu ile birlikte en az bir değer üst referans sınırının 99. persentilinden yüksek olacak şekilde cTn değerlerinde yükselme ve/ veya düşüş gözlenmesine aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi durumunda kullanılır.

- Miyokardiyal iskemi semptomları
- Yeni gelişen iskemik elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri
- Patolojik Q dalgalarının gelişmesi
- Canlı miyokard dokusunun yeni gelişen kaybı veya yeni gelişen duvar hareket kusurunun görüntülenmesi
- Otopsi veya anjiyografi ile koroner trombüsün tespiti (Tip 2 veya Tip 3 MI'lar için geçerli değildir) [17].

1.2.1.1 Tip 1 Miyokardiyal Enfarktüs

Aterotrombotik KAH'nın veya genellikle aterosklerotik plak erozyonu ve rüptürü nedeniyle ortaya çıkan MI türü Tip 1 MI şeklinde adlandırılır. Sorumlu lezyondaki ateroskleroz ve tromboz yükü değişmekle birlikte distal koroner embolizasyonla miyosit nekrozuyla sonuçlanabilir.

1.2.1.2 Tip 2 Miyokardiyal Enfarktüs

Oksijen arz-talep dengesizliği nedeniyle iskemik miyokarda sebep olan patofizyolojik olay tip 2 MI olarak tanımlanmıştır. Tanımı gereği akut aterotrombotik plak distrupsiyonu Tip 2 MI'nın özelliği değildir. Akut gastrointestinal kanama ile birlikte hemoglobinde ani bir düşüş veya akut miyokard iskemisinin belirtileriyle birlikte sürekli taşiaritmi gibi durumlar miyokard hasarına ve tip 2 MI'a neden olabilir. Tip 2 MI vakalarında kısa ve uzun dönem mortalite Tip 1 MI hastalarına göre daha yüksektir [17]. Tip 2 MI

vakalarında ST segment elevasyonlu MI sıklığı %3 ila 24 arasında değişmektedir [18]. Bazı vakalarda trombüs, kalsiyum, atrium veya ventriküllerdeki vejetasyonun sebep olduğu akut aort diseksiyonu veya koroner emboli tip 2 MI ile sonuçlanabilir. İntramural hematoma eşlik eden veya eşlik etmeyen spontan koroner arter diseksiyonu (SKAD), özellikle genç kadınlarda meydana gelebilecek aterosklerotik olmayan başka bir durumdur. SKAD, gerçek lümeni değişen derecelerde sıkıştırabilen yalancı lümen içinde kan birikmesi olarak tanımlanır [19]. Tip 2 akut miyokard iskemisine atfedilen oksijen arz-talep dengesizliği birçok faktöre bağlı olarak [plak rüptürü olmadan sabit koroner ateroskleroz sebebiyle azalan miyokardiyal perfüzyon, mikrovasküler disfonksiyon (düz kas hücrelerinin disfonksiyonu, endotel disfonksiyonu), koroner arter spazmi, koroner embolizm, SKAD, anemi, hipotansiyon, sürekli taşiaritmi, sol ventrikül hipertrofisi] gelişebilir.

1.2.1.3 Tip 3 Miyokard Enfarktüsü

Miyokard enfarktüsü tanısının konmasında kardiyak biyobelirteçlerin tespiti temel öneme sahiptir ancak yeni oluşan iskemik EKG değişiklikleri veya ventriküler fibrilasyon (VF) gözlenen hastalarda kardiyak biyobelirteç düzeyleri tespit edilmeden hasta ölebilir ve bu tip 3 MI olarak adlandırılır [17]. 2017 yılında yayımlanan bir çalışmada tip 3 MI'nın yıllık insidansının 7.3/100.000 olduğu gösterilmiş ve tüm türleri arasında tip 3 MI'nın %3.6 olduğu bulunmuştur [20].

1.2.1.4 Koroner Prosedür İlişkili Miyokard Enfarktüsü

Perkütan Koroner Girişim (PCI) veya Koroner Arter Bypass Greftleme (KABG) gibi koroner revaskülarizasyon prosedürleriyle ilişkili işlemde yaşanan sorunlar veya cihazın komplikasyonlarını yansıtan MI türüdür. PCI'larda geç veya erken stent trombozu, stent restenozu, KABG'de greft tıkanması ya da darlığı başlıca örneklerdir. PCI veya KABG'den önce ve sonra geç gadolinyum tutulumu (LGE) kardiyak MR kullanılarak yapılan bir seride hastaların %32'sinde işlemle ilişkili miyokard hasarına ilişkin kanıt gösterildi [21].

Tip 4 A miyokard enfarktüsü (PCI ilişkili MI) , başlangıçta normal seviyede cTn değerleri olan hastalarda cTn düzeylerinin üst referans sınırının > 5

katı yükselmesi veya bazal cTn değerleri yüksek, sabit veya düşmekte iken %20 artış izlenmesidir. Ayrıca yeni oluşan iskemik EKG değişiklikleri, yeni gelişen patolojik Q dalgaları, yeni gelişen miyokard kaybına ilişkin görüntüleme kanıtı, koroner diseksiyon, major epikardiyal koroner arterin tıkanması veya yan dalın tıkanması, koroner akımın bozulması gibi anjiyografik bulgulardan birinin varlığı tanı için gereklidir.

Tip 4 B miyokard enfarktüsü, stent trombozuyla ilişkili MI olarak isimlendirilir. Stent implantasyonunu takiben 0-24 saat arası akut, 24 saat- 30 gün aralığı subakut, 30 gün-1 yıl aralığı geç, 1 yıl sonrasındaysa çok geç stent trombozu olarak sınıflandırılması önerilmektedir [22].

Tip 4 C miyokard enfarktüsü ise stent restenozu ilişkili MI'dır.

1.2.1.5 Tip 5 Miyokard Enfarktüsü

KABG ile ilişkili MI türüdür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Non-Obstrüktif Koroner Arterlerle Birlikte Miyokard Enfarktüsü

Akut miyokard enfarktüsü nedeniyle KAG yapılan hastaların anjiyografisi kantitatif olarak değerlendirildiğinde %90'ın üzerinde obstrüktif koroner arterlerle ilişkilidir. Yapılan çalışmalar aterosklerotik süreç ile MI patogenezi arasındaki yakın ilişkiyi göstermiştir [23]. Ayrıca AMI tanısı alanların % 5 ila 10'unda yapılan KAG sonucu belirgin obstrüksiyon saptanmaz. Bu hastalarda darlık olmayabilir veya %50'nin altında darlık olabilir. Bu klinik duruma non-obstrüktif koroner arterlerle birlikte miyokard enfarktüsü (MINOCA) adı verilir [24]. Obstrüktif KAH yokluğunda MI durumunun belgelenmesi 80 yıldan daha öncesinde, anlamlı koroner ateroskleroza olmayan ancak miyokard nekrozunun görüldüğü otopsi bulgularında raporlanmıştır [25]. De Wood ve arkadaşlarının KAG çalışmalarında AMI olan hastaların yaklaşık %5'inde obstrüktif olmayan KAH prevalansı bildirilmiştir [26]. Daha sonrasında yapılan büyük AMI kayıtları ve metaanalizler sonucunda AMI vakalarının %6'sında obstrüktif KAH izlenmemiştir [27]. Başlarda MINC ve MINCA (Normal Koroner Arterlerle Miyokard Enfarktüsü) terimleri türetilmesine karşın daha sonraları miyokard kan akışını tehlikeye atacak kadar ciddi olmadığı düşünülen ateroskleroz kanıtı olan hastaları da kapsayacak şekilde MINOCA terimi kullanılmaya başlandı [25].

MINOCA terminolojisi ile birlikte 'Bu hastalarda miyokardiyal hasarın mekanizması nedir?', 'Bu hastalar Obstrüktif KAH olanlardan farklı mıdır?', 'Aynı klinik stratejiler ile mi yönetilmelidir ?' şeklinde sorular gündeme gelmiştir. 2017 senesinde ESC tarafından görüş makalesi yayımlanmıştır. Burada AMI tanı kriterlerini karşılayan bir hastada yapılan KAG sonucu epikardiyal koroner arterlerde %50 veya üzerinde darlık saptanmaması ve beraberinde aşık bir neden bulunmayan hastalar MINOCA grubu olarak gösterilmiştir [28]. cTn düzeylerindeki yükseklik spesifik olarak iskemik olayları göstermemektedir. cTn'nin verdiği bu kısıtlı bilgi nedeniyle 4. Evrensel MI tanımında cTn' nin 99. persentilin üzerinde olmasının iskemik ve non-iskemik mekanizmalarla olabileceği belirtilmiştir. MINOCA tanımının iskemik nedene bağlı olduğu düşünülen hastalarda kullanılması önerilmiştir. Ayrıca

MINOCA'daki iskemik mekanizmaları aydınlatmak için ek koroner görüntüleme ve fonksiyonel testlerin yararlı olabileceği belirtilmiştir [16]. ESC 2023 AKS kılavuzunda ise AKS'yi düşündüren semptomları olan, troponin yüksekliği olan ve KAG sonucu obstrüktif olmayan koroner arterleri (herhangi bir majör epikardiyal koroner arterde %50'nin altında darlık) olan vakalar da MINOCA grubunda sınıflandırılmıştır. MINOCA'nın nihai bir tanıdan ziyade çalışan bir tanı olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle klinisyenlerin MINOCA'nın altında yatan sebepleri belirlemek amacıyla araştırma yapması nihai teşhisin konulmasına ve altta yatan nedenin tedavi edilmesine olanak sağlayacağı bu kılavuzda belirtilmiştir. MINOCA'nın altında yatan nedenin belirlenmemesi ise yetersiz veya uygunsuz tedaviye yol açar. Yine bu kılavuzda MINOCA tanısı konan hastalarda kesin tanının net olmadığı durumlarda invaziv anjiyografi sonrası kardiyak manyetik rezonans (KMR) önerilmektedir [29].

2.2 MINOCA Tanı Kriterleri

MINOCA tanısı AMI ile uyumlu özellikler gösteren bir hastada aşağıdaki kriterleri karşılaması halinde koroner anjiyografinin ardından konur.

1- AMI kriteri

- (a) Tercihen cTn olmak üzere kardiyak biyobelirteçlerde en az bir değer 99. persentil üzerinde olması ve seri olarak yükseliş ve/veya düşüş izlenmesi ve
- (b) Aşağıdakilerden en az birinin varlığıyla enfarktüsün kanıtlanması
 - I-) İskemi semptomları
 - II-) Yeni veya yeni geliştiği kabul edilen ST-T değişiklikleri veya yeni LBBB
 - III-) Patolojik Q dalgalarının gelişimi
 - IV-) Yeni gelişen canlı miyokard kaybının veya yeni gelişen bölgesel duvar hareket kusurunun görüntüleme bulguları
 - V-) Anjiyografi veya otopside görülen intrakoroner trombüs varlığı

2- Anjiyografide obstrüktif olmayan koroner arterlerin görüntülenmesi

- Herhangi bir potansiyel olarak enfarktüsle ilişkili olabilecek arterde yapılan KAG sonucu obstrüktif KAH olmaması (yani $\geq$ %50 koroner arter darlığı olmaması) olarak tanımlanır.
- Buna şu iki hasta grubu da dahildir:
 - . Normal koroner arterler (%30'un üzerinde darlık yok)
 - . Hafif koroner ateromatozis (stenoz % 30'dan fazla ancak % 50'den az)
- 3- Akut başvurunun klinik olarak belirgin spesifik bir nedeni yok
- Anjiyografi sırasında klinik tablonun nedeni ve spesifik tanısı belli değildir.
- Buna göre hastanın MINOCA tablosunun altında yatan nedene yönelik daha ileri değerlendirilmesine ihtiyaç vardır [28].

2.3 Epidemiyoloji

MINOCA prevelansı, MINOCA'nın tanımının anlaşılması ve bilgi toplanmasına yönelik yaklaşımlara göre farklılık göstermektedir. Önceki çalışmalar MINOCA prevelansının %1- 15 aralığında olduğunu göstermektedir [30]. 2017 senesinde yapılan bir araştırmada 322523 AMI hastasından alınan veriler sonucu MINOCA insidansı %5.3 olarak saptandı [31]. Yeni Zelanda'nın 2 yıllık verilerinden alınan AMI ile başvuran 8305 hastada MINOCA sıklığı %10.8 olarak bulunmuştur [32]. MI nedeni yatırılan 35928 hastanın alındığı COAPT çalışmasında %5.8 oranında MINOCA saptanmıştır. MINOCA hastalarının %36.8'inde ise uygulanan KAG sonucunda normal koroner arterler saptanmıştır [33]. Pasupathy ve arkadaşlarının 2015 yılında yayımladığı metaanaliz, KAG yapılan 176502 MI hastasını kapsayarak 27 büyük klinik çalışma sonucunda elde edildi. Bu çalışmalar %1-%14 şeklinde geniş bir aralıkta MINOCA sıklığı bildirmişlerdir. Cinsiyet bildiren 15 yayından alınan analizler sonucu MINOCA hastalarının %40'ının kadın olduğu ortaya çıkmıştır. MINOCA hastalarının ortalama yaşını belirlemek için 13 çalışmada 9986 adet veri mevcuttu. Çalışmalar arasında anlamlı bir heterojenlik olmaksızın ortalama yaş 55 olarak hesaplandı. Yapılan karşılaştırmalı çalışmaların analizi sonucunda MINOCA hastalarının MI-KAH hastalarından daha genç olduğu gösterildi. Hem MINOCA hem de MI- KAH (MI hastalarında yapılan KAG sonucu %50 veya üzeri darlık saptanması) hastalarının kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklıklarının karşılaştırmalı olarak

değerlendirildiği 2015 yılına kadar MINOCA ile yapılan tüm çalışmaların metaanalizi sonucu MINOCA vakalarında MI-KAH vakalarına göre hiperlipidemi daha az görülmektedir. Ancak hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, ailede erken KAH öyküsü gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri benzer bulunmuştur [27].

MINOCA- TR çalışmasında alınan çok merkezli kayıtlarda ülkemizde AMI ile başvuran 1793 hasta taranmıştır. MINOCA prevalansı %6.7 bulunmuştur. Çalışma hastalarının %46.4'ü STEMI ile başvurmuştur. MINOCA grubu ile MI- KAH grubu karşılaştırıldı. MINOCA grubunda Killip Sınıf-1 olan hastaların oranı daha yüksek saptandı. MINOCA grubunda kadın sıklığı, 3 hafta içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olma sıklığı, daha yüksek saptandı ve MINOCA grubu daha gençti. Kardiyovasküler risk faktörleri açısından bakıldığında sigara içenlerin, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi öyküsü olanların oranı MINOCA olmayan grupta ise daha yüksek bulundu. Başvuru sırasında STEMI oranı MINOCA grubunda MINOCA olmayan gruba göre daha düşük saptandı [23]. MINOCA hastalarının kişilik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada ise MINOCA ve MI-KAH grubu karşılaştırılması sonucu iki grup arasında davranış biçimi ve sürekli öfke ölçeği puanlaması açısından anlamlı fark saptanmadı [34]. 2019'da yayımlanan bir çalışmada genel olarak MI'nın mevsimsel dağılımında fark izlenmedi. MINOCA grubunda yaz ve sonbaharda daha sık başvuru izlendi. MI-KAH grubunda ise mevsimlere göre dağılımda anlamlı fark izlenmedi. En yaygın başvuru zamanı tüm MI hastalarında 08:00- 14:00 arasında izlendi. MINOCA grubundaki kadınlarda ise öğleden sonra ilerleyen saatlerde ikinci zirve başvuru zamanı tespit edildi [35]. İsveç hasta kayıtlarından yapılan bir çalışmada 199163 MI hastasından 9092 MINOCA hastası belirlendi. Ortalama yaş 65.5 olup MINOCA grubunun %16.6'sı STEMI ile başvurdu. MINOCA riskinin en fazla olduğu gün pazartesi, riskin en fazla olduğu zaman ise 08:00 olarak bulundu. Farklı mevsimlerde, yeni yıl tatilinde ve İsveç Yaz Ortası Şenlikleri'nde risk değişimi tespit edilmedi. MINOCA'nın başlangıç zamanı ile kısa ve uzun vadeli prognoz arasında ilişki saptanmadı [36]. 2023 yılında yayımlanan 585 hastayı kapsayan bir çalışmada ise MINOCA sıklığı %10.25 saptanmıştır. MINOCA vakalarında, MI- KAH grubuna kıyasla geleneksel kardiyak risk faktörleri daha az görülmektedir. Hipertansiyon, MINOCA için önemli risk faktörü olarak

saptanmamıştır. Depresyon, stres, uyuşturucu bağımlılığı, derin ven trombozu geçmişi ve otoimmün hastalık geçmişi MINOCA kolunda, MI-KAH koluna göre daha sıktır [37].

2.4 Prognoz

MINOCA hastalarında prognoz daha çok etyolojiye bağlı değişmektedir. Çalışmalarda MINOCA vakalarının, MI- KAH grubuna kıyasla daha genç yaşlarda ve kadınlarda görüldüğü izlenmiştir. MINOCA grubu MI- KAH grubuna göre daha iyi prognoza sahiptir. 2007 ile 2014 arasında 18918 MINOCA hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, MINOCA kadınlarda erkeklere göre daha sık saptandı ve kadınlarda mortalite genel olarak erkeklere göre %3.6'ya karşı %2.4 oranıyla daha fazla saptandı. Hastane içi mortalite ise MINOCA grubunda %1.1 e karşı MI-KAH grubunda %2.9 bulundu. MINOCA grubunda hastane içi mortalitede cinsiyet farkı gözlenmedi. 60 yaş altındaki kadınlarda MI- KAH grubunda MINOCA grubuna göre 2 kat fazla mortalite izlendi. MACE oranlarına (hastane içi ölüm, reinfarktüs, kardiyojenik şok veya kalp yetmezliği) bakıldığında MI- KAH grubunda %9.9 izlenirken MINOCA grubunda %4.9 olarak bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek MACE oranları (%5.4 e karşı % 4.1) görülmüştür. Tüm alt gruplarda MACE görülme sıklığı yaşla birlikte artmıştır [31].

Kore AMI kayıtlarından alınan verilere göre ise normale yakın koroner arterlere sahip olan hastaların daha genç ve diyabet prevalansının daha düşük olduğu saptandı. AMI ile başvuran normale yakın koroner arterler saptanan hastalarla bir veya iki damar hastalığı olan hastalar karşılaştırıldığında benzer klinik sonuçlara ve prognoza sahip oldukları görüldü [38].

2007- 2012 arasındaki ANZACS- IQ verilerinin toplandığı bir çalışmada MINOCA tanımına uyan hastaların benign bir durumla karşı karşıya olmadıkları, gelişebilecek olumsuz sonuç oranının kardiyovasküler hastalığı bulunmayan grubun iki katı olduğu gösterilmiştir. 2 yıl takip sonucunda mortalite ve AMI gelişimine bakıldığında ise MINOCA grubunda %4.6, daha önce kardiyovasküler hastalık geçirmeyen grupta ise %2.2 olarak bulunmuştur [39]. MINOCA çalışmalarından elde edilen bir metaanaliz sonucunda hastane içinde tüm nedenlere bağlı mortalite %0.9, 1

yıllık mortalite ise %4.7 olarak saptandı [27]. SWEDHEART kayıtlarından alınan bir çalışmada ise 199162 AMI hastasından 9466 MINOCA hastası alınmıştır. MINOCA hastalarında ortalama 4.1 yıllık takip sonucunda %23.9 oranında ciddi bir olumsuz kardiyak olay yaşanmıştır. MINOCA hastalarında yapılan bu 4.1 yıllık takip sonucunda hastaların %13.4'ünün öldüğü, %7.1'inin MI geçirdiği, %4.3 'ünün iskemik inme geçirdiği, %6.4'ünün ise konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışının olduğu tespit edildi [40].

2.5 MINOCA Etiyolojisi

2.5.1 Koroner İlişkili Nedenler

2.5.1.1 Plak Distrupsiyonu

Plak distrupsiyonu MINOCA'nın sık görülen nedenlerinden biridir. Terim olarak plak distrupsiyonu, plak erozyonu, kalsifik nodülleri ve plak rüptürünü kapsamaktadır. Plak rüptürü lümen ile plağın iç çekirdeği arasında bağlantı gelişmesine denir. Plak erozyonu ise sağlam bir plak üzerinde yapışık bir trombüsün varlığı veya trombüs yokluğunda sorumlu lezyonda luminal yüzey düzensizliği görülmesini tarif eder. Kalsifiye plak, rüptüre plak belirtisi olmaksızın sorumlu bölgede önemli miktarda kalsiyum varlığı olarak tanımlanmıştır. Yapılan patolojik çalışmalar AKS'ye neden olan hassas plaklar üzerine odaklanmıştır. 1980'lerin sonlarında ortaya çıkan hassas plak terimi, plak rüptürüyle sonuçlanma olasılığı yüksek olan koroner plağı ifade etmektedir. Plak rüptürü ani kardiyak ölümden en fazla görülen otopsi bulgusu olmasına rağmen plak erozyonu ve kalsifiye nodüllerin de AKS'ye neden olan mekanizmalar olduğu bildirilmiştir [41]. Plak rüptüründe fibröz başlığın bozulması, nekrotik çekirdekdeki trombojenik içerikleri kan elemanlarına maruz bırakarak koroner tromboza neden olur [42]. Otopsi çalışmalarında lipit plağı kaplayan fibröz başlık kalınlığı ile plak rüptürü arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Fibröz başlığın kalınlığı <65 µm ise hassas plak olarak sınıflandırılmaktadır [43]. Plak erozyonu ise histolojik olarak plak rüptüründen farklı özellikler göstermektedir. Erode plaklar genellikle fibröz başlık bozulması göstermezler. Lipit çekirdeği yerine genellikle sağlam bir endotel yüzeyine yapışmış trombüsler izlenir. Erode plaklar lipitlerden ziyade proteoglikanlar ve

glikozaminoglikanlar gibi ekstraselüler matriks bileşenleri açısından zengindir. Erode plaklar, rüptüre plaklardan daha az inflamatuvar hücreye ve daha fazla vasküler düz kas hücresine sahiptir. Fibröz başlık yırtılmasının olmaması ve yapışan trombüslerin varlığı plak erozyonunu, plak rüptüründen ayıran temel histopatolojik özelliklerdir [44]. Sağlam fibröz başlıkta görülen plak erozyonu AKS olgularının 1/3'üne neden olmaktadır [45]. PCI öncesi optik koherens tomografi (OCT) uygulanan 382 hastalık bir çalışmada plak erozyonunun 60 yaşın altındaki kadınlarda ve AKS'nin NSTEMI kolunda daha sık olduğu bulunmuştur [46]. Plak erozyonu tarafından tetiklenen AKS olayları yaz aylarında, kış aylarından daha fazla saptanmıştır. Bu durum soğuk deri reseptörlerinin uyarılması ve dolaşımdaki katekolaminlerin artışı ile koroner plağın yırtılmaya daha yatkınlaşması ile açıklanabilir [44]. 1200'ün üzerinde hasta içeren bir seride plak erozyonunun NSTEMI'de STEMI'den daha sık izlendiği bulundu [47]. MINOCA etiyojisinde de plak erozyonu önemli rol oynamaktadır. Plak erozyonunda epikardiyal koroner arterlerde anlamlı darlık saptanamayabilir ancak distal embolizasyon nedeniyle myosit nekrozu gelişerek kardiyak enzimlerde yükselişe sebep olabilir.

Plak rüptürünün kesin olarak tanımlanabilmesi intrakoroner görüntüleme yöntemleri olan intravasküler ultrason (IVUS) ve OCT ile mümkündür. MINOCA hastalarında IVUS uygulanan bir çalışmada %38 oranında plak rüptürü veya ülserasyonu belirlendi. Plak rüptürünün genellikle anjiyografik olarak normal segmentlerde meydana geldiği gözlemlendi [48]. Sorumlu lezyon morfolojisinin KAG, IVUS ve OCT ile araştırıldığı bir çalışmada OCT ile gözlenen plak rüptürü insidansının IVUS'a göre daha yüksek olduğu saptandı [49]. Bu durum OCT kullanıldığında plak rüptürü insidansının mevcut verilerden daha yüksek oranda saptanabileceğini düşündürmektedir. Yapılan IVUS çalışmalarında plak rüptürünün daha çok büyük hacimli plaklarda pozitif remodelling ile meydana geldiği görülmüştür [50]. IVUS'un kalsifiye nodül plak ve erozyonu gibi MINOCA nedenlerini belirlemede duyarlılığı sınırlıdır.

MINOCA etiyojisinde kalsifiye nodülün rol oynadığı bir vakada OCT tanı amaçlı kullanılmıştır. Kalsifiye nodülde altta yatan patofizyolojinin trombüs oluşumunu indükleyen anormal bir endotelial yüz ilişkili olduğu düşünülmektedir. MINOCA etiyojisinde plak distrupsiyonunun olmasına karşın IVUS ve OCT

kullanımının yaygınlaşması ile birlikte plak distrupsiyonu tanısının artarak daha önemli bir hal alacağı düşünülmektedir.

2.5.1.2 Koroner Embolizm/ Tromboz

Koroner tromboz ve koroner emboli AMI gelişimine zemin hazırlayabilen veya tek başına sebep olabilen bir durumdur. Atrial fibrilasyon (AF), infektif endokardit (İE), protez kapak varlığı, intrakardiyak trombüs varlığı veya trombofili şüphesi olan hastalarda yapılan KAG sonucu dolum defekti görülmesi durumunda akla gelmelidir.

Koroner tromboemboli, kanda pıhtılaşmaya yatkınlığın arttığı olayları tanımlayan trombofili durumunda görülebilir. Koroner tromboemboliye neden olan trombofili durumu kalıtsal veya sonradan edinilmiş olabilir. Trombofilide sistemik veya koroner trombüs nedeniyle koroner emboli görülebilir. Kalıtsal trombofili genel popülasyonda yaygın rastlanabilen bir hastalıktır.

Kalıtsal trombofili nedenleri arasında protein C eksikliği, antitrombin eksikliği, protrombin gen mutasyonu, protein S eksikliği, faktör 5 Leiden mutasyonu başlıca sayılabilir [51]. Edinsel trombofili nedenlerinden başlıcaları ise edinsel protein S eksikliği, edinsel antitrombin eksikliği, oral kontraseptif kullanımı, maligniteler, myeloproliferatif hastalıklar, antifosfolipit sendromu ve gebelik olarak sıralanabilir [52].

MINOCA hastalarında yapılan kalıtsal trombotik bozuklukların araştırıldığı çalışmaları inceleyen bir metaanalizde MINOCA hastalarında %12 oranında aktive protein C direnci veya faktör 5 Leiden mutasyonu, %3 oranında protein C veya S eksikliği, %3'ünde faktör 12 eksikliği saptanmıştır. Genel olarak trombofili taramasından geçen 378 MINOCA hastasının % 14'ünde kalıtsal trombotik bozukluğa dair kanıtlar bulunmuştur [27]. AMI geçiren genç kadınlarda yapılan bir çalışmada faktör 5 Leiden mutasyonunun normal popülasyona göre 3.67 kat, FII G20210A mutasyonunun ise 3.84 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Özellikle kadınlarda genç AMI'da F5 ve F2'nin prokoagülan aktivitesinin artmasının önemli bir neden olabileceği düşünülmektedir [53].

Antifosfolipit sendromu, tromboza yatkınlığı artıran otoimmün bir rahatsızlıktır. Tanıda en az bir laboratuvar ve klinik kriterin varlığı gerekir. Klinik

kriterler içinde arteriyal veya venöz tromboz ile birlikte gebelik morbiditesi vardır. Antifosfolipit sendromunun koroner emboli haricinde kardiyak tutulum bulguları da mevcuttur. Kalp kapağında vejetasyon, kalınlaşma ve işlev bozukluğu kliniğe eşlik edebilir. Miyokardiyal mikrotromboz ve intrakardiyak trombüs de antifosfolipit sendromunda görülebilmektedir [54].

2.5.1.3 Epikardiyal Koroner Spazm

Koroner arterlerde miyokarda kan akımının kısıtlanması ile birlikte iskemi oluşturacak düzeyde vazokonstriksiyon görülmesi koroner vazospazm olarak adlandırılır. Tıkaçıcı koronerleri olanlarda mevcut MI kliniğine sebep olabileceği gibi MINOCA etiolojisinde de yer almaktadır. Koroner vazospazm kokain gibi dış etkenlerle veya endojen faktörlerin etkisiyle vasküler düz kas hücrelerinin gösterdiği aşırı yanıt sonucu oluşabilir. Geçici iskemik EKG değişiklikleri ile anjina görülen hastalarda yapılan KAG sonucu koroner arterde %90 üzerinde daralma görülmesi vazospastik anjina olarak tanımlanmaktadır. Vazospastik anjina kendiliğinden veya provokatif bir yanıtla ortaya çıkabilmektedir. Vazospastik anjina kısa etkili nitratlara yanıt veren istirahat anjinası şeklinde de karşımıza çıkabilir. Anjinal ataklar sirkadien bir ritm gösterebilir, hiperventilasyonla tetiklenebilir, kalsiyum kanal blokerleri ile baskılanabilir [55]. Spontan vasküler düz kas hiperkontraktilitesi ve vasküler duvar hipertonsitesi ile birlikte normal veya aterosklerotik koroner arterlerin lümenini daraltarak miyokardiyal kan akışını tehlikeye atan geri dönüşümlü bir vazokonstriksiyon olan koroner arter spazmının MINOCA etiolojisinde önemli bir yeri vardır [56]. MINOCA ile başvuran ve invaziv provokatif test uygulanan 80 hastanın alındığı bir çalışmada 37 hastada normal koroner arterler mevcut olup provokatif test pozitif saptanmıştır [57]. Koroner vazospazm tanısı için kendiliğinden veya tetiklenmiş koroner vazospazmın anjiyografik olarak gösterilmesi gerekmektedir. Tetiklenmiş koroner vazospazm için uygulanacak provokatif test hem fizyolojik (hiperventilasyon, soğuk maruziyeti) hem de farmakolojik (asetilkolin, ergonovin) olabilir. İnvaziv provokasyon testlerinin kullanımı son yıllarda artış kazanmıştır ve semptomatik olup non obstrüktif koroner arterlere sahip hastalarda kullanımı önerilmektedir [58]. Koroner arter spazmı AKS, unstabil anjina, MINOCA, ciddi ölümcül aritmi, senkop, atipik göğüs ağrısı, ani kardiyak ölüm gibi klinikler şeklinde

başvurabilir. Klinik non invaziv yöntemler olarak egzersiz testi, 24 saatlik holter kaydı, hiperventilasyon testi, soğuk stres testi ve sintigrafi kullanılabilmektedir. Ancak sıklıkla bu noninvaziv yöntemlerle iskemik EKG değişiklikleri elde edilememektedir. Bu nedenle kateter laboratuvarında intrakoroner veya ergonovin testleri yapılmaktadır. Vazospastik anjinada asetilkolin (ACh) testinin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'dan fazladır. ACh'nin yarı ömrü oldukça kısa olduğundan koroner spazm çoğu hastada nitrat uygulamasına gerek duyulmadan kendiliğinden çözülebilmektedir [59].

Asetilkolin ile indüklenen koroner spazmın muhtemelen in vivo asetilkolinesteraz ile parçalanmasından dolayı ACh provokasyon testinin komplikasyon oranı oldukça düşüktür. 2017 yılında ACh klorür Japonya'da KAG sırasında koroner spazm indükleyicisi olarak onay almıştır. Bu onay, koroner spazm provokasyonu amacıyla daha sık test yapılmasına ve obstrüktif olmayan KAH'ın ayrıntılı patofizyolojik değerlendirmesine katkı sağlamıştır. Japon Dolaşım Derneği kılavuzlarına göre koroner spazm şüphesi olan hastalarda KAG sırasında ergonovin provokasyon testi uygulaması da önerilmektedir. ACh'nin intrakoroner enjeksiyonunun muskarinik reseptörler aracılığıyla koroner spazmı provoke edebileceği, ergonovinin ise intrakoroner enjeksiyonunun serotonin reseptörleri aracılığıyla vazospazmı provoke edebileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada ACh'nin daha yaygın ve distal koroner spazma neden olduğu, ergonovinin ise daha fokal ve proksimal koroner spazma neden olduğu gösterilmiştir [60].

Obstrüktif KAH olmayan 921 ardışık hasta üzerinde yapılan ACh provokasyon testinin uygulandığı bir çalışmada ölümcül veya geri döndürülemez ölümcül olmayan bir komplikasyon gelişmedi. Ancak 9 hastada (%1) minör komplikasyonlar meydana geldi (1 hastada non sustained VT, 1 hastada paroksizmal AF atağı, 1 hastada kateter kaynaklı spazm ve 6 hastada semptomatik bradikardi) [61].

MINOCA tanısı almış 80 hastada yapılan ACh veya ergonovin provokasyon testi sonucunda 37 hastada (%46.7) herhangi bir majör komplikasyon olmaksızın test pozitif bulunmuştur. Pozitif test sonucu saptanan hastalar arasında %65 epikardiyal spazm, %35 mikrovasküler spazm tespit edilmiştir. Provokatif test pozitif saptanan 37 hastanın 26'sında sol ana koroner artere, 11'inde sağ koroner artere enjeksiyondan sonra test pozitif saptanmıştır. Genel olarak pozitif test sonucu olan hastalarda aritmik

komplikasyon oranı %5.4 olarak saptandı ve bu oran spontan anjina atakları sırasındaki orana benzerdi. Bu sonuçlar MINOCA hastalarında provokatif testler yapmanın güvenliğini doğruladı [57].

Koroner arter spazmı tanısı koyduracak pozitif provokasyon testinde göğüs ağrısının yeniden ortaya çıkması, anjiografide %90'dan fazla vazokonstriksiyon ve iskemik EKG değişiklikleri izlenmelidir. Provokatif uyaran bu üç bileşeni de indüklemese test sonucu belirsiz kabul edilir. Non-invaziv yatak başı provokatif spazm testi ölüm dahil önemli kardiyak komplikasyonlarla ilişkilidir. Bunun nedeni indüklenen spazm tespitinin ve geri döndürülmesinin gecikmesidir. Buna karşılık invaziv provokatif spazm testi, indüklenen spazmın hızlı bir şekilde saptanmasına ve tedavisine imkan sağladığı için diğer invaziv koroner prosedürlerle benzer risk profiline sahiptir. Provokatif spazm testiyle ilişkili riskler gözönünde bulundurularak fayda ve risklerin dikkatlice değerlendirildiği hastalarda protokol konusunda deneyimli personel tarafından bu testler yapılmalıdır [55].

2.5.1.4 Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon

Anjinası olan ve KAG uygulanan birçok hastada majör epikardiyal koroner arterlerde önemli obstrüktif lezyon görülmez. Bu hastaların önemli bir kısmında endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin işlev bozukluğu nedeniyle koroner mikrosirkülasyonun fonksiyonu ve yapısında anormallikler vardır. Koroner mikrosirkülasyon, kardiyak oksijen gereksinimine yanıt olarak koroner kan akışının düzenlenmesinde temel role sahiptir. Bu mekanizmanın bozulması koroner mikrovasküler disfonksiyon (KMD) olarak tanımlanmakta ve olumsuz kardiyovasküler klinik sonuçlar açısından artmış risk taşımaktadır. Daha önceleri Kardiyak Sendrom X olarak adlandırılan KMD'nin patofizyolojik temeli miyokardiyal oksijen ihtiyacını karşılayacak yetersiz kan akışına yol açan bozulmuş mikrovasküler vazodilatasyondur [62]. Epikardiyal koroner aterosklerozun aksine KMD aterosklerozu geliştirmez. KMD, koroner arterlerin miyokardın oksijen ihtiyacını karşılamak amacıyla uygun şekilde genişleyememesi (anormal vazodilatasyon) ve/veya koroner kan akımında azalma (koroner mikrovasküler spazm) olarak adlandırılır. KMD mekanizması endotel bağımlı veya endotel bağımsız olabilir. Endotel bağımlı disfonksiyon nitrik oksit (NO) gibi endotelden kaynaklı vazodilatatörler ile endotelin

gibi endotel kaynaklı vazokonstrüktörler arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. Endotel bağımsız süreçte KMD nedeni olarak miyosit tonusu sorumlu tutulmaktadır [63]. Bozulmuş endotel hücreleri tarafından NO üretiminin azalması kollajen birikimini artırır, anjiogenezisi azaltarak ve endotel hücrelerinin mezenkimal hücrelere dönüşümüne sebep olarak mikrovasküler yatağın azalmasına yol açar [64]. Mikrovasküler anjinası olan grupta C-Reaktif Protein (CRP) kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durum inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun KMD etiyolojisindeki yerini göstermektedir [65]. Bozulmuş endotel hücrelerinde anti-proliferatif ve antitrombotik mediatörlerin üretimi azalır. Trombosit aktivasyonu, lipid oksidasyonu ve lökosit adezyonu ile inflamasyon hızlanır [66]. Mikrovasküler inflamasyon ve azalmış NO üretimi fibroblastların çoğalmasına neden olarak fibronektin ve kollajen üretimi artışına yol açar. Bu durum MI, basınç yüklenmesi, kardiyak remodellinge neden olur [67]. Obstrüktif KAH'a benzer şekilde hipertansiyon, yaş, DM ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörleri KMD riskini artırmaktadır [68].

Mikrovasküler anjina tanısı için aşağıdaki kriterler üzerinde mutabakata varılmıştır:

- Miyokardiyal iskemiye düşündüren semptomların varlığı
- Miyokardiyal iskeminin objektif dökümantasyonu
- Obstrüktif KAH olmaması (% 50'den az koroner darlık ve/ veya FFR> 0.80)
- Azalmış koroner kan akımı rezervinin ve/ veya indüklenebilir mikrovasküler spazmın doğrulanması [69].
- Koroner akım rezervi (CFR) , farmakolojik koroner vazodilatasyondan sonra dinlenme değerinin üzerindeki koroner kan akımında maksimum artıştır. Epikardiyal koroner obstrüksiyon yokluğunda kronik koroner sendrom hastalarının %50'sinde, AKS hastalarının ise %20'sinde KMD'ye bağlı azalmış CFR bildirilmiştir [63].

Epikardiyal koroner arterlerde ACh ile spazmın eşlik etmediği, adenozin gibi vazodilatatör bir ajana yanıt olarak CFR<2 olması, EKG'de iskemik değişikliklerin gözlenmesi ve koroner yavaş akım bulgularının varlığında bozulmuş koroner akım akla gelmelidir [69]. Koroner kan akımındaki azalma anjiyografik olarak kontrastın

epikardiyal bir koroner arteri doldurmak için 3 kalp atımından daha uzun süre gerektirdiği durumda tanımlanır [70]. Obstrüktif koroner lezyonu olmayan semptomatik hastaların %50'den fazlası miyokardiyal iskemiyle birlikte yetersiz vazodilatasyona neden olan KMD'ye sahiptir [71].

Epikardiyal koroner obstrüksiyonda miyokardiyal perfüzyondaki bozulma stenotik arter tarafından perfüze edilen bölgede görülür ve segmenter duvar hareket bozukluğuna neden olabilir. Buna karşın, KMD'deki miyokardiyal iskemi epikardiyal koroner arterden kaynaklanan tüm mikrosirkülasyonu içermeyebilir ve düzensiz bir dağılıma sebep olabilir. Bu hastalarda segmenter duvar hareket bozukluğu olmadan semptomlar görülebilir [63].

MINOCA patogenezinde KMD'nin rolü bilinmektedir. MINOCA tanısı alan 40 kadın hastanın stres KMR görüntülerinin incelendiği bir çalışmada hastaların %63'ünde indüklenabilir perfüzyon anormalliği görülmüştür [72]. Öte yandan Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği'nin (KEFKY) patogenezinde KMD'nin rolüne dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Dispne ile başvuran KMD'li hastalarda semptomatik kalp yetmezliği gelişimi açısından araştırılmalıdır. Koroner allotransplant vaskülopatisi olan kalp nakli hastaları ve Takotsubo'da da KMD'nin önemli rol oynadığı gösterilmiştir [73]. Yakın zamanda yayımlanan bir metaanalizde KEFKY'li hastaların %51'inde azalmış CFR izlendi. Azalmış CFR olan hastalarda daha şiddetli diyastolik disfonksiyon gözlemlendi. KEFKY ve KMD'li vakalarda AF gelişme riski daha yüksek saptandı. KEFKY'li hastalarda azalmış CFR, normal CFR'ı olan KEFKY'li hastalara kıyasla kalp yetmezliği (KY) nedeniyle hastaneye yatış ve mortalitenin iki katına çıkmasıyla ilişkili olduğu saptandı [74].

2.5.1.5 Spontan Koroner Arter Diseksiyonu

Spontan Koroner Arter Diseksiyonu (SKAD), koroner arter duvarının intramural hemoraji ile travmatik olmayan ve iatrojenik olmayan bir şekilde ayrılması ve yalancı bir lümen oluşması olarak tanımlanır. Ayrılma intima ile media arasında veya media ile adventisya arasında meydana gelebilir. Ortaya çıkan intramural hematoma, arter lümenini sıkıştırarak anterograt kan akışını çeşitli derecelerde tehlikeye atarak miyokardiyal iskemi veya MI gelişmesine neden olur. SKAD

gelişiminde 2 mekanizma öne sürülmüştür: (1) İntimal yırtık ile yalancı bir lümen oluşarak medial diseksiyon ve kanamanın gelişmesi ve (2) İntimal yırtık olmaksızın vazo vazorumların yırtılmasıyla intramedial kanama gelişerek medial diseksiyon oluşmasıdır [75].

SKAD anjiyografik olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Tip1 SKAD: SKAD'ın patognomonik anjiyografik görünümüdür. Çok sayıda rodyolüsen lümen ve arter duvarının kontrastla boyandığı görünümüdür.

Tip 2 SKAD: SKAD genellikle koroner arterlerin orta ila distal segmentlerini tutar ve distal uca kadar ulaşabilir. Tipik olarak 20 mm'den uzun şekilde düzgün daralma gösterir. Göze çarpmayan hafif bir stenozdan tam tıkanıklığa kadar değişen şekillerde karşımıza çıkabileceği için iyi değerlendirilmezse gözden kaçabilir.

Tip 3 SKAD: Ateroskleroza taklit edecek biçimde stenoz mevcuttur. Aterosklozdan ayırt edilmesi en zor olan SKAD tipidir [76].

KAG luminal daralmayı tespit edebilmek için mükemmel bir tanı yöntemi olmasına karşın SKAD'da temel anormalliklerin meydana geldiği arter duvarını değerlendirmek için yetersizdir. IVUS ve OCT arter duvar yapısının daha iyi görüntülenmesini sağlar. IVUS derin bir penetrasyona sahip olduğu için intramural hematomun kapsamlı görüntülenmesini sağlar. Gerçek ve yanlış lümenin sınırlarını belirleyebilir. SKAD'ı tespit etmek için IVUS kullanılan küçük bir çalışmada yapılan KAG sonucu normal koroner arterlere sahip 5 hastanın hepsinde IVUS sayesinde intramural hematom gösterilmiştir. OCT ise yüksek çözünürlüklü bir görüntüleme yöntemi olarak intimal yırtıkları daha iyi gösterebilir. Ancak IVUS'tan daha zayıf bir penetrasyona sahip olduğu için intramural hematomun tam kapsamını gösteremeyebilir [76].

SKAD tipik olarak klasik kardiyovasküler risk faktörleri olmayan hastalarda görülen nadir bir AKS nedenidir. SKAD insidansı metodolojiye ve incelenen kohorta göre büyük oranda değişmektedir. Önceki anjiyografik serilerde SKAD prevalansının %0.10 ile %0.24 arasında değiştiği bulunmuştur. Bununla birlikte 50 yaşından genç AKS geçiren kadınlarda %24 oranında SKAD saptanmıştır. SKAD özellikle orta yaş kadınlar içerisinde AKS'nin önemli bir nedeni olarak tanımlanmaktadır. SKAD

açısından risk faktörlerinde gebelik ve peripartum dönem, multiparite, fibromusküler displazi, bağ dokusu bozuklukları, hormonal tedavi ve duygusal stres gösterilmektedir [77]. 2817 hastayı içeren bir metaanalizde SKAD tanısı alanların %84'ünün kadın olduğu saptandı. 33 aylık takip süresince SKAD mortalitesi %1 olarak bulundu. Erkek cinsiyetin 3.5 kat, sigara içmenin ise mortaliteyi 15 kat artırdığı gözlemlendi [78].

2.5.1.6 Sunum/ İhtiyaç Dengesizliği Yaratan MI/Tip 2 Miyokard

Enfarktüsü

Akut aterotrombotik plak bozulması yokluğunda miyokardın artan oksijen ihtiyacı ve/ veya azalan oksijen sunumu nedeniyle meydana gelen MI türüne Tip 2 MI denir. Arz- talep dengesizliği için birden fazla mekanizma vardır. SKAD, koroner spazm, koroner intramural hematoma, koroner embolizm ve aort diseksiyonunun neden olduğu koroner obstrüksiyon durumları doğrudan koroner kan akışını etkiler. Ancak Tip 2 MI'ların çoğu oksijen iletiminin azaldığı ve/veya oksijen talebinin arttığı koroner dışı nedenlerle tetiklenir. Bu durumlara örnek olarak bradikardi, taşikardi, anemi, hipertansiyon, hipotansiyon, tirotoksikoz ve sepsis gösterilebilir. Tanı için KAH varlığı gerekli değildir. Tip 2 MI'nın miyokard hasarından ayırımı için iskemik semptomların beraberinde cTn seviyelerinde anlamlı değişikliklerin gelişmesi gereklidir. Özel hasta gruplarında değerlendirme ve Tip 2 MI'a yaklaşım farklılıkları gösterebilir.

Perioperatif hastalarda Tip 2 MI yaygındır. Risk altında olan grupta preoperatif cTn ölçümü önerilmektedir. Perioperatif dönemde analjezikler nedeniyle az sayıda hastada semptom görülmektedir. Rutin EKG'lerde iskemik değişiklikler nadiren tespit edilmesine rağmen sürekli 12 derivasyonlu holter monitörizasyonu kullanılan çalışmalarda geçici taşikardi ve ST segment değişikliklerinin yaygın olduğu ve bu durumun cTn seviyeleriyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Kritik hastalığı olanlarda akut ve kronik miyokardiyal hasarı, tip 1 MI ve Tip 2 MI'dan ayırmak zordur. Özellikle sepsisteki hastalarda miyokardiyal iskemi kanıtı olmadığında çoğu cTn yükselmesi muhtemelen miyokardiyal hasardan kaynaklanmaktadır. Kritik hastalar genellikle entübe edildiği veya sedasyona tabi tutulduğu için semptomları değerlendirmek zordur. Hastalar iyileştikten sonra uzun

vadeli prognozlarını iyileştirmek için ve kardiyak hasarın etiyolojisini aydınlatmak için ileri değerlendirme düşünülebilir.

Akut ve kronik KY hastalarında sıklıkla artmış cTn saptanmaktadır. Özellikle akut KY hastalarında cTn değerlerinde artış veya azalma görülmektedir. Bu değişimin nedeni apoptozis nedenli hücre ölümüyle proteoliz ve cTn salınımı ile akut sol ventrikül duvar gerilmesidir. Kronik KY’de ise cTn değerleri sol ventrikül enddiastolik basıncıyla orantılıdır. Yüksek cTn değerleri subendokardiyal hipoperfüzyonu düşündürür. Akut miyokardiyal iskemi kanıtı olmadığı sürece cTn artışları bu grupta miyokardiyal hasarlanma olarak düşünülmelidir [79].

2.5.2 Koroner İlişkisiz Etiyolojik Nedenler

2.5.2.1 Miyokardit

Miyokardit; enfeksiyona, ilaçlara, toksik maddelere maruz kalma veya anormal immünoreaktivite nedeniyle ortaya çıkan miyokardın inflamatuvar bir durumudur. Histopatolojik olarak miyokardit, kardiyak miyosit hasarı olsun veya olmasın fokal veya diffüz inflamatuvar hücrel infiltrat ile karakterizedir [80].

Miyokardit, hücrel infiltrasyon tiplerine bağlı olarak sınıflandırılmıştır.

Lenfositik Miyokardit: Çeşitli patojenlere (özellikle virüslere), ilaçlara ve radyasyonun toksik etkilerine ve sistemik inflamatuvar bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkar.

Eozinofilik Miyokardit: Çeşitli ilaçlara aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla (klozapin, karbamazepin, bazı antibiyotikler), Churg-Strauss Sendromu’nda, Hipereozinofilik Sendrom’da veya bazı parazit enfeksiyon durumlarıyla ilişkilidir. Nispeten nadir görülmekle birlikte eozinofilik miyokardit olan hastada fulminan sunum mevcutsa yatışından itibaren 60 gün içinde ölüm veya kalp transplantasyonu oranı %26’nın üzerindedir.

Dev Hücreli Miyokardit: Çok sayıda sitotoksik T hücresi, makrofaj, dev hücre ve eozinofilin eşlik ettiği miyokardiyal yıkımla karakterizedir. Otoimmün bozukluklar, inflamatuvar barsak hastalıkları ve tiroid bozuklukları vakaların %20’sinde bildirilmiştir.

Sarkoidozlu Miyokardit: Sarkoidoz 100.000’de 4.7 ila 64 oranında görülen, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen multisistem ve granümatöz bir hastalıktır. Klinik olarak belirgin kardiyak tutulum ise sarkoidoz vakalarının %5’inde görülür [81].

Miyokardit klinik olarak 4 gruba ayrılmaktadır:

Fulminan Miyokardit (%17): Çok akut bir başlangıç gösterir. Hastalar dilate LV ile aniden başlayan evre 4 KY semptomları ile gelebilirler. Bazı hastalarda kardiyojenik şok ve ventriküler aritmiler görülebilir.

Akut Miyokardit (%65): Klinik olarak daha belirsiz bir başlangıç gösterebilir. Bazı durumlarda kalp yetmezliği gelişse de fulminan miyokardite göre daha az sıklıkta ölümle sonuçlanabilir.

Kronik Aktif Miyokardit (%11) : Akut miyokardite benzer şekilde ortaya çıkmakla birlikte genellikle sadece hafif veya orta dereceli kardiyak disfonksiyonlar ile sonuçlanır.

Kronik Persistan Miyokardit (%7) : Hafif başlangıç periyoduyla ortaya çıkan genellikle kardiyovasküler bir bozulmanın eşlik etmediği miyokardit türüdür [82].

Miyokardit hastalarında semptomların başlangıcı genellikle 20 ila 50 yaşları arasındadır. Miyokardit’in klinik sunumu çok değişkendir ve bu nedenle tanısı bazı durumlarda zor olabilir. Miyokardit olguları asemptomatik olabileceği gibi en sık rastlanan bulgular göğüs ağrısı (%85- 95), ateş (%65) ve dispnedir (%19-49). Bu nedenle akut miyokardit, klinik olarak örtüşen durumlar göz önüne alındığında AKS ve akut perikarditten ayırt edilmelidir. Miyokardit’in diğer klinik başvuru özellikleri arasında çarpıntı, senkop ve yorgunluk vardır. Akut miyokardit hastalarının %80’inde prodromal semptomlar olduğu için solunum ve/ veya gastrointestinal hastalık öyküsü olabilir. Akut miyokardit hastalarının %26’sında sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve ventriküler aritmiler izlenebileceği gibi fulminan izleyen vakalarda kardiyojenik şok hatta kardiyak arrest görülebilir. İlk yapılan EKG incelemesi sıklıkla anormaldir. STEMI ile başvuran miyokardit hastalarında elevasyon sıklıkla inferior ve lateral derivasyonlarda izlenir. Ayrıca EKG’de bradikardi, taşikardi, atriyoventriküler blok veya ventriküler aritmiler gözlemlenebilir. Tam kan sayımı normal sınırlarda olabilir ancak yükselmiş eozinofil sayısı eozinofilik miyokardit açısından akılda

bulundurulmalıdır. CRP, hastaların %80'inden fazlasında yüksektir. Eritrosit sedimentasyon hızı da sıklıkla yüksektir ayrıca sürekli yüksek kalması otoimmün etiyolojiyi gösterebilir [80]. cTn'nin normal bulunması ise miyokardit tanısını dışlamamaktadır [83].

Akut Miyokardit ve Akut Perikardit semptomları büyük oranda örtüşmektedir. İkisi de eş zamanlı olarak perimiyokardit şeklinde de ortaya çıkabilir. ST segment yükselmesi perikarditte daha yaygın olmasına karşın sadece EKG özellikleri ile miyokardit ve perikardit tanıları ayırt edilemez. Troponin yüksekliği tek başına perikarditten ziyade miyokardit veya perimiyokardit düşündürmelidir. Miyokarditte olası ekokardiyografi bulguları arasında LVEF düşüşü, segmenter hareket kusuru, diyastolik disfonksiyon, anormal miyokard ekojenitesi izlenebilir. Eş zamanlı perikardiyal tutulum varsa perikardiyal effüzyon gözlenebilir.

Miyokardiyal inflamasyonun varlığını belirleme açısından en önemli non invaziv görüntüleme yöntemi olarak KMR gösterilmektedir. Miyokardın orta ve üst bölgelerinde LGE görülmesi miyokardit tanısını doğrulayabilir [80]. KMR'ın akut inflamasyonu göstermede %80 duyarlılık ve %87 özgüllük gösterdiği bulunmuştur [84].

Miyokardit tanısında endomiyokardiyal biyopsi (EMB) altın standarttır. Tanıyı doğrulamak ve miyokarditin etyopatogenik formunun (lenfositik, dev hücreli, sarkoid) belirlenmesinde faydalıdır. Özellikle hemodinamik bozukluğun olduğu yeni tanı KY, ventriküler aritmiler, yüksek dereceli atrioventriküler blok gelişen vakalarda dev hücreli miyokardit veya fulminan miyokardit tanısını sağlar. EMB, miyokardit yönetiminde deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. İnvaziv bir prosedür olduğu için potansiyel riskler taşır. Ayrıca miyokardiyal inflamasyon genellikle düzensizdir ve işlem etkilenmemiş dokudan yapılırsa tanısız olmayabilir [80]. İdiopatik konjestif KY olan 35 hastanın 22'sinde yapılan EMB sonucu inflamatuvar değişiklikler bulunmuştur. Bu durum kalıcı miyokardiyal inflamasyonun dilate KMP ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [85].

Miyokardit yaygınlığı dünya çapında 100.000 kişide 10.2 ile 105.6 arasında değişen oranlarda gösterilmektedir. Miyokardit vakalarının %82'si erkek cinsiyette olup vakaların çoğunluğu genç erişkinlerdir. Erkeklerin şiddetli bir miyokardit kliniği

yaşama ihtimali kadınlara kıyasla daha yüksektir. Kadınların ölüm veya kalp transplantasyonu ihtiyacı riski daha düşüktür [86].

MINOCA hastalarında miyokardit tanısı koyabilmek, tedavi ve prognoz açısından önemlidir. Miyokarditin prognozu etiyolojiye, başvuru kliniğine ve hastalık evresine bağlı olarak değişir. Vakaların yaklaşık % 50'sinde akut miyokardit ilk 2- 4 haftada düzelirken % 25'inde kalıcı olabilen kardiyak disfonksiyon gelişir. Vakaların % 12-25'inde ise ölüm veya kalp transplantasyonu ihtiyacı olan son evre dilate KMP'ye ilerleme görülebilir [83].

Hemodinamik olarak stabil olan ve KY gelişen hastalarda diüretikler, renin anjiotensin aldosteron sistemi blokerleri ve beta blokerler tedavide kullanılmalıdır. Optimal tedaviye rağmen kalıcı KY semptomları olan hastalarda aldosteron antagonistlerinin tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Hemodinamisi unstabil olan hastalarda iyileşmeye veya kalp nakline geçiş sürecinde mekanik kardiyopulmoner destek cihazına ihtiyaç duyulabilir. Akut fazdaki hastalarda iyileşme gerçekleşebileceği için kalp nakli ertelenmelidir. Ancak hemodinamik olarak unstabil miyokardit hastalarında dev hücreli miyokardit hastaları da dahil olmak üzere optimal tedavi ve mekanik destek ile stabilizasyon sağlanamıyorsa düşünülebilir [83].

2.5.2.2 Takotsubo Kardiyomiyopatisi

'Stres kaynaklı kardiyomiyopati', 'Kırık kalp sendromu' ve 'Apikal balonlaşma sendromu' gibi terimler Takotsubo kardiyomiyopatisi tanısı için kullanılmıştır [87]. Takotsubo, tek bir epikardiyal vasküler dağılımın ötesine uzanan, genellikle geri dönüşümlü sol ventrikül disfonksiyonu ile ilgili akut kardiyak hadisedir [88]. Takotsubo'da epikardiyal koroner obstrüksiyon veya plak rüptürü olmaksızın geçici kardiyak disfonksiyon geliştiği belirtilmiştir [89].

Takotsubo patofizyolojisi; koroner vazospazm, mikrodolaşım bozukluğu, katekolamin dalgalanması ve aşırı sempatik uyarı dahil olmak üzere farklılıklar gösterir. Akut faz sırasında sempatik sinir uçları tarafından miyokarda doğrudan büyük miktarda katekolamin salgılanması ventriküler disfonksiyon ve miyokard nekrozuna yol açar. Bu lokal katekolamin fazlalığının miyokardiyal kalsiyum kullanımını düzensizleştirdiği ve kardiyotoksik etkiye neden olduğu belirtilmiştir. Apikal ve bazal

segmentler arasındaki Beta-1 ve Beta-2 adrenoreseptör yoğunluklarının dağılımındaki fark Takotsubo'nun apikal balonlaşma varyantında görülen kasılma kusurunu açıklayabilir [90]. Takotsubo hastalarından oluşan prospektif bir kohortta mikrovasküler direnç indeksi ile mikrovasküler disfonksiyonun Takotsubo etiyojisindeki yeri gösterilmiştir [89].

Literatürde Takotsubo'nun dört varyantı tanımlanmıştır. Apikal balonlaşma formu (tipik form) Japon ahtapot kapanı özelliğiyle vakaların % 85'ini oluşturur. Orta ventriküler form şahin gagası görünümüne sahiptir. Bunların haricinde bazal ve fokal formlar da mevcuttur [90].

EKG, göğüs ağrısı veya AKS'yi taklit eden dispne ile gelen Takotsubo hastalarında birincil tanı testidir [90]. Takotsubo'da genellikle başvuru EKG'si anormaldir. İskemik ST segment yükselmesi veya T dalga inversiyonu gözlenebilir. Yapılan bir kayıt çalışmasında ST segment yükselmesi %44, ST segment depresyonu %8, T dalga inversiyonu %41, LBBB ise %5 oranında saptandı. Takotsubo'da EKG başlangıçta ST segment yükselmesi varsa bunun rezolüsyonundan sonra T dalga inversiyonu ve QT uzaması görülür [91].

Akut fazda Takotsubo'yu teşhis etmek için sol ventrikül duvar hareket kusurunun ve sistolik fonksiyonun EKO ile değerlendirilmesi vazgeçilmezdir. Akut fazdaki temel EKO özellikleri tek bir koroner arter bölgesinden fazla bir disfonksiyonel miyokard alanını kapsar. Takotsubo apikal akinezi veya hipokinezinin beraberinde bazal segmentlerde hiperkontraktilite izlenmesi nedeniyle apikal balonlaşma olarak adlandırılmıştır. Takotsubo'da E/e' KY ve hastane içi mortalitenin bağımsız öngördürücüsüdür [92]. Takotsubo tanısı alan hastalarda % 13 oranında sağ ventrikül tutulumu da saptanmıştır [93].

Takotsubo hastalarının neredeyse tamamına KAG uygulanır. Genellikle normal koroner arterler veya duvar hareket kusuru ile uyumlu olmayan obstrüksiyon saptanır. Takotsubo hastalarının %15'inde eş zamanlı KAH varlığı bildirilmektedir [90]. Bu durum Takotsubo'nun yetersiz teşhisine neden olmaktadır [94]. Takotsubo'da KMR ayırıcı tanıları (AMI, miyokardit) ekarte etmeye ve olası komplikasyonları (trombüs oluşumu, RV tutulumu, perikardiyal ve plevral effüzyon varlığı) belirlemeye yardımcı olur. Miyokardiyal ödem, Takotsubo'nun başlıca KMR özelliğidir [90].

Takotsubo hastalarıyla NSTEMI ve STEMI hastalarının nT-proBNP/ Troponin T oranının karşılaştırıldığı bir çalışmada oranın 2889 cut- off değeriyle (%91 duyarlılık ve % 95 özgüllük) Takotsubo'yu STEMI'den ayırt edebildiğini gösterdi [95].

Takotsubo, AKS'nin %1 ila % 3'ünü oluşturmaktadır. STEMI'nin ise %0.5 ila %0.9'unu oluşturmaktadır. Özellikle postmenapozal dönemde olmak üzere çoğunlukla kadınlarda görülür. 50 yaş üstü kadınlar Takotsubo vakalarının %80-90'ını oluşturmaktadır [90]. Takotsubo'da semptomların başlangıcından önce %26.8 vakada duygusal, %37.8 vakada fiziksel stres öyküsü vardır [96]. COVID-19 salgını esnasında sosyal izolasyon, finansal sorunlar ve psikolojik stres faktörleriyle birlikte Takotsubo sıklığı önemli ölçüde artmıştır. Yeni m-RNA COVID-19 aşılardan sonra Takotsubo'nun seyrek de olsa karşılaşılabilen bir komplikasyon olduğu bildirilmiştir [90].

Takotsubo vakalarının %90'ından fazlasında 1-2 ay sonrasında tam iyileşme gözlenirken %1.8-10 arası vakada nüks bildirilmektedir. Rekürrensini bağımsız öngördürücüleri ileri yaş (>50), ciddi şekilde değişmiş sol kalp fonksiyonu olan hastalar ve duygusal strese karşı duyarlılık olarak belirtilmiştir [90]. Erkek cinsiyet, başvuru sırasında Killip derecesinin yüksek olması ve DM mortalitenin bağımsız öngördürücüleridir [97]. Takotsubo hastalarının uzun yıllar takibinde hasta yılı başına %5.6 herhangi bir nedene bağlı ölüm, %9.9 major olumsuz kardiyak veya serebrovasküler olay izlenmiştir. Takotsubo hastalarında %3 VT, %1.3 ventriküler trombus, %0.2 ventriküler rüptür gibi ciddi komplikasyonlar da gözlenmektedir. Hastaların kabulünden itibaren 30 gün içinde majör olumsuz kardiyovasküler veya serebrovasküler olay oranı %7.1 olarak bulunmuştur. Erkeklerde majör olumsuz kardiyovasküler veya serebrovasküler olay oranı kadınlara göre %13.7'ye karşı %6.3 oranıyla daha yüksektir [98]. Takotsubo tanısı koyarken yapılan KAG sonucu %50 veya üzerinde lezyon görülmediğinde olası obstrüktif KAH tanısını atlamamak için KAG görüntüleri yeniden incelenmeli, olası SKAD veya yan dal kaybı açısından da dikkatle taranmalıdır.

2.6 MINOCA’da Tanısal Yaklaşım

MINOCA tanısı alan, ortalama yaşı 60 olan 145 hastanın incelendiği bir çalışmada merkezler hastaların %53.1’ini normal koroner arterler olarak raporlarken aynı hastaları çekirdek laboratuvarı %3.4 oranında normal koroner arterler olarak raporlamıştır [99].

MINOCA kesin ve sürecin sona erdiği bir tanıdan ziyade altta yatan nedeni bulmayı amaçlayan bir algoritmadır. Olası etiyolojileri belirleyebilmek için tanı testlerinin kullanılması gereklidir. Tanıda ilk adım yükselmiş troponin seviyelerinden sorumlu kardiyak olmayan patolojiyi dışlamaktır. Bu duruma örnekler arasında pulmoner emboli ve böbrek yetmezliği bulunur. Daha sonra yapısal miyokardiyal disfonksiyon, iskemik miyokardiyal hasar gibi olası kardiyak nedenler düşünülmelidir [100].

Kardiyak Olmayan Patolojilerin Araştırılması: Pulmoner emboli (PE) , göğüs ağrısı ile AMI’ı taklit edebilir ve sağ kalbe etkileri nedeniyle troponin düzeylerinde artışa sebep olabilir. Bu nedenle MINOCA hastalarında olası PE dikkate alınmalıdır [100]. Ancak MINOCA tanısının konulduğu ardışık 100 hastaya yapılan pulmoner BTA sonucu negatif saptanmıştır. Bu nedenle MINOCA tanısı alanlara rutin pulmoner BTA çekilmemelidir. D- Dimer çalışılabilir veya PE şüphesi yüksek hastalara pulmoner BTA çekilebilir [101].

Yüksek troponin seviyeleri, böbrek yetmezliğinde azalmış klirens nedeniyle gözlenebilir. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde AMI tanısı zor olabilir ancak seri ölçümler tanıda yardımcı olabilir [100].

Kardiyak Patolojilerin Araştırılması: MINOCA’da kardiyak patolojiler non invaziv ve invaziv yöntemlerle araştırılabilir.

2.6.1 Non-İnvaziv Tanısal Testler

2.6.1.1 Elektrokardiyografi

MINOCA tanısında EKG’nin tanısal değeri oldukça kısıtlıdır. Obstrüktif KAH, miyokardit, perikardit ve MINOCA hastalarında ST segment değişiklikleri izlenebilir.

MINOCA hastalarında taburcu olurken EKG’de LBBB, RBBB veya ST segment depresyonu görülmesi majör olumsuz kardiyovasküler olay görülmesi riskini artırmaktadır [102].

2.6.1.2 Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi, LV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, AMI tanısında, AKS dışı tanıları ekarte etmede (kapak patolojileri, kardiyak travma, PE, aort diseksiyonu) yol göstericidir. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile MINOCA’nın alt başlıkları arasında değerlendirilen Takotsubo ve Miyokardit arasında da ayırım yapılabilir. Troponin pozitifliğine de sebep olabilen enfektif endokardit kliniğinde intrakardiyak kitle, trombüs veya vejetasyon varlığı açısından da EKO ile değerlendirme yapılabilir. Patent foramen ovaleye (PFO) veya büyük atrial septal defekte (ASD) sahip kişilerde paradoksal embolizm yoluyla MINOCA kliniği oluşabileceğine dair yayınlar mevcuttur [103, 104]. Transözefageal ekokardiyografi (TEE) ile ASD veya PFO varlığı saptanabilmektedir.

2.6.1.3 Laboratuvar Testleri

Kardiyak troponin değerindeki anlamlı yükselme veya düşme AMI tanısında yer almaktadır. CRP, inflamasyon ve bağışıklık yanıtının doğrudan bir göstergesi olarak belirtilmiştir. STEMI’ye sıklıkla miyokard iskemisinin başlangıcından sonraki akut faz reaksiyonu sırasında serum CRP seviyelerinde dik bir artış eşlik eder ve 36 ila 72 saat arasında maksimum plazma düzeyine ulaşır [105]. MI hastalarında yüksek plazma BNP düzeyleri koroner stenozun, tekrarlayan MI’nın, KY’nin kötüleşmesini öngördürür [106]. Kalıtsal trombofili bozukluklarının araştırılması, trombofili paneli çalışılması etiyoloji hakkında fikir verebilir.

2.6.1.4 Kardiak MR Görüntüleme

Kardiak MR, Takotsubo Sendromu, miyokardit veya gerçek MI’nı ayırıcı tanısı için temel tanı araçlarından biridir. KMR, MINOCA tanısı alan hastaların %87’sinde altta yatan nedeni belirleme yeteneğine sahiptir. LGE’nin subendokardiyumda olması iskemik bir nedeni gösterebilirken subepikardiyal lokalize olması kardiyomyopatileri

veya miyokarditi gösterir. Ödem ve ilişkili spesifik duvar hareket bozuklukları görülmesiyle birlikte LGE artışının olmaması Takotsubo Senromu'nun özelliğidir. MINOCA tanısı konan 556 hastayı içeren bir metaanalizde KMR'nin hastaların %33'ünde birincil neden olarak miyokarditi tespit ettiği gösterildi [107].

KMR, MINOCA etiyojisini aydınlatma konusunda elzem olsa da iskemik semptomların başlamasından, KMR çekilmesine kadar geçen gecikmeli bir süreç KMR'nin tanı koymadaki verimini kısıtlayabilir. İsveç'te MINOCA'ya ilişkin iki prospektif, çok merkezli gözlemsel çalışma arasında yapılan yakın tarihli bir karşılaştırmada MI sonrası ortalama 3 günde, T1 ve extrasellüler volüm haritalamasıyla erken KMR, MINOCA hastalarının % 77'sinde tanı sağlarken, KMR ortalama 12 günde ve T1 ve extrasellüler volüm haritalama teknikleri olmadan gerçekleştirildiğinde bu oran %47'dir. MINOCA'da ayırıcı tanıları belirleyebilmek için T1 haritalama ve ekstrasellüler volüm dizilerinin T2 ve LGE görüntülemesiyle birlikte gerçekleştirilmesi gerekmektedir [108].

MINOCA tanısı alan hastaların IVUS ve KMR kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada IVUS'ta plak distrupsiyonu saptanan 14 hastanın sadece 1 tanesinde KMR'de iskemik düzeyde LGE saptandı. Dolayısıyla KMR'nin normal olduğu durumlarda diğer tanı tetkikleri titizlikle uygulanmalıdır [48].

2.6.2 İnvaziv Tanı Testleri

2.6.2.1 Koroner Anjiyografi ve Ventrikülografi

Tanımı gereği MINOCA tanısı konan hastalarda yapılan KAG sonucu epikardiyal koroner arterlerde %50 veya daha fazla obstrüksiyon saptanmamalıdır. KAG, koroner obstrüksiyon, SKAD ve miyokardiyal bridge belirlenmesinde önemli bir görüntüleme tekniğidir. Ancak KAG'ın tanısal anlamda ciddi kısıtlılıkları vardır. İntrakoroner görüntüleme eşlik etmeden yapılan KAG'da obstrüksiyon oranları, mevcut lezyonun özelliği klinisyenler arasında farklı sonuçlarda yorumlanabilmektedir. Fizyolojik çalışma yapılmadan yapılan KAG işlemi mikrovasküler hadiseler hakkında sonuca ulaştıramamaktadır.

Takotsubo tanısı kardiyak kateterizasyonda LV opaklaşması yoluyla da konulabilir. Sağ ve sol ön oblik projeksiyonlarda yapılan biplan ventrikülografi Takotsubo'nun STEMI'den ayırt edilmesini sağlar. Sol ventrikül apeksinin korunan kontraktilitesine sahip çok küçük bir bölge olan 'apikal meme ucu işareti' hastaların yaklaşık %30'unda sol ventrikülografide tanımlanmıştır. TTE'de zayıf akustik pencereye sahip hastalarda Takotsubo şüphesi varsa sol ventrikülografi yapılmalıdır. LV opasifikasyonu, mitral yetmezliği ve LV apikal trombüsleri belirlemek için de yararlı olabilir [109].

2.6.2.2 İntrakoroner Görüntüleme Yöntemleri (IVUS ve OCT)

MINOCA'nın bir nedeni olan aterosklerozun tanısında KAG'ın kısıtlılıkları olması sebebiyle IVUS ve OCT gibi invaziv koroner görüntüleme kullanımının daha yüksek bir tanı koydurucu potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir.

OCT; koroner arterlerin gerçek zamanlı tomografik kesitlerini yüksek frekans ile sağlayan yenilikçi bir endovasküler görüntüleme yöntemidir. OCT, bir kateter içindeki optik fiber tarafından taşınan kızılötesi ışık kullanır. Damarın içini aydınlatan ışık hızla döner ve bu koroner arterin birkaç saniyede uzunlamasına taramasını sağlar. OCT, trombüsün varlığını tespit etmek, plak rüptürü veya erozyonunu, nodüler kalsifikasyonları, hematom ve spontan koroner diseksiyonu değerlendirmek için kullanılır. IVUS ise damarların lümeni hakkında bilgi edinmek için ultrason kullanan bir tekniktir. Bu iki görüntüleme yöntemi de koroner arterlerin içinden görüntüler elde etmemizi sağlar. OCT, IVUS'tan 10 kat daha yüksek seviyede mekansal çözünürlük gösterir ve IVUS'tan daha iyi olarak doku karakterizasyonu, trombüs tespiti ve AKS'den sorumlu lezyonların tanımlanmasına olanak tanır. IVUS, OCT'den daha fazla yumuşak doku penetrasyonuna sahiptir ve bu da damar duvarının tam kalınlıkta görüntülenmesini sağlar. OCT, görüntüleme için kontrast madde kullanılmasının artırılmasını gerektirir ve IVUS'un tercih edildiği kronik böbrek yetmezliği hastalarında endike değildir. Aorta-osteal lezyonlar yeterli proksimal kan akışı elde etmenin zorluğu nedeniyle OCT ile net olarak gösterilemez ve IVUS tercih edilir [110].

Plak rüptürüne yol açan trombotik süreç, periferik tromboembolizm ve/veya vazospazm oluşturabilir. Bu durumu kendiliğinden bir trombolitik süreç izlediği için KAG sırasında vasküler oklüzyon fark edilemeyebilir. Bu durumlarda OCT, plak rüptürünü ve/veya erozyonunu gösterebilir. AKS ile KAG yapılan ve anlamlı stenoza olmayan 68 hastaya IVUS yapılan bir seride hastaların %37'sinde plak rüptürü saptanmıştır [50].

SKAD'da OCT, trombüs varlığı, yalancı lümenin boyutu ve gerçek lümen ile ilgili bilgi verir. Alternatif olarak IVUS, düşük bir aksiyel çözünürlüğe sahip olsa bile intraluminal kırmızı trombüs veya ektatik arterleri olan hastalarda bile damar duvarlarının görüntülenmesini sağlayabilir. Koroner embolilerde IVUS veya OCT, damarı değerlendirmek plak erozyonuyla bağlantılı olabilecek potansiyel embolik kaynağı belirlemek için kullanılabilir. Vazospastik anjinası olan ve OCT uygulanan 69 hastayı içeren bir çalışmada vakaların %28.8'inde trombüs saptanmıştır. Vazospazm kaynaklı AKS geçiren hastalarda, kronik stabil vazospastik anjina hastalarına kıyasla OCT'nin başlıca anormal morfolojik bulguları olan intimal laserasyon, intimal erozyon ve mikrotrombüsler gözlemlenebilir [110].

2.6.2.3 Koroner Fizyoloji Çalışmaları

MINOCA tanısı almış ve koroner vazomotor anormallik şüphesi olan hastalarda spazm için pozitif provokatif testin güvenli olduğu belirtilmiştir. Koroner vazoreaktiviteyi değerlendirmek için 80 hastanın alındığı bir çalışmada ACh sol koronere 20-200 µg ve sağ koronere 20-50 µg dozlarında 3 dakikalık süre boyunca ve enjeksiyonlar arasında 2-3 dakikalık aralıklar olacak şekilde uygulanmıştır. KAG, bu ajanların her enjeksiyonundan 1 dakika sonra ve göğüs ağrısı ve/veya iskemik EKG değişiklikleri gözlemlendiğinde yapılmıştır. Spazmı gidermek için verilen intrakoroner nitrogliserin uygulamasını takiben epikardiyal koroner arterlerde %90'dan fazla daralma varsa, hastanın semptomları ve iskemik EKG bulguları eşlik ediyorsa epikardiyal koroner spazm için test pozitif şeklinde değerlendirilir. Vazoreaktivite testi %46.2 oranında hastada pozitif saptanmıştır [57].

MINOCA hastalarının alındığı CASPAR çalışmasında pozitif provokatif testi saptanan 76 hastanın 3 yıllık takibinde sağkalım ve koroner olaylar açısından mükemmel bir prognoz gösterdikleri bildirilmiştir [111].

Koroner arter spazm provokasyon testlerinin uygulandığı 1244 hastalık bir seride hastaların %57'sinde ACh, %40'ında ergonovin kullanılmıştır. İşleme bağlı VT/VF %3.2, bradiaritmiler ise %2.7 oranında görülmüştür. ACh ile yapılan provokasyon testinde ergonovine kıyasla daha fazla aritmik olay izlenmiştir. Ergonovin ile indüklenen koroner vazospazmın, ACh ile indüklenen spazma göre kendiliğinden düzelme ihtimali daha düşüktür. Spazm provokasyon testleri kabul edilebilir bir güvenlik düzeyine sahiptir [112].

2.6.2.4 Endomiyokardiyal Biyopsi (EMB)

Endomiyokardiyal biyopsi, başlangıçta kalp transplant rejeksiyonunun izlenmesi için geliştirilen invaziv bir prosedürdür. Yıllar içinde kardiyomyopatiler, miyokardit, ilaçla ilişkili kardiyotoksisite, amiloidoz, diğer infiltratif ve depolama hastalıkları ve kardiyak tümörler dahil çeşitli kardiyak patolojilerin tanısında tamamlayıcı bir rol oynamıştır. Transvasküler yaklaşım için tasarlanmış bir biyoptom kullanan ilk EMB tekniği 1960'ların başında Japonya'da rapor edilmiştir. Son 60 yılda EMB tekniği geliştirilmiş ve prosedür dünya çapında kabul görmüştür. Ancak vakaların %1'inde majör komplikasyonlar (tamponad, tromboembolizm, ciddi aritmiler, AV blok) gelişmektedir. LV EMB'si RV'ye oranla daha yüksek sistemik emboli ve inme riskiyle ilişkilidir. EMB'ye endikasyon konurken risk/ fayda dengesi doğru bir şekilde değerlendirilmeli ve komplikasyonları azaltmak için işlem yüksek hacimli merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Başarılı bir prosedür, histolojik değerlendirme, immünohistokimya ve viral PCR analizleri için en az 5 örnek alınmalıdır [113]. RV EMB, juguler, femoral veya brakial venler yoluyla yapılmaktadır. LV EMB için transradial yaklaşım güvenli bir seçenektir [114].

2.7 Tedavi Yönetimi

Akut Koroner Sendrom'a en sık sebep olan obstrüktif KAH varlığında tedavi protokolleri kanıta dayalı olarak kılavuzlarda belirtilmiştir. MINOCA hastalarının tedavi yönetiminde kanıta dayalı verilerdeki eksiklik nedeniyle tedavi protokolleri

açısından çalışmalar devam etmektedir. KAH tanılı hastalarda sekonder koruma amaçlı medikal tedavi, risk faktörlerinin düzenlenmesi ve kardiyak rehabilitasyon hakkında öneriler mevcutken MINOCA hastalarında mevcut çalışmalar henüz yeterli seviyede değildir. MINOCA'nın etiyojisi çeşitli olduğundan, ideal tıbbi tedavi altta yatan patolojiye göre uyarlanmış bir tedavi olmalıdır. Bu, tanısal değerlendirmenin ve etiyojinin belirlenmesinin tedavide önemli bir adım olmasının başlıca nedenidir [115].

MINOCA hastalarının bir kısmı malign ventriküler kardiyojenik şok ve aritmiler sebebiyle acil tedavi gereksinimi duyabilmektedir. Epikardiyal KAH nedeniyle AMI gelişen hastalarda revaskülarizasyon stratejileri önemli bir tedavi seçeneği iken MINOCA hastalarında bu stratejiler tedavi edici bir alternatif değildir. Bu sebeple MINOCA hastalarında etiyojiye yönelik tedavi stratejileri belirlenmelidir.

MINOCA, çalışan bir tanı algoritması olduğundan acil tedavi sağlandıktan sonra etiyojiye yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Etiyoji araştırmasında AMI'ı taklit eden durumlar dışlanmalı, hasta olası tıkalıcı KAH açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

MINOCA hastalarında sekonder koruyucu tedavinin araştırıldığı SWEDEHEART çalışmasında %61'i kadın ve ortalama yaşı 65.3 olan 9136 hasta alınmıştır. Çalışmada beta blokerler, ikili antiplatelet tedavi, statinler, ACE inhibitörleri ve ARB'lerin, MI sebebiyle hastaneye yatış, tüm nedenlere bağlı ölüm, iskemik inme ve kalp yetmezliğine etkisi değerlendirilmiştir. Hastaların %84.5'i statin, %64.1'i ARB veya ACE inhibitörü, %83.4'ü beta bloker ve %66.4'ü ikili antiplatelet tedavi görmekteydi. Ortalama 4.1 yıllık takip süresince hastaların %23.9'unda majör kardiyak advers olay meydana gelmiştir. MINOCA hastalarında yapılan bu büyük gözlemsel çalışmanın sonucunda statinler, ACE inhibitörleri, ARB'ler ve muhtemelen beta blokerler ile tedavinin uzun vadeli faydalı etkileri olduğu ancak ikili antiagregan tedavinin faydası olmadığı gösterilmiştir [40].

2.8 Hedefe Yönelik Tedaviler

Plak distrupsiyonu vakaları, tıkaçıcı KAH ile benzer mekanizmaya sahip olup asetilsalisilik asit ve kardiyak koruyucu tedaviden fayda görmektedir. Plak erozyonu ve plak rüptürü açısından güncel kılavuzlarda tedavi açısından fark belirtilmemiştir [107]. AKS ile yapılan KAG sonucu plak erozyonu veya plak rüptürü saptanan hastalara stent implante edilmeden ikili antiplatelet tedavi verilerek hastaların %92.5'inde MACE gelişmediği görülmüştür. Bu durum ikili antiplatelet tedavinin plak distrupsiyonu olan hastalarda kullanımının bir tedavi şekli olabileceğini düşündürmektedir [116].

Epikardiyal koroner vazospazm vakalarında hastalar medikal tedaviye başlamadan önce risk faktörü modifikasyonu açısından değerlendirilmelidir. Obez hastalara kilo vermeleri önerilmelidir. Egzersiz eğitimi, kardiyak rehabilitasyon ve bilişsel davranışçı terapi diğer önemli müdahalelerdendir. Aşırı yorgunluk ve stresten kaçınılmalıdır. Farmakoterapi ise kan basıncını, bozulmuş glikoz toleransını ve lipid anormalliklerini kontrol etmeyi de hedeflemelidir [117]. Birinci basamak farmakolojik tedavi nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerini içermelidir. Kalıcı semptomları olan hastalarda ise anjinal semptomların sıklığını azaltan uzun etkili nitratların eklenmesi fayda sağlayabilir. Magnezyum, E vitamini ve C vitamini kullanımı da etkili bulunmuştur [118]. Alternatif olarak iki kalsiyum kanal blokerinin (dihidropiridin ve nondihidropiridin) kombinasyonu düşünülebilir

Koroner mikrovasküler disfonksiyon (KMD) vakalarının tedavisi için kılavuz önerileri zayıf kanıtlara dayanmaktadır. Hipertansiyon gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, hiperkolesterolemi ve diyabet mikrovasküler endotelyal disfonksiyona yol açabilir. Bu nedenle kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimini sağlamak mikroanjiopatinin ilerlemesini önlemenin ve kardiyovasküler hastalığı olanların semptomlarını iyileştirmenin etkili bir yoludur. Beta blokerler ve kısa etkili nitratlar KMD semptomlarını kontrol etmek için birinci basamak ilaçlardır. Nikorandil, ivabradin, trimetazidin ve mibefradil de KMD hastalarında kullanılabilmektedir [119].

Kanıtlanmış koroner emboli/ tromboz olan MINOCA hastalarında yaşam boyu antiagregan veya antikoagulan tedavi verilmesi tartışmalıdır. Tedavinin detaylı bir etiyolojik değerlendirme sonrasında kararlaştırılması önerilmektedir. Koroner tromboz durumunda ise genellikle antiplatelet tedavi rejimi kullanılmaktadır.

Spontan koroner arter diseksiyonu için tıbbi tedavi üzerine randomize klinik çalışmalar yürütülmemiş olsa da tedavi stratejileri, SKAD'ın genellikle olaydan sonraki 30 gün içinde iyileşmesi nedeniyle konservatif bir yaklaşımı vurgulamaktadır. Devam eden iskemi veya hemodinamisi unstabil olan hastalar için ise perkütan koroner girişim önerilmektedir [120]. Prospektif olarak takip edilen SKAD kohortundan alınan verilere göre hipertansiyonun tekrarlayan SKAD riskini artırdığı, beta bloker tedavisinin ise koruyucu olduğu saptanmıştır [121]. Oklüziv olmayan, devam eden iskemisi olmayan lezyonların konservatif tedavi edilmesi noktasında fikir birliği vardır. İskemisi devam eden proksimal oklüziv lezyonlarda optimal tedavi konusunda ise hala görüş birliği sağlanamamıştır.

Sunum/ ihtiyaç dengesizliğinin sebep olduğu MINOCA vakalarının yönetiminde ise nedene yönelik tedavi planlanmalıdır. Ek olarak kardiyak koruyucu tedaviler hastaların kliniğine göre bireyselleştirilmelidir.

2.9 Akut Koroner Sendrom ve Sistemik İnflamatuvar Parametreler

İnflamasyon, vücudun bulaşıcı veya bulaşıcı olmayan ajanlara karşı doğuştan savunma hattının bir parçasıdır. İnflamasyonun bulguları temelde şişlik, kızarıklık, ısı artışı, etkilenen dokuda disfonksiyon ve ağrıdır. İnflamasyon zamana göre üç kategoriye sınıflandırılabilir; yaralanmanın akabinde ortaya çıkan ve birkaç gün devam eden akut, akut inflamasyonun yatışmadığı aylar hatta yıllar sürebilen kronik inflamasyon ve akut kronikliğe dönüşüm dönemi olan ve 2 ila 6 hafta aralığında süren subakut evre. Akut inflamasyon kemokinler, sitokinler ve akut faz proteinleri gibi çözünür medyatörlerin, nötrofillerin ve makrofajların inflamasyon bölgesine göçüne teşvik etmesine neden olacak belirli bir yaralanmadan sonra başlar. Bu iltihap 6 hafta sonra çözülmezse, akut iltihabın subakuttan kronik iltihap formuna dönüşmesine ve T lenfositlerin ve plazma hücrelerinin iltihap bölgesine göç etmesine neden olur. İyileşme olmadan devam ederse doku hasarı ve fibroz meydana gelir [122].

Nötrofiller patojenlere karşı vücudun birincil savunmasını temsil eder ve beyaz kan ürünlerinin %40-60'ını oluşturur. Dinlenme durumundaki nötrofiller, sitokinler, bakteriyel ürünler veya kemokinler (TNF-alfa, GM-CSF, IL-8) ile hazırlanabilir. Hazırlanan nötrofiller daha sonra inflamasyon bölgesine harekete geçirilir. Nötrofiller hasarlı dokularda patojenleri ortadan kaldırmak için fagositoz yapar ve antibakteriyel proteinler salgılar. Makrofajlar ise antijen sunumuyla T hücrelerini aktive etme, sitokinler ve kemokinler gibi proinflamatuvar medyatörlerin çoğunu salgılama yeteneğine sahiptir. Makrofajlar genellikle nötrofillere kıyasla inflamatuvar bölgelerde daha düşük sayıda bulunur [123].

Lenfositler; T hücreleri, Natural Killer hücreleri ve B hücreleri olarak üç grupta sınıflandırılır. T ve B lenfositleri vücutta her antijenik epitopi tanıyıp ona özgül olarak yanıt verebilen hücreler oldukları için edinilmiş veya antijene özgü bağışıklık tepkisinde rol oynarlar. B hücreleri germinal merkez aktivasyonu ile hafıza hücrelerine ve plazma hücrelerine farklılaşabilir. Antikor üretmekten sorumludur. Bu nedenle humoral bağışıklık B hücrelerine bağlyken hücrel bağışıklık T hücrelerine bağlıdır [124].

Trombositler kanda eritrositlerden sonra en çok bulunan hücrelerdir. Hasarlı damar endotelini algılayarak pıhtılaşmanın başlatıldığı damar yaralanması bölgesinde birikir. Trombositler spesifik trombozla ilişkili moleküller aracılığıyla patojenlerin tanınmasını, tutulmasını ve yok edilmesini kolaylaştırmak için intravasküler bir iskelenin oluşturulduğu immünotrombozda da önemli rol oynar [125].

C-Reaktif Protein değerli inflamasyon göstergelerinden biri olarak ortaya çıkmıştır. Akut faz proteini olan CRP, hepatositler aracılığıyla proinflamatuvar sitokinlere (özellikle interlökin-6) cevap olarak sentezlenir. Birçok büyük ölçekli prospektif çalışma CRP'nin iskemik inme, MI ve ani kardiyak ölüm dahil olumsuz kardiyovasküler olayları güçlü ve bağımsız bir şekilde öngördüğünü göstermektedir. CRP'nin hem ateroskleroz hem de KAH'nın bir belirteci ve aracısı olduğuna inanılmaktadır. CRP, makrofaj tarafından lipidlerin alınması, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, monositlerde doku faktörünün ekspresyonunu indüklemeye, endotel disfonksiyonunu destekleme ve NO üretimini engelleme dahil aterogenezin birçok yolağında önemli rol oynar. CRP'nin yüksek hassasiyetli analizlerinin ticari

olarak bulunması bu belirteç için taramayı basit, güvenilir ve tekrarlanabilir hale getirmiştir. KAH tanısı, yönetimi ve prognozu için klinik yol gösterici olarak kullanılabilir [126].

Albumin antioksidan özellik gösterir ve düşük serum albumin değeri kardiyovasküler mortalite riskinin artışıyla ilişkili bulunmuştur. Serum albuminin azalması veya fonksiyonlarının bozulması kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar [127].

Sistemik inflamasyon durumunu değerlendirmede son yıllarda CRP/ Albumin oranı (CAR) önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır. CAR bir inflamasyon belirteci olması yanında protrombotik durumla da yakından ilişkilidir. AKS ile gelen ve koroner girişim uygulanan olgularda trombüs yükü fazla olan grupta CAR değeri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [128].

Genel olarak rutin kan testlerinde ölçülen hematolojik parametreler esas olarak kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve trombositlerin sınıflandırılmasını içerir. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR, nötrofil sayısı/ lenfosit sayısı), Trombosit/Lenfosit oranı (PLR, trombosit sayısı/lenfosit sayısı), Monosit/Lenfosit oranı (MLR, monosit sayısı/lenfosit sayısı) inflamasyonun derecesini yansıtan erişilebilir ve uygun maliyetli inflamasyon belirteçleridir [129].

Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks (SII), inflamasyon ve buna karşılık bağışıklık tepkisi arasındaki dengeyi yansıtan üç kan hücresi alt tipini (nötrofil, lenfosit, platelet) kullanarak hesaplanır. Formülü $\text{Platelet sayısı} \times \text{Nötrofil sayısı} / \text{Lenfosit Sayısı}$ şeklindedir.

Koroner arter hastalığı, lipid birikimi ve arter duvarının inflamasyonu ile ilerleyen kardiyovasküler hastalık türüdür [130]. Bağışıklık sistemi, endotel hasarından pıhtı oluşumu ile plak rüptürüne kadar aterogenezin her aşamasında rol oynamaktadır. Pro-aterojenik veya anti-aterojenik mekanizmadaki dengesizlik sonucu MI gelişebilir. Ateroskleroz ve KAH arasındaki karmaşık patofizyolojik ilişki göz önüne alınarak inflammatuar belirteçler ile KAH arasında araştırmalar yapılmıştır. Yükselmiş serum CRP düzeyleri daha yüksek kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilendirilmiştir [131]. Alt tipten bağımsız olarak yüksek beyaz küre sayısının

asemptomatik bireylerde kalsifiye olmayan plaklar ve koroner arter stenozu ile ilişkili olduğu saptanmıştır [132]. 14433 katılımcı ile yapılan bir çalışma, beyaz küre sayısının malignite ve kardiyovasküler olaylar dahil tüm sebeplere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir [133]. Beyaz küre sayısı ve NLR, kritik stenozu olan vakalarda olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Kalsifiye olmayan plaklarda NLR düzeyi kalsifiye plaklara göre daha yüksek saptanmıştır. NLR'nin KAH'ın hem şiddeti hem de morfolojisi hakkında bilgi verdiği saptanmıştır [134]. AMI tanısı konulan ve perkutan koroner işlem uygulanan hastalarda işlem sonrası 6 aylık dönemde yüksek MLR oranıyla mortalite arasında önemli korelasyon bulunmuş ve yüksek MLR değerinin serbest duvar rüptürü için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir [129]. AMI ile perkutan koroner işlem uygulan hastalarda PLR değeri yüksek olan grupta, PLR değeri düşük olan gruba göre MACE oranı 2.8 kat daha fazla gözlenmiştir [135]. Kardiyak hastalarda yükselmiş SII değerleri, KAH riskinin artışıyla ve kalp yetmezliği olan hastalarda majör olumsuz kardiyovasküler olay riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir. SII ayrıca masif pulmoner emboli, KAG sonrası kontrast nefropati gelişimi, kardiyak cerrahi sonrası AF gelişimi açısından öngördürücü olarak bulunmuştur. AKS hastalarında stabil KAH hastalarına kıyasla daha yüksek SII değerleri saptanmıştır [131]. AKS hastalarında sistemik inflamatuvar parametrelerin rolüyle ilgili çalışmalar mevcutken MINOCA hastalarında sistemik inflamatuvar parametrelerin öngördürücülüğüyle ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmamızda ise MINOCA tanısı konan hastalarda sistemik inflamatuvar parametrelerin öngördürücülüğünü saptamayı amaçlamaktayız.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Popülasyonu ve Veri Toplama

Çalışmamıza 1 Ocak 2023- 1 Ocak 2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji veya Acil Anabilim dallarına anjina ve anjina eşdeğeri şikayetlerle başvuran veya cTn değeri pozitif saptanan hastalardan, KAG endikasyonu almış olanlar, çalışmanın dışlanma ve dahil edilme kriterlerine uyacak şekilde çalışmaya alındı (Tablo 1 ve 2).

Çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Komisyonu tarafından 8 Aralık 2022 tarihinde 22-KAEK-271 sayısıyla onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'nin gereklerine uygun olarak yapıldı. Çalışmaya katılanlardan ayrıntılı bilgilendirilmiş onam alındı. Kırtasiye giderleri çalışma yürütücüleri tarafından karşılandı ve herhangi bir özel veya tüzel kişilikten destek alınmadı.

Çalışmaya alınan hastaların öncelikle anamnezleri alındı. Klinik özellikleri fizik muayeneleri yapılarak kaydedildi. Çalışmadaki kişilerin cinsiyet, yaş gibi demografik verilerinin yanında KAH risk faktörleri ve ilaç kullanımları da sorgulandı. Hastaların özgeçmişlerinin değerlendirilmesi amacıyla hastaların bilgisi olacak şekilde elektronik sistem üzerinden hasta verileri tarandı. Antihipertansif tedavi ile normotansif izleyen hastalar ya da yapılan en az 3 ölçümde kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde olanlar hipertansiyon hastası olarak değerlendirildi. Açlık plazma glukozu en az iki ölçümde ≥ 126 mg/dl olanlar, tokluk plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olanlar, Hemogloblin A1c seviyesi $\geq 6,5$ % olanlar ile diabetes nedenli antidiabetik ilaç tedavisi kullananlar diabetes mellitus olarak değerlendirildi. Akut böbrek yetersizliği ve kronik böbrek yetersizliğini tanımlayabilmek için böbrek fonksiyon testleri kullanıldı.

Tüm hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi, kapak patolojilerinin saptanması, pulmoner arter sistolik basıncının (PABS) belirlenmesi amacıyla detaylı ekokardiyografi (Philips Affiniti 70C, Philips Healthcare,

Andover, ABD) yapıldı. Yapılan ekokardiyografide ileri kapak darlığı veya yetersizliği saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastalara, acil servise veya kardiyoloji polikliniğine kabulü sırasında sırt üstü pozisyonda kağıt hızı saniyede 25 mm, yüksekliği 10 mm/mV ve filtre aralığı 0.16-100 Hz şeklinde 12 derivasyonlu EKG (Nihon Kohden, Tokyo, Japonya) çekildi. Çekilen EKG ile taşiaritmi veya bradiaritmi saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yapılan bu değerlendirmeler sonrasında böbrek yetersizliği, taşiaritmi, bradiaritmi, pil ritminde olanlar, hipertansif kriz, bağ dokusu hastalığı, tirotoksikoz, ileri derece kapak darlığı, ileri derece kapak yetersizliği, pulmoner emboli varlığı ya da şüphesi, SVH varlığı ya da şüphesi, sepsis ve malignitesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kardiyak troponin değeri pozitif olan ve yapılan KAG sonucu majör epikardiyal koroner arterlerin en az birinde $\geq 50\%$ darlık saptanan olgular çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri tablo 1 ve 2’de verilmiştir.

Çalışmamıza 1 Ocak 2023 ile 1 Ocak 2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalında KAG uygulanan 304 (% 61,3) erkek, 192 (% 38,7) kadın olmak üzere toplam 496 hasta dahil edildi. Hastalarda giriş yolu olarak femoral arter veya radial arter kullanıldı. Hastalar cTn ve KAG sonuçlarına göre 3 gruba ayrıldı. cTn pozitif olup yapılan KAG sonucu epikardiyal koroner arterlerin herhangi birinde $\geq 50\%$ darlık saptanmayan hastalar MINOCA- grup 1, cTn pozitif olup yapılan KAG sonucu epikardiyal koroner arterlerin herhangi birinde $\geq 50\%$ darlık saptanan hastalar MI kritik darlık- grup 2, cTn negatif olup yapılan KAG sonucu epikardiyal koroner arterlerin herhangi birinde $\geq 50\%$ darlık saptanmayan hastalar elektif non-kritik darlık grubu- grup 3 olarak gruplandırıldı. Çalışmaya alınan hastaların gruplandırılması tablo3’te verilmiştir.

Tablo 1 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri
Kardiyak Troponin düzeyi negatif olup, elektif olarak koroner anjiyografi yapılan ve $\geq 50\%$ darlık saptanmayan hastalar (kontrol grubu olarak alındı)
Kardiyak Troponin düzeyi pozitif olup, koroner anjiyografi yapılan ve $\geq 50\%$ darlık saptanan hastalar (kontrol grubu olarak alındı)
MINOCA tanısı konanlar

Tablo 2 Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri
Kardiyak Troponin düzeyi negatif olup, elektif olarak Koroner Anjiyografi yapılan hastalarda $\geq 50\%$ darlık saptanması
Pulmoner emboli varlığı ya da şüphesi
Akut Serebrovasküler Hastalık varlığı ya da şüphesi
Böbrek yetersizliği
Taşiaritmiler
Bradikaritmiler
Malignite
Sepsis
Ciddi kalp kapak hastalığı
Hipertansif kriz
18 yaşından küçükler
Bağ dokusu hastalığı olanlar
Pil ritminde olanlar
Akut gelişen veya derinleşen anemi
Hipo-hipertiroidizm
Otoimmün hastalıklar
Travma
Protez kalp kapağı

Bu hastalardan dahil edilme kriterlerini karşılayan 496 (192 kadın yaş ortalaması: 62.88 yıl ve 304 erkek yaş ortalaması: 61.24 yıl) hasta çalışmaya dahil edildi.

Tablo 3: Çalışmaya Alınan Hastaların Gruplandırılması

	Kardiyak Troponin-C	Koroner arterlerde $\geq$ %50 darlık
Grup 1 (MINOCA)	Pozitif	Yok
Grup 2 (MI kritik darlık)	Pozitif	Var
Grup 3 (Elektif nonkritik darlık)	Negatif	Yok

Tablo 4. Hastaların Çalışmaya Alınma Şeması

Hastaların Çalışmaya Alınma Şeması
KAG işlemi uygulanan 2050 hasta
1 yıl içinde 2. Kez KAG olan (n=150)
Böbrek yetmezliği (n=250)
Pulmoner emboli varlığı ya da şüphesi (n=4)
Akut SVH varlığı ya da şüphesi (n=3)
Taşiaritmi (n=55)
Bradikarditmi (n=19)
Pil ritminde olanlar (n=47)
Elektif KAG sonucu kritik darlık (n=450)
Derin anemi (n=25)
Protez kalp kapağı (n=30)
İleri kapak hastalığı (n=31)
Hipertansif atak (n=10)
Veri eksikliği (n=480)
Analiz edilen 496 hasta

3.2 Koroner Anjiyografik İnceleme

Elektif olarak veya AKS ile başvuran hastalarda femoral arter veya radyal arter yoluyla KAG uygulandı. Hastalarda Seldinger tekniği kullanılmış olup 5F, 6F veya 7F çapında kateterler ile selektif KAG yapılarak hastaların koroner anatomisi görüntülendi. KAG işlemi için Monoplan 2010 model SIEMENS marka Artis Zee sineanjiyografi cihazı (Siemens, Munich, Germany) kullanıldı. Çalışmaya alınan hastalarda sağ ve sol oblik pozisyonlarda, kaudal ve kranial açılarda pozlar alınarak koroner arterler görüntülendi. İşlem sırasında kontrast madde olarak İohexsol kullanıldı. KAG sırasında kontrast madde 4-10 ml arasında her pozda, manuel olarak uygulandı. Sirkumfleks ve sol ön inen arter en az 4 pozda değerlendirilirken sağ koroner arter en az 1 pozda değerlendirildi. Hastaların hiçbirine fibrinolitik tedavi uygulanmadı. Görüntüler en az 3 hekim tarafından değerlendirildi. Yapılan KAG sonucu görsel olarak %50' nin altında darlığı olan vakalar non-kritik darlık olarak adlandırıldı.

3.3 Sistemik İnflamatuvar Parametrelerin Hesaplanması

Hastalardan acil başvurusu veya poliklinik başvurusunda alınan tam kan sayımı sonuçları hastanemizin veri depolama sisteminden edinildi. Hastanemizde tam kan sayımı Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp. Kobe, Japan) cihazıyla spektrofotometrik olarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar hastane veri sistemine kaydedilmeden önce mikrobiyologlar tarafından değerlendirildi. Cihazın kalibrasyonu ise belirli periyotlarda mikrobiyologlar gözetiminde yapıldı.

NLR: Nötrofil sayısı/ Lenfosit sayısı

PLR: Platelet sayısı/ Lenfosit sayısı

MLR: Monosit sayısı/ Lenfosit sayısı

CAR: C-reaktif peptit/ Albumin sayısı

Sİİ: Nötrofil sayısı x Platelet sayısı / Lenfosit sayısı olarak hesaplandı.

Çalışmadaki diğer kan tetkikleri de hastanemizin veri depolama sisteminden edinildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarının genel özellikleri ile ilgili bilgi vermek için tanımlayıcı analizler yapıldı. Sürekli değişkenleri içeren veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde; kategorik değişkenleri içeren veriler ise n (%) şeklinde verildi. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Nitel değişkenler arasında ilişki varlığını değerlendirmek için ki-kare testlerinden ve çapraz tablolardan yararlanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon katsayısından yararlanıldı. p değerleri 0.05'ten küçük bulunduğunda istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA).

4.BULGULAR

Çalışmaya 496 hasta alındı. Grup1' de (MINOCA) 67 (%13,5), grup 2'de (MI kritik darlık) 222 (%44,8) ve grup 3'te (Elektif Non-kritik darlık) 207 (%41,7) hasta bulunmaktaydı. Hastaların 304'ü (%61,3) erkek, 192'si kadındır (%38,7). Diabetes Mellitus 184 (%37,1) hastada varken 312 (%62,9) hastada yoktu. Hipertansiyon 340 (%68,5) kişide varken 156 (%31,5) kişide yoktu. Sigara kullanımı 192 kişide (%38,7) varken 304 (%61,3) kişide yoktu (tablo 5).

Grup 2 (MI kritik darlık)'de erkekler %70,7 oranında bulunmakta olup grup1 ve grup 3'teki erkek oranına göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0,001$). Grup 2 'de DM'si olanların oranı %48,2 olup grup 1 ve grup 3'teki DM'si olanların oranına göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$). Grup 2 'de HT'si olanların oranı %48,2 olup grup 1 ve grup 3'teki HT'si olanların oranına göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0,001$), (tablo 5).

Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 61,87 olup en küçük değer 18, en büyük değer ise 97 idi. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde grup 1'deki hastaların yaş ortalaması $56,75\pm16,09$, grup 2'deki hastaların yaş ortalaması $66,32\pm10,93$, grup 3'teki hastaların yaş ortalaması $58,76\pm10,39$ idi. Grupların yaş dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde grup 2'deki hastaların yaş ortalaması, grup1 ve grup 3'teki hastaların yaş ortalamasından anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,001$), (tablo 7).

Çalışmadaki hastalarda ekokardiyografik parametrelerden LVEF ve SPAP ölçümü çalışma verilerine kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların ortalama LVEF'si 53,59 olup en küçük değer 25, en yüksek değer ise 65 olarak kaydedilmiştir. Grup1'deki LVEF $53,81\pm8,71$, grup 2'deki LVEF $48,69\pm9,06$ ve grup 3'teki LVEF $58,77\pm5,17$ saptanmıştır. Grup 3'te LVEF en yüksek, grup 2'de LVEF en düşük olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$), (tablo 5). Çalışma hastalarının ortalama SPAP değeri 30,41 saptanmıştır. Grup1'deki SPAP $31,27\pm8,81$, grup 2'deki SPAP $31,89\pm6,75$ ve grup 3'teki SPAP $28,55\pm6,3$ saptanmıştır. Grup 3'teki hastaların SPAP değeri, grup 1 ve grup 2'dekilere göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$), (tablo 5).

Çalışmaya alınan hastaların biyokimya tetkiklerinde kreatinin (Cre), glukoz, albümin, LDL, CRP ve ProBNP incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama Cre değeri $0,97 \pm 0,28$ mg/dl bulunmuştur. Çalışma grupları ayrı ayrı incelendiğinde grup 2'de Cre $1,07 \pm 0,32$, grup 1'de $0,91 \pm 0,23$, grup 3'te $0,88 \pm 0,2$ olarak bulunmuştur. 2. Gruptaki Cre değeri, grup 1 ve grup 3'ten anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$), (tablo 5).

Çalışmaya alınan hastaların başvuru sırasında ortalama glukoz değeri $134,19 \pm 60,64$ mg/dl olarak bulundu. Çalışma grupları ayrı ayrı incelendiğinde grup 2'de glukoz $156,61 \pm 73,1$, grup 1'de $116,53 \pm 42,53$, grup 3'te $115,86 \pm 39,3$ olarak bulunmuştur. 2. Gruptaki glukoz değeri, grup 1 ve grup 3'ten anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$), (tablo 5).

Çalışmaya alınan hastaların başvuru sırasında ortalama albümin değeri $4,11 \pm 0,42$ mg/dl olarak bulundu. Çalışma grupları ayrı ayrı incelendiğinde grup 3'te albümin $4,3 \pm 0,37$, grup 1'de $4,01 \pm 0,35$, grup 2'de $3,97 \pm 0,41$ olarak bulunmuştur. 3. Gruptaki albümin değeri, grup 1 ve grup 2'den anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$).

Tablo 5. Gruplara Göre Demografik, Biyokimya, Hemogram, Sistemik İnflamatuar Parametreler ve Ekokardiyografik Verilerin Dağılımı

	Toplam	Grup			p
		MINOCA	MI Kritik Darlık	Elektif Non Kritik Darlık	
Yaş	61,87± 12,22	56,75± 16,09 (a)	66,32± 10,93 (b)	58,76± 10,39 (a)	<0,001
Kadın	192 (%38,7)	33 (%49,3) (a)	65(%29,3) (b)	94 (%45,4) (a)	<0,001
DM	184 (%37,1)	17 (%25,4) (a)	107 (%48,2) (b)	60 (%29) (a)	<0,001
Sigara	192 (38,7)	24 (%35,8)	91 (%41)	77 (%37,2)	0,631
HT	340 (68,5)	38 (%56,7) (a)	180 (%81,1) (b)	122 (%58,9) (a)	<0,001
Nötrofil	5,65± 2,27	5,7± 2,14 (a)	6,65± 2,46 (b)	4,57± 1,48 (c)	<0,001
Lenfosit	2,21± 0,86	2,26± 0,92 (ab)	2,08± 0,91 (a)	2,33± 0,77 (b)	0,009
Platelet	235,88± 64,13	242,27± 71,13	231,92± 65,12	238,05± 60,63	0,418
Monosit	0,68± 0,24	0,69± 0,25 (ab)	0,72± 0,27 (a)	0,64± 0,2 (b)	0,005
Hgb	13,17± 1,87	13,14± 1,72	12,99± 1,97	13,39± 1,79	0,080
WBC	8,76± 2,5	8,88± 2,45 (a)	9,61± 2,65 (a)	7,8± 1,96 (b)	<0,001
Cre	0,97± 0,28	0,91± 0,23 (a)	1,07± 0,32 (b)	0,88± 0,2 (a)	<0,001
Glukoz	134,19± 60,64	116,53± 42,53 (a)	156,61± 73,1 (b)	115,86± 39,3 (a)	<0,001
Albumin	4,11± 0,42	4,01± 0,35 (a)	3,97± 0,41 (a)	4,3± 0,37 (b)	<0,001
LDL	117,96± 37,01	111,91± 35,31 (a)	123,99± 38,08 (b)	113,46± 35,58 (a)	0,004
LVEF	53,59± 8,93	53,81± 8,71 (a)	48,69± 9,06 (b)	58,77± 5,17 (c)	<0,001
SPAP	30,41± 7,05	31,27± 8,81 (a)	31,89± 6,75 (a)	28,55± 6,3 (b)	<0,001
Sİİ	730,26± 605,67	756,12± 660,39 (a)	931,9± 739,43 (b)	505,64± 245,85 (c)	<0,001
NLR	3,13± 2,4	3,17± 2,54 (a)	4,01± 2,87 (b)	2,17± 1,06 (c)	<0,001
PLR	123,15± 59,94	125,89± 67,75 (ab)	133± 69,8 (a)	111,69± 41,2 (b)	0,001
MLR	0,35± 0,19	0,35± 0,24 (ab)	0,39± 0,22 (a)	0,3± 0,11 (b)	<0,001
CRP	11,41± 20,42	10,11± 15,17 (a)	17,54± 26,98 (b)	5,25± 8,24 (a)	<0,001
CAR	2,97± 5,68	2,52± 3,74 (a)	4,7± 7,66 (b)	1,26± 2,00 (a)	<0,001
PROBNP	1546,98±3626,6	1201,55± 1904,01 (a)	2940,03± 4953,32 (b)	164,78± 268,23 (a)	<0,001

Tablo 5. Gruplara Göre Demografik, Biyokimya, Hemogram, Sistemik İnflamatuar Parametreler ve Ekokardiyografik Verilerin Dağılımı Veri ortalama±standart sapma şeklinde sunulmaktadır. Tek Yönlü varyans analizi kullanıldı. (abc): Ortak harf istatistiksel önemsizliği ifade etmektedir, istatistiksel anlamlılık ($p < 0,05$).

CAR: CRP/albumin oranı Cre: Kreatinin, CRP: C reaktif protein, DM: Diabetes Mellitus, Hgb: Hemoglobin HT: Hipertansiyon, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, MLR: Monosit/lenfosit oranı NLR: Nötrofil/lenfosit oranı PLR: Platelet/lenfosit oranı, , Sİİ: Sistemik immün inflammatuar indeks SPAP: Pulmoner arter sistolik basıncı, WBC: Beyaz kan hücresi

Çalışmaya alınan hastaların başvuru sırasında ortalama LDL değeri 117,96±37,01 mg/dl olarak bulundu. Çalışma grupları ayrı ayrı incelendiğinde grup 2'de LDL 123,99±38,08, grup1'de 111,91 ±35,31, grup 3'te 113,46±35,58 olarak bulunmuştur. 2. Gruptaki LDL, grup 1 ve grup 3'ten anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır (p:0,004), (tablo 5).

Çalışmaya alınan hastaların başvuru sırasında ortalama CRP değeri 11,41±20,42 mg/dl olarak bulundu. Çalışma grupları ayrı ayrı incelendiğinde grup 2'de CRP 17,54±26,98, grup1'de 10,11±15,17, grup 3'te 5,25±8,24 olarak bulunmuştur. 2. gruptaki CRP değeri, grup 1 ve grup 3'ten anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır (p<0,001), (tablo 5).

Çalışmaya alınan hastaların başvuru sırasında ortalama ProBNP değeri 1546,98 ±3626,69 mg/dl olarak bulundu. Çalışma grupları ayrı ayrı incelendiğinde grup 2'de ProBNP 2940,03±4953,32, grup1'de 1201,55±1904,01, grup 3'te 164,78±268,23 olarak bulunmuştur. 2. gruptaki ProBNP değeri, grup 1 ve grup 3'ten anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır (p<0,001), (tablo 5).

Çalışmaya alınan hastaların hemogram parametrelerinde nötrofil, lenfosit, platelet, monosit, hemoglobin, beyaz küre (WBC) değerleri incelenmiştir.

Çalışma grupları arasında platelet ve hemoglobin değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (tablo 5).

Tüm hastaların ortalama nötrofil sayısı 5,65±2,27 10³/µl bulunmuştur. 2.grupta nötrofil sayısı 6,65±2,46 10³/µl olarak en yüksek saptanırken 3. grupta 4,57±1,48 10³/µl olarak en düşük saptanmıştır. Tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001), (tablo 5).

Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama lenfosit sayısı 2,21±0,86 10³/µl olarak bulundu. 2.grupta 2,08±0,91 10³/µl ve 3.grupta 2,33±0,77 10³/µl saptanan lenfosit sayıları 2. ve 3. grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklı izlendi (p:0,009), (tablo 5).

Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama monosit sayısı $0,68 \pm 0,24 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$ olarak bulundu. 2.grupta $0,72 \pm 0,27 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$ ve 3.grupta $0,64 \pm 0,2 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$ olarak saptanan lenfosit sayıları 2. ve 3. grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklı izlendi ($p:0,005$), (tablo 5).

Tüm hastalarda ortalama WBC $8,76 \pm 2,5 \text{ } 10^3/\text{ml}$ olarak bulundu. 3.gruptaki WBC $7,8 \pm 1,96 \text{ } 10^3/\text{ml}$ değeri ile diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı ($p<0,001$), (tablo 5).

Çalışmaya alınan hastalarda sistemik inflamatuvar parametrelerden NLR, PLR, MLR, CAR ve Sİİ araştırılmıştır.

Tüm hastaların ortalama NLR değeri $3,13 \pm 2,4$ olarak bulundu. 2. Grupta NLR $4,01 \pm 2,87$ olarak diğer gruplarda daha yüksek bulunurken 3. grupta NLR $2,17 \pm 1,06$ değeriyle diğer gruplara göre daha düşük bulundu. Her 3 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$), (tablo 5).

Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama PLR değeri $123,15 \pm 59,94$ olarak bulundu. 2.grupta $133 \pm 69,8$ ve 3.grupta $111,69 \pm 41,2$ olarak saptanan PLR değeri 2. ve 3. grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklı izlendi ($p:0,001$), (tablo 5).

Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama MLR değeri $0,35 \pm 0,19$ olarak bulundu. 2.grupta $0,39 \pm 0,22$ ve 3.grupta $0,3 \pm 0,11$ olarak saptanan MLR, 2. ve 3. grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklı izlendi ($p<0,001$), (tablo 5).

Tüm hastalarda ortalama CAR $2,97 \pm 5,68$ olarak bulundu. 2.gruptaki CAR $4,7 \pm 7,66$ değeri, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p < 0,001$), (tablo 5).

Tüm hastaların ortalama Sİİ değeri $730,26 \pm 605,67$ olarak bulundu. 2. Grupta Sİİ $931,9 \pm 739,43$ olarak diğer gruplardan daha yüksek bulunurken 3. grupta Sİİ $505,64 \pm 245,85$ değeriyle diğer gruplara göre daha düşük bulundu. Her 3 grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p<0,001$), (tablo 5).

Sistemik inflamatuvar parametrelerin yaş, biyokimyasal parametreler, hematolojik parametreler ve ekokardiyografik parametrelerle arasında korelasyon saptanmıştır (tablo 6).

Çalışmamızda Sİİ ile yaş, nötrofil sayısı, platelet sayısı, WBC düzeyi, kreatinin düzeyi, glukoz düzeyi, SPAP değeri, CRP ve ProBNP değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Sİİ ile lenfosit sayısı, hemoglobin düzeyi, albümin düzeyi, LVEF değeri arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. Sİİ ile monosit sayısı ve LDL düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır (tablo 6).

Çalışmamızda NLR ile yaş, nötrofil sayısı, WBC düzeyi, kreatinin düzeyi, glukoz düzeyi, SPAP değeri ve CRP düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon sağlanmıştır. NLR ile lenfosit sayısı, hemoglobin düzeyi, albümin düzeyi ve LVEF değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. NLR ile platelet sayısı, monosit sayısı ve LDL değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (tablo 6).

Çalışmamızda PLR ile yaş, nötrofil sayısı, platelet sayısı, kreatinin düzeyi, glukoz düzeyi, SPAP değeri, CRP ve ProBNP düzeyleri ile pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. PLR ile monosit sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin düzeyi, albümin düzeyi ve LVEF değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. PLR ile WBC ve LDL düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (tablo 6).

Çalışmamızda MLR ile yaş, nötrofil sayısı, monosit sayısı, WBC düzeyi, kreatinin düzeyi, SPAP değeri, CRP ve ProBNP düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. MLR ile lenfosit sayısı, platelet sayısı, hemoglobin düzeyi, albümin düzeyi, LDL ve LVEF değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. MLR ile glukoz düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Sistemik inflamatuvar parametreler ile nicel değişkenler arasındaki korelasyon tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Sistemik İnflamatuvar Parametreler ile Nicel Değişkenler Arasındaki Korelasyon

		Sİİ	NLR	PLR	MLR
Yaş	r	0,175*	0,201*	0,216*	0,180*
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Nötrofil	r	0,693*	0,660*	0,251*	0,301*
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Lenfosit	r	-0,495*	-0,612*	-0,701*	-0,545*
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Platelet	r	0,294*	-0,051	0,323*	-0,207*
	p	<0,001	0,253	<0,001	<0,001
Monosit	r	-0,070	-0,059	-0,291*	0,471*
	p	0,117	0,190	<0,001	<0,001
Hgb	r	-0,164*	-0,117*	-0,307*	-0,147*
	p	<0,001	0,009	<0,001	0,001
WBC	r	0,441*	0,368*	-0,055	0,122*
	p	<0,001	<0,001	0,221	0,006
Cre	r	0,173*	0,213*	0,110*	0,250*
	p	<0,001	<0,001	0,014	<0,001
Glukoz	r	0,265*	0,246*	0,209*	0,042
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,348
Albumin	r	-0,104*	-0,125*	-0,090*	-0,108*
	p	0,020	0,005	0,045	0,016
LDL	r	0,038	-0,007	-0,017	-0,167*
	p	0,398	0,870	0,708	<0,001
LVEF	r	-0,223*	-0,271*	-0,100*	-0,229*
	p	<0,001	<0,001	0,026	<0,001
SPAP	r	0,193*	0,191*	0,127*	0,115*
	p	<0,001	<0,001	0,004	0,010
CRP	r	0,197*	0,207*	0,133*	0,284*
	p	<0,001	<0,001	0,003	<0,001
PROBNP	r	0,259*	0,256*	0,198*	0,263*
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. *:0,05 düzeyinde anlamlılık LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SPAP: Pulmoner arter sistolik basıncı, Sİİ: Sistemik immün inflamatuvar indeks, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, PLR: Platelet/lenfosit oranı, MLR: Monosit/lenfosit oranı, CRP: C reaktif protein

r	Nitelendirme
0,00-0,19	İlişki yok ya da önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki
0,20-0,39	Zayıf ilişki
0,40-0,69	Orta düzeyde ilişki
0,70-0,89	Kuvvetli ilişki
0,90-1,00	Çok kuvvetli ilişki

Grup1-MINOCA ve Grup2-MI kritik darlık grupları arasında yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde nötrofil ($p=0,006$), LVEF ($p=0,037$), Sİİ ($p=0,036$), NLR ($p=0,001$) değerleri anlamlı bulunmuştur. Bu parametrelerin dahil edildiği çok değişkenli regresyon analizinde LVEF değeri (risk oranı:0,936; $p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. LVEF'deki bir birimlik artış Grup 1'e göre grup 2'de %6'lık ($1-0,936=0,06$) bir risk azalmasına neden olmakta ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). Diğer değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyonda anlamlılığı yoktur. Grup1 ve 2 arasında yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (Grup 1-2)

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	%95 Güven Aralığı	p	%95 Güven Aralığı	p
Nötrofil	1,203 (1,055-1,372)	0,006	1,185 (0,985-1,427)	0,072
LVEF	1,000 (1,000-1,001)	0,037	0,936 (0,901-0,972)	0,001
Sİİ	1,145 (1,009-1,300)	0,036	1,000 (0,998-1,001)	0,363
NLR	0,930 (0,896-0,965)	0,001	1,123 (0,864-1,460)	0,385

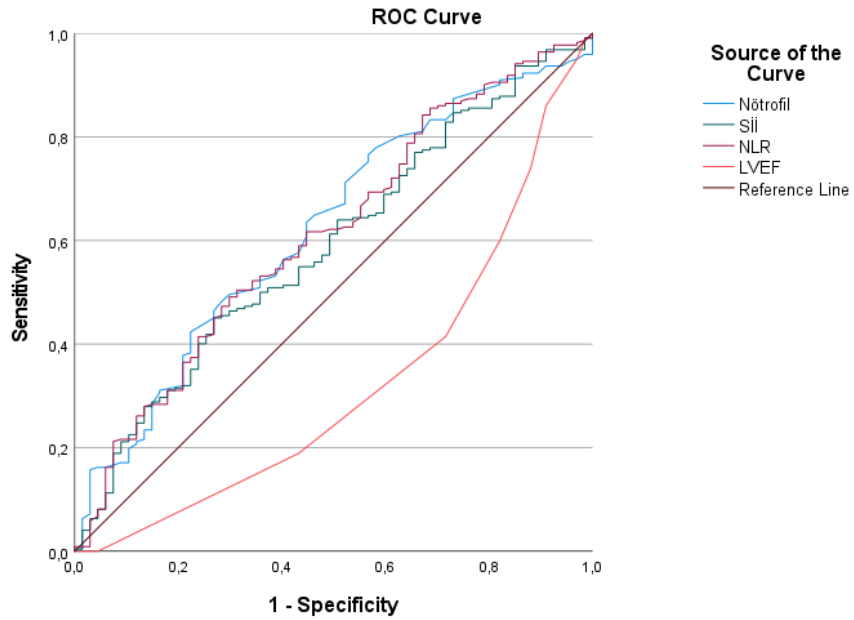
LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Sİİ: Sistemik immun inflamatuvar indeks, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, istatistiksel anlamlılık ($p<0,05$)

Grup1-MINOCA ve Grup2- MI kritik darlık grupları arasında yapılan ROC analizinde nötrofil için eğri altında kalan alan 0,622 olarak belirlendi. Nötrofil için 6,7 değerinin MI kritik darlık tanısını öngörmekte %42,3 duyarlılık ve %77,6 özgüllük ile en iyi kesme değeri olduğu tespit edildi ($p=0,002$). Sİİ için eğri altında kalan alan 0,589 olarak belirlendi. Sİİ için 796,44 değerinin MI kritik darlık tanısını öngörmekte %45,1 duyarlılık ve %73,1 özgüllük ile en iyi kesme değeri olduğu tespit edildi ($p=0,022$). NLR için eğri altında kalan alan 0,611 olarak belirlendi. NLR için 3,23 değerinin MI kritik darlık tanısını öngörmekte %49,1 duyarlılık ve %70,2 özgüllük ile en iyi kesme değeri olduğu tespit edildi ($p=0,004$). Grup1 ve 2 arasında yapılan ROC analizi sonuçları tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. ROC analizi sonuçları (Grup 1-2)

Değişken	Kesim değeri	EAA	Se	Sp	PPV	NPV	p
Nötrofil	≥6,7	0,622	0,423	0,776	0,862	0,289	0,002
Sİİ	≥796,44	0,589	0,451	0,731	0,848	0,287	0,022
NLR	≥3,23	0,611	0,491	0,702	0,845	0,294	0,004
LVEF	≤50	0,678	0,586	0,716	0,873	0,343	<0,001

EAA: Eğri altı alan; PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer. Se: Duyarlılık, Sp: Seçicilik LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Sİİ: Sistemik immun inflamatuvar indeks, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, istatistiksel anlamlılık ($p<0,05$)



Şekil 1. ROC analizi sonuçları (Grup 1-2)

Grup 1-MINOCA ve Grup 3- elektif non kritik darlık arasında yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde nötrofil ($p<0,001$), LVEF ($p<0,001$), Sİİ ($p<0,001$), NLR ($p<0,001$) değerleri anlamlı bulunmuştur. Bu parametrelerin dahil edildiği çok değişkenli regresyon analizinde nötrofil (risk oranı:1,251; $p=0,049$) ve LVEF değeri (risk oranı:0,907; $p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Nötrofildeki bir birimlik artış grup 3'e göre grup 1'de %25,1'lik ($1,251-1=0,251$) bir risk artmasına neden olmakta ve bu artış istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,049$)

LVEF'deki bir birimlik artış grup 3'e göre grup 1'de %9,3'lük ($1-0,907=0,093$) bir risk azalmasına neden olmakta ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Grup1 ve 3 arasında yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (Grup 1-3)

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	%95 Güven Aralığı	p	%95 Güven Aralığı	p
Nötrofil	1,444 (1,221-1,709)	<0,001	1,251(1,001-1,564)	0,049
LVEF	0,899 (0,859-0,941)	<0,001	0,907 (0,865-0,950)	<0,001
Sİİ	1,002 (1,001-1,003)	<0,001	1,001(0,999-1,002)	0,379
NLR	1,476 (1,198-1,820)	<0,001	1,061(0,726-1,550)	0,761

EAA: Eğri altı alan; PPV: Pozitif değer; NPV: Negatif predikti değer. Se: Duyarlılık, Sp: Seçicilik LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Sİİ: Sistemik immün inflamatuvar indeks, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, istatistiksel anlamlılık ($p<0,05$)

Grup 1-MINOCA ve Grup 3- elektif non kritik darlık grupları arasında yapılan ROC analizinde nötrofil için eğri altında kalan alan 0,665 olarak belirlendi. Nötrofil için 5,4 değerinin MINOCA tanısını öngörmekte %52,2 duyarlılık ve %74,9 özgüllük ile en iyi kesme değeri olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Sİİ için eğri altında kalan alan

0,630 olarak belirlendi. Sİİ için 534,29 değerinin MİNOCA tanısını öngörmeye %58,2 duyarlılık ve %66,7 özgüllük ile en iyi kesme değeri olduğu tespit edildi ($p=0,002$). NLR için eğri altında kalan alan 0,634 olarak belirlendi. NLR için 2,19 değerinin MİNOCA tanısını öngörmeye %62,7 duyarlılık ve %61,8 özgüllük ile en iyi kesme değeri olduğu tespit edildi ($p=0,001$). LVEF için eğri altında kalan alan 0,697 olarak belirlendi. LVEF için 55 değerinin MİNOCA tanısını öngörmeye %56,7 duyarlılık ve %79,2 özgüllük ile en iyi kesme değeri olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Grup1 ve 3 arasında yapılan ROC analizi sonuçları tablo 10'da verilmiştir.

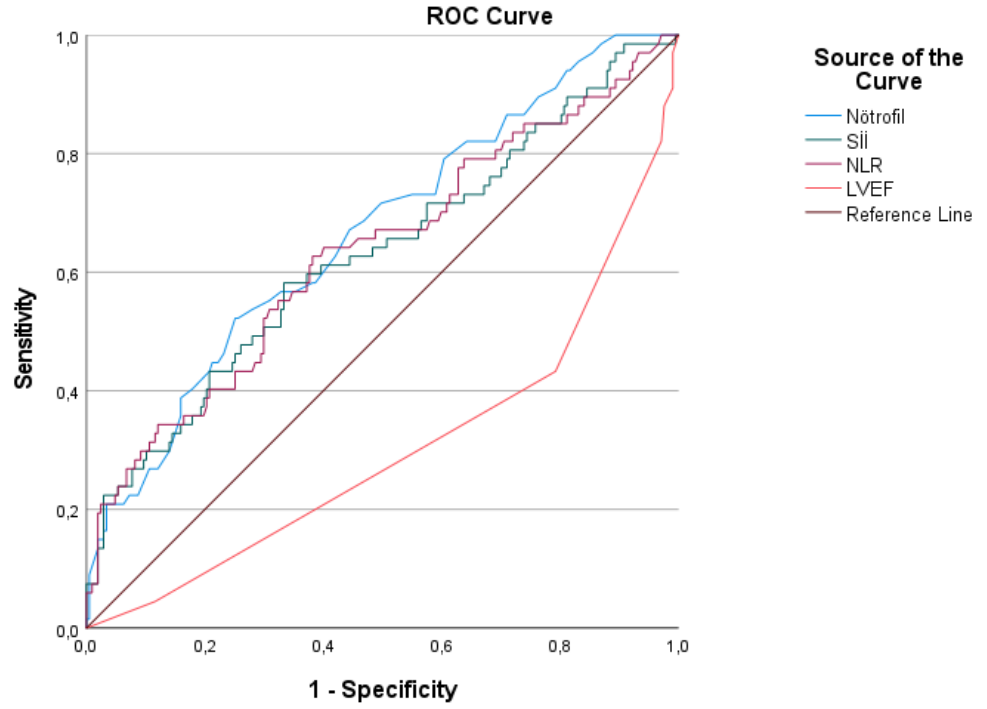


Tablo 10. ROC Analizi Sonuçları (Grup 1-3)

Değişken	Kesim değeri	EAA	Se	Sp	PPV	NPV	p
Nötrofil	$\geq 5,4$	0,665	0,522	0,749	0,402	0,829	<0,001
Sİİ	$\geq 534,29$	0,630	0,582	0,667	0,361	0,831	0,002
NLR	$\geq 2,19$	0,634	0,627	0,618	0,347	0,837	0,001
LVEF	≤ 55	0,697	0,567	0,792	0,469	0,850	<0,001

EAA: Eğri altı alan; PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer. Se: Duyarlılık, Sp: Seçicilik

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Sİİ: Sistemik immün inflamatuvar indeks, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı



Şekil 2. ROC analizi sonuçları (Grup 1-3)

5.TARTIŞMA

Kardiyovasküler olaylar dünyada ölümlerin yarısından fazlasından sorumludur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı ve davranış değişiklikleri son yıllarda akut MI insidansında %3,5'ten fazla artışa yol açmıştır. Göğüs ağrısıyla acil servis başvurularının %10'unda akut MI tanısı konmaktadır [136]. Özellikle son yıllarda akut MI hastalarının yönetiminde ve tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. 1990'ların sonlarında serum troponinini tespit etmenin hassaslaşması, 2010'larda hs-cTn'nin kullanılmasıyla MI tanısında yeni bir dönem başlamıştır [137]. Andreas Gruntzig ve arkadaşları tarafından 1977'de perkütan translüminal koroner anjioplasti uygulamasıyla da MI tedavisi yeni boyut kazanmış oldu [138].

Akut MI tanı ve tedavisindeki gelişmelere karşın bu hastalara yapılan KAG sonucunda hastaların %5 ila 10'unda kritik bir darlık saptanmamaktaydı. Bu kliniği açıklamak için MINOCA tanımı doğdu. MINOCA tanısı için MI'nın olağan kriterlerinin karşılanması gerektiği ve yapılan KAG sonucu major epikardiyal koroner arterlerde %50 veya üzeri darlık saptanmaması gerektiği belirtildi [139].

Akut koroner sendrom sıklıkla aterosklerotik plakların rüptürü sonucu ortaya çıkan ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. Mekanizma olarak sadece damar duvarında biriken kolesterolden ziyade aterosklerozun, kronik bir inflamasyon kaskadının sonucu olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar süreçlerle birlikte bağışıklık sistemi de aterosklerozun patogenezinde önemli rol oynamaktadır. İnflamasyonun KAH ile olan ilişkisi nedeniyle inflamatuvar belirteçlerle ilgili kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Serum CRP değeri yüksekliğinin, kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile seyrettiği gözlenmiştir. Beyaz kan hücre sayısına ve alt tiplerine (lenfosit, nötrofil, monosit) dayalı hematolojik belirteçlerin kardiyovasküler ve total mortalite ile ilişkileri gösterilmiştir. Beyaz kan hücre alt tiplerinin sayılarından türeyen MLR, NLR, PLR gibi oranlar da çeşitli bağışıklık yollarını ve hücre işlevlerini temsil eden belirteçler olarak genel kardiyovasküler mortalite öngördürücülüğü açısından kullanılmaktadır. İnflamasyon ile buna karşı gelişen bağışıklık tepkisi arasındaki dengeyi yansıtan üç kan hücresi alt tipini kullanan (lenfosit, trombosit, nötrofil) Sİİ ise yakın zamanda tanımlanmıştır. Yükselmiş Sİİ değeri KAH riski artışı, miyokardial

kollateral dolaşımın gelişmesi, kardiyak cerrahi sonrası olumsuz kardiyovasküler olay oranının daha yüksek izlenmesiyle ilişkilidir [131].

Yapılan birçok çalışma ile inflamasyon ve AKS arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Çeşitli inflamasyon belirteçleriyle AKS tanısının öngördürücülüğü değerlendirilmiştir. Ancak literatürü incelediğimizde sistemik inflamatuvar parametrelerin MINOCA tanısını öngördürücülüğü konusunda yeterli veri mevcut değildi. NLR, PLR, MLR, CAR ve Sİİ gibi inflamatuvar parametreler erişimi kolay ve ucuz belirteçlerdir. Sistemik inflamatuvar belirteçlerin MINOCA öngördürücülüğünde yeri olup olmayacağını belirlemek ve ileride geliştirilebilecek antiinflamatuvar tedavi seçeneklerine katkı sağlayabilmek için bu çalışmayı hazırladık.

Koroner arter hastalığı Framingham kalp çalışmasında gösterildiği gibi esas olarak yaşlı bireyleri etkilemektedir. Gençler ile 55 yaş üzeri grup kıyaslandığında, 55 yaş üzerinde MI insidansında 8 kat artış olduğu gösterilmiştir [140]. 2023 yılında yayımlanan bir metaanalizde MI'nın 60 yaş altındaki grupta küresel yaygınlığı %3,8 iken 60 yaş üzeri grupta %9,5 olarak bulunmuştur [141]. Yıllardır süregelen çalışmalar MINOCA hastalarının MI hastalarına göre daha genç yaş ortalamasına sahip olduğunu göstermiştir. Pasupathy ve arkadaşlarının MINOCA hastalarıyla ilgili metaanalizinde MINOCA grubunda ortalama yaş 55 bulunurken MI kritik darlık grubunda ortalama yaş 58,8 ile 61,2 arasındaydı [27]. Çalışmamızda da literatürdeki verilere benzer şekilde MINOCA grubunun, MI kritik darlık grubundan daha genç olduğu saptanmıştır ($56,75 \pm 16,09$ - $66,32 \pm 10,93$). MINOCA grubu ile elektif KAG non kritik darlık grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda genel olarak AKS ile başvurularda erkek cinsiyet daha ağırlıklı gözükmektedir. Yapılan bir metaanalizde AKS başvurularının %60 erkek, %40 kadın şeklinde dağılım gösterdiği bulunmuştur [142]. Başka bir çalışmada ise erkekler MI grubunun %70'ini oluşturmaktadır. Östrojen hormonu kadınlarda koroner arter hastalığına yakalanmada koruyucu bir rol üstlendiği için erkekler MI'a kadınlardan 7-10 yıl erken yakalanmaktadır [143]. Yapılan diğer çalışmalar da paralellik göstermiş ve erkeklerde MI sıklığı daha yüksek saptanmıştır. MINOCA'da cinsiyet dağılımına ait veriler ise genellikle heterojendir. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda MI kritik darlık grubuna kıyasla MINOCA grubunda daha yüksek kadın

oranları saptanmıştır. Genç akut MI hastalarının alındığı bir çalışmada kadınların MINOCA olma olasılığı erkeklerden 5 kat daha yüksek saptanmıştır [144]. Pasupathy ve arkadaşlarının metaanalizinde MINOCA hastalarının %40'ının kadın olduğu gösterilmiştir [27]. Bizim çalışmamızda da MI kritik darlık grubunda erkek cinsiyet %70,7, MINOCA grubunda ise %50,7 olarak bulundu. Bu verimiz de güncel literatüre paralel şekilde MINOCA grubunda MI kritik darlık grubuna kıyasla daha yüksek kadın oranını göstermektedir.

Diabetes mellitus, AMI açısından önemli risk faktörüdür. Akut MI ile hastaneye yatırılan vakaların %30'unda DM mevcuttur [145]. Geleneksel risk faktörlerinden olan DM, MINOCA grubunda MI kritik darlık grubuna göre daha az sıklıkta gözlenmektedir [23]. Çalışmamızda MINOCA grubunda %25,4, MI kritik darlık grubunda ise %48,2 oranında DM saptanmıştır. Çalışmamızda DM görülme oranları güncel literatüre göre yüksek olsa da MI kritik darlık grubunda MINOCA grubuna kıyasla daha yüksek oranda DM görülmesi bakımından benzerdir.

Literatürde AMI geçiren hastalarda HT öyküsü %31 ila %59 arasında değişmektedir [146]. Yapılan prospektif bir çalışmada MI kritik darlık grubunda HT öyküsü %51 iken MINOCA grubunda %38 olarak saptanmıştır [37]. Çalışmamızda da güncel verilere paralel şekilde MI kritik darlık grubunda (%81,1), MINOCA grubuna (%56) kıyasla HT varlığı daha yüksek saptanmıştır. Verilerimiz literatürden farklı olacak şekilde çok daha yüksek oranda HT öyküsü bulundurmaktadır. Bunun nedeni HT haricinde farklı endikasyonlarla ACE inhibitörü veya alfa bloker kullanan hastaların, HT varlığı olan grupta sınıflandırılması olabilir.

Sigara kullanımı tıkayıcı KAH için geleneksel bir risk faktörüdür. MI tanısı alan 2356 hastanın sigara içme alışkanlıklarının karşılaştırıldığı bir çalışmada MINOCA grubunda %29 oranında sigara kullanımı görülürken MI kritik darlık grubunda bu oran %80,5 olarak bulunmuştur [147]. Çalışma verilerimizde de MINOCA grubunda sigara kullanımını %35,8, MI kritik darlık grubunda ise %41 olarak tespit ettik. MI kritik darlık grubumuzdaki daha yüksek sigara kullanımı literatür verileriyle uyumluyken tüm gruplardaki sigara kullanımı literatürdeki oranlardan çok yüksektir. Bu durumun ülkemizde ve özellikle çalışma bölgesindeki popülasyonun yüksek sigara kullanım oranıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Yüksek LDL ve total kolesterol değerleri KAH için önemli risk faktörleridir. Çinli hastalarda yapılan bir çalışmada LDL değeri MINOCA grubunda MI kritik darlık grubuna göre daha düşük saptanmıştır [148]. Çalışmaya aldığımız hastalarda tüm parametrelerde olduğu gibi LDL değerini de hastayı kabul esnasındaki aldığımız kan tetkikleri ile lipit düşürücü tedavi başlamadan önce değerlendirdik. MINOCA grubunda ortalama LDL değerini $111,91 \pm 35,31$ olarak MI kritik darlık grubundan ($123,99 \pm 38,08$) daha düşük olarak saptadık.

Kalp yetmezliğinde ve MI sonrası prognoz açısından önemli bir belirteç olan proBNP çalışmaya aldığımız hastalarda yatış anında çalışılmıştır. STEMI’de proBNP değeri mortalite açısından önemli bir gösterge iken MINOCA hastalarında çalışmalar kısıtlıdır. 2023 yılında yayımlanan bir çalışmada MINOCA %72’sinde pro BNP artışı olduğu, yatış sırasındaki proBNP değerinin önemli kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur [149]. Çalışma sonuçlarımızda da en yüksek proBNP değeri MI kritik darlık grubunda ardından MINOCA grubunda en düşük değer ise elektif nonkritik darlık grubunda saptanmıştır.

Ejeksiyon Fraksiyonu ve SPAP’ın, MI hastalarında mortalite ve prognoz açısından önemli öngördürücülüğü olduğu için EKO parametreleri olarak bu değerleri kaydettik. EKO görüntüleri özellikle Takatsubo hastalarında öngördürücü olması açısından (apikal balonlaşma) detaylı değerlendirildi. Literatürde MINOCA hastalarında MI kritik darlık grubuna kıyasla daha yüksek EF değerleri saptanmıştır. MINOCA-TR kayıtlarının subgrup analizinde MINOCA grubunda ortalama LVEF %58, MI kritik darlık grubunda ise %48,3 bulunmuştur [150]. Çalışmamızda MINOCA grubunda ortalama LVEF $53,81 \pm 8,71$, MI kritik darlık grubunda $48,69 \pm 9,06$ ve elektif KAG non kritik darlık grubunda ise $58,77 \pm 5,17$ olarak bulunmuştur. NSTEMI-kritik darlık grubunda, MINOCA grubuna göre LVEF’yi düşük saptamamız güncel literatürle paralellik gösterdi ancak MINOCA grubunda LVEF değeri literatüre göre oldukça düşük saptanmıştır. Takatsubo hastalarını ayrı olarak gruplandırmamış olsak da LVEF değerindeki bu düşük değerinin sebebinin MINOCA grubunda Takatsubo hasta sayısının fazlalığına bağlamaktayız. Çalışmamızda SPAP değerleri açısından MINOCA ve MI kritik darlık grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ancak elektif KAG non kritik darlık grubunda SPAP değeri diğer gruplara göre düşük saptandı.

Hastaların başvuruındaki glukoz değeri, yemek yeme zamanları bilinmemesi nedeniyle açlık glukoz düzeyini göstermemekte ve sempatik aktiviteye bağlı olarak da yüksek çıkabilmektedir. Çalışmamızda MI kritik darlık grubunda başvuru glukoz düzeyini $156,61 \pm 73,1$ olarak diğer iki gruba kıyasla yüksek bulduk. Bu durum MI kritik darlık grubunda hastaların diyabet oranlarının ve komorbiditelerinin daha fazla olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Benzer şekilde komorbiditeleri ve yaşı yüksek olan MI kritik darlık grubunda ortalama kreatinin değerini $1,07 \pm 0,32$ olarak diğer iki gruptan yüksek olarak saptadık.

Albümin insan plazmasında baskın bir proteindir. Normal serum albümini yetişkinlerde 3,5-5 g/dl arasındadır. Hipoalbüminemi ağırlıklı olarak yetersiz beslenme, inflamasyon artışı veya kaşeksi nedeniyle oluşmaktadır. Düşük serum albümin düzeyi KAH gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır [151]. Ayrıca serum albümini ile kardiyak troponin I arasında önemli bir negatif korelasyon saptanmış ve düşük albümin düzeyinin AKS ile ilişkisi kanıtlanmıştır. Çalışmamızda da güncel literatürdeki bu korelasyona benzer bulgular elde ettik. Elektif nonkritik darlık grubunda, MINOCA ve MI kritik darlık grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek albümin değeri saptadık.

CRP yüksekliğinin önemli bir inflamasyon belirteci olması ve düşük albümin düzeyinin AKS ile ilişkisi bulunduğundan sonra CAR yeni bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda yüksek CAR oranının protrombotik durumla yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. 347 hastayı içeren bir çalışmada yüksek CAR oranına sahip hastalarda trombüs yükü daha fazla saptanmıştır [128]. Çalışma verilerimizde de literatüre paralellik göstererek, MI kritik darlık grubunda CAR ve CRP değerlerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde diğer iki gruba göre daha yüksek tespit ettik.

Beyaz küre sayısı ve alt tipleri kardiyovasküler hastalıklarda enflamatuvar sürecin önemli bir göstergesidir. Enflamasyonun göstergesi olan artmış nötrofil sayısı ve yüksek NLR değerinin kardiyak olaylarda artmış mortalite ile ilişkisi bilinmektedir. MINOCA tanısı olan ve elektif KAG sonucu normal koroner arterler saptanan 2 grubun karşılaştırıldığı 112 hastalık bir çalışmada da nötrofil ve NLR değerleri MINOCA grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır [152].

Çalışmamızda nötrofil sayılarında her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. MINOCA grubunda $5,7 \pm 2,14$, MI kritik darlık grubunda $6,65 \pm 2,46$, elektif KAG nonkritik darlık grubunda ise $4,57 \pm 1,48$ ortalama nötrofil sayısı bulunmuştur. Yine çalışmamızda NLR değerinde de her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. MINOCA grubunda $3,17 \pm 2,54$, MI kritik darlık grubunda $4,01 \pm 2,87$, elektif KAG nonkritik darlık grubunda ise $2,17 \pm 1,06$ ortalama NLR değeri bulunmuştur. Nötrofil sayısı ve NLR değerinin MINOCA grubunda, elektif KAG grubuna kıyasla yüksek olması literatürle benzer olup MINOCA’da sistemik inflamasyonun rolünü de göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda MI kritik darlık grubunda MINOCA grubuna kıyasla saptanan daha yüksek nötrofil sayısı ve NLR oranları sistemik inflamasyonun koroner oklüzyondaki rolünü yansıtmaları açısından önemlidir. Ayrıca çalışmamızda nötrofil sayısı ve NLR değerinin MINOCA tanısının bağımsız öngördürücülerinden biri olduğu gösterilmiştir. MINOCA ve elektif non kritik darlık grupları arasındaki incelemede $5,4 \times 10^3/\mu l$ ün üzerinde bir nötrofil sayısının %52,2 duyarlılık ve %74,9 özgüllük ile MINOCA tanısı koydurduğu belirlenmiştir. Yine MINOCA ve elektif nonkritik darlık grupları arasındaki incelemede 2,19’un üzerindeki bir NLR değerinin %62,7 duyarlılık ve %61,8 özgüllük ile MINOCA tanısı koydurduğu belirlenmiştir.

Çalışmada hiçbir parametrede kuvvetli veya çok kuvvetli korelasyon saptanmadı. Sİİ’nin nötrofil, lenfosit ve beyaz küre ile orta düzeyde, PLR’nin lenfosit ile ve MLR’nin lenfosit ve monosit ile orta düzeyde korelasyonu saptandı. Bu değerler hesaplama parametreleri ile ilişkili olduğu için bu sonuç sürpriz değildir.

Lenfosit sayısındaki düşüş nöroendokrin stres, doku hasarı ve sitokin aracılı mekanizmalardan kaynaklanan bozulmuş bağışıklık yanıtını göstermektedir. Ayrıca 259 MINOCA hastasının alındığı bir çalışmada olumsuz kardiyovasküler olay gelişen MINOCA hastalarında lenfosit sayılarının daha düşük olduğu gösterilmiştir [149]. Çalışmamızda MI kritik darlık grubunda lenfosit sayısı ($2,08 \pm 0,91$), elektif nonkritik darlık grubuna göre ($2,33 \pm 0,77$) istatistiksel olarak anlamlı ve düşük çıkmıştır. MINOCA grubundaki hastaların lenfosit sayısı ise bu iki grup arasında ($2,26 \pm 0,92$) saptanmış ancak istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı fark göstermemiştir. Bu durumun sebebinin çalışmamıza alınan MINOCA hasta sayısının görece daha az olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Daha büyük MINOCA hasta popülasyonu ile

yapılacak çalışmalarda lenfosit sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olacağını düşünüyoruz. Çalışmamızda platelet ve hemoglobin değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda monosit sayısının plak progresyonuyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca AKS’de monosit sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu ve monosit sayısının MI’da bağımsız bir prediktif parametre olduğu belirtilmiştir [153]. Benzer şekilde yüksek MLR değerine sahip hastaların koroner plak yapılarının OCT ile incelenmesi sonucunda daha yüksek oranda plak rüptürü geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca hastaneye başvuru anında yüksek MLR değerinin hastane içi ölüm açısından bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. PLR ile yapılan çalışmalarda da yüksek PLR değerlerinin MLR ile benzer şekilde hastane içi mortalitede önemli bir öngördürücü olduğu bulunmuştur [129]. Çalışmamızda güncel literatüre benzer şekilde MLR, PLR ve monosit değerlerini, MI kritik darlık grubunda, elektif KAG non kritik darlık grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulduk. MINOCA grubundaki değerler ise bu iki grubun arasında ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu duruma sebep olarak çalışmamızda MINOCA hasta sayısının diğer gruplara göre az olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyon ve bağışıklık düzeyini eş zamanlı olarak gösteren Sİİ kullanılmaya başlandı. Sİİ, inflamasyon ve buna karşı oluşan bağışıklık tepkisini 3 kan hücresi alt tipini (nötrofil, lenfosit, trombosit) kullanarak yansıtmaktadır. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda yükselmiş Sİİ değeri, KAH riskinin artışıyla, miyokardiyal kollateral dolaşım gelişimiyle ve kardiyak cerrahi sonrası yüksek MACE oranıyla ilişkilendirilmiştir. AKS hastalarında stabil KAH hastalarına kıyasla Sİİ değerleri daha yüksek saptanmıştır [131]. Stabil KAH’ı olan 669 hastanın alındığı bir çalışmada Sİİ ve SYNTAX ölçeği ile değerlendirilen KAH ciddiyeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [154]. Kronik koroner sendrom hastası olan 207 kişinin FFR ile değerlendirildiği çalışmada anlamlı stenoz bulma olasılığı ile Sİİ değeri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [155]. MINOCA grubu ve kardiyak enzim negatif normal koronerlere sahip grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada MINOCA grubunda Sİİ değeri daha yüksek saptanmıştır [152]. Çalışmamızda MINOCA grubunda Sİİ değerini $756,12 \pm 660,39$, MI kritik darlık grubunda $931,9 \pm 739,43$ ve elektif KAG

nonkritik darlık grubunda $505,64 \pm 245,85$ bulduk. İstatistiksel olarak üç grup da birbirinden farklıydı. MI kritik darlık ve MINOCA gruplarının, nonkritik darlık grubuna kıyasla daha yüksek Sİİ değerine sahip olması güncel literatür ile uyumludur. Ayrıca MI kritik darlık ve MINOCA gruplarının Sİİ değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmayı literatürde saptamadık. Bu iki grubun Sİİ açısından karşılaştırılmasının literatüre yeni bir veri kazandırdığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda MINOCA hastalarında Sİİ değerinin, elektif KAG nonkritik darlık grubuna göre yüksek olmasıyla birlikte Sİİ'nin MINOCA tanısında önemli bir öngördürücü olduğunu düşünüyoruz.



6. SONUÇ

Çalışmamızda sistemik inflamatuvar parametrelerin MINOCA tanısındaki öngördürücülüğünü araştırdık. Çalışmamız MINOCA, MI kritik darlık ve elektif KAG nonkritik darlık şeklinde 3 grup arasında sistemik inflamatuvar parametrelerin incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda nötrofil sayısı, Sİİ ve NLR değerlerini en yüksek MI kritik darlık grubunda, en düşük ise elektif non kritik darlık grubunda saptadık. MI kritik darlık grubunda pro-BNP, CAR, CRP, LDL, kreatinin ve glukoz değerlerini, MINOCA ve elektif non kritik darlık gruplarından yüksek olarak tespit ettik. LVEF değerini en yüksek elektif nonkritik darlık grubunda, en düşük ise MI kritik darlık grubunda gördük. Çalışmamızda Sİİ ile nötrofil sayısı, yaş, platelet sayısı, WBC düzeyi, glukoz düzeyi, kreatinin düzeyi, SPAP değeri, CRP ve ProBNP değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Sİİ ile lenfosit sayısı, hemoglobin düzeyi, albümin düzeyi, LVEF değeri arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda sistemik inflamatuvar parametrelerin MINOCA tanısını koymada öngördürücü olarak kullanılabileceğini gösterdik. Ayrıca sistemik inflamatuvar parametrelerin genel olarak MINOCA grubunda elektif nonkritik darlık grubuna göre yüksek değerlerde saptanması antiinflamatuvar tedavinin MINOCA hastalarında faydalı olabileceğini de düşündürmektedir. MINOCA hastalarının takibinde ve tedavi yönetiminde sistemik inflamatuvar parametrelerin rolünü gösteren büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları tek merkezli ve retrospektif olarak yapılmasıdır. Merkezimizde IVUS ve OCT bulunmadığı için MINOCA hastalarındaki etyolojiler net şekilde sınıflandırılamamıştır. IVUS ve OCT kullanılması plak yükü ve olası intravasküler patolojiler açısından önemli bilgiler sağlayacaktır. Hastanemizdeki uzmanlık eksikliği nedeniyle kardiyak MR kullanılmamıştır. Kardiyak MR kullanılması özellikle Takatsubo ve miyokardit şüphesi olan hastalarda önemli bilgiler sağlayacaktır. Çalışmada kullandığımız belirteçleri MINOCA tanısı amacıyla kullandığımız için tedaviyle veya inflamasyonun gerilemesiyle bu belirteçlerdeki olası değişiklikler değerlendirilmemiştir. Geniş hasta grupları üzerinde, çok merkezli ve prospektif olarak yapılacak çalışmaların sistemik inflamatuvar parametreler ve MINOCA hastaları arasındaki ilişkiyi daha kapsamlı olarak yansıtacağını düşünmekteyiz.

8. KAYNAKÇA

1. Minelli, S., P. Minelli, and M.R. Montinari, *Reflections on atherosclerosis: lesson from the past and future research directions*. Journal of multidisciplinary healthcare, 2020: p. 621-633.
2. Shattock, S.G., *A report upon the pathological condition of the aorta of King Menephtah, traditionally regarded as the Pharaoh of the Exodus*. 1909, SAGE Publications.
3. Members, W.G., et al., *Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2009. **119**(3): p. e21-e181.
4. Onat, A., et al., *Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük (TEKHARF)*; 2017. Erişim Adresi: <https://file.tkd.org.tr/PDFs/TEKHARF-2017.pdf>, 2017.
5. Ünal, B., et al., *Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması*. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2013. **5**: p. 33-36.
6. Peniston, R.L., et al., *Coronary arteriographic findings in black patients and risk markers for coronary artery disease*. American heart journal, 1994. **127**(3): p. 552-559.
7. Falk, E. and A. Fernández-Ortiz, *Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications*. The American journal of cardiology, 1995. **75**(6): p. 5B-11B.
8. Strong, J.P., et al., *Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study*. Jama, 1999. **281**(8): p. 727-735.
9. Virmani, R., et al., *Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions*. Journal of interventional cardiology, 2002. **15**(6): p. 439-446.
10. Insull Jr, W., *The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment*. The American journal of medicine, 2009. **122**(1): p. S3-S14.

11. Kolodgie, F.D., et al., *The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes*. Current opinion in cardiology, 2001. **16**(5): p. 285-292.
12. Organization, W.H., *Hypertension and coronary heart disease: classification and criteria for epidemiological studies, first report of the Expert Committee on Cardiovascular Diseases and Hypertension [meeting held in Geneva from 13 to 18 October 1958]*. 1959: World Health Organization.
13. Organization, W.H., *Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology*. Circulation, 1979. **59**(3): p. 607-609.
14. Ebashi, S. and A. Kodama, *A new protein factor promoting aggregation of tropomyosin*. The Journal of Biochemistry, 1965. **58**(1): p. 107-108.
15. Antman, E., et al., *Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **36**(3): p. 959-969.
16. Thygesen, K., et al., *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)*. Circulation, 2018. **138**(20): p. e618-e651.
17. Thygesen, K., et al., *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)*. European heart journal, 2019. **40**(3): p. 237-269.
18. Sandoval, Y. and K. Thygesen, *Myocardial infarction type 2 and myocardial injury*. Clinical chemistry, 2017. **63**(1): p. 101-107.
19. Saw, J., G.J. Mancini, and K.H. Humphries, *Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection*. Journal of the American College of Cardiology, 2016. **68**(3): p. 297-312.
20. Jangaard, N., et al., *Incidence, frequency, and clinical characteristics of type 3 myocardial infarction in clinical practice*. The American Journal of Medicine, 2017. **130**(7): p. 862. e9-862. e14.
21. Rahimi, K., et al., *Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study*. Heart, 2009. **95**(23): p. 1937-1943.

22. Garcia-Garcia, H.M., et al., *Standardized end point definitions for coronary intervention trials: the academic research consortium-2 consensus document*. Circulation, 2018. **137**(24): p. 2635-2650.
23. Kılıç, S., et al., *Prevalence and clinical profile of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in Turkey (MINOCA-TR): A national multi-center, observational study*. Anatolian Journal of Cardiology, 2020.
24. Hjort, M., et al., *Increased inflammatory activity in patients 3 months after myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries*. Clinical chemistry, 2019. **65**(8): p. 1023-1030.
25. Tamis-Holland, J.E., et al., *Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2019. **139**(18): p. e891-e908.
26. DeWood, M.A., et al., *Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction*. New England journal of medicine, 1980. **303**(16): p. 897-902.
27. Pasupathy, S., et al., *Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries*. Circulation, 2015. **131**(10): p. 861-870.
28. Agewall, S., et al., *ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*. European heart journal, 2017. **38**(3): p. 143-153.
29. Byrne, R.A., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care, 2023. **13**(1): p. 55-161.
30. Abdu, F.A., et al., *Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): a review of the current position*. Cardiology, 2020. **145**(9): p. 543-552.
31. Smilowitz, N.R., et al., *Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION Registry–GWTG*

- (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry–Get With the Guidelines). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2017. **10**(12): p. e003443.
32. Williams, M.J., et al., *Outcome after myocardial infarction without obstructive coronary artery disease*. *Heart*, 2019. **105**(7): p. 524-530.
 33. Bainey, K.R., et al., *Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study*. *International journal of cardiology*, 2018. **264**: p. 12-17.
 34. Nero, D., et al., *Personality traits in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries*. *The American journal of medicine*, 2019. **132**(3): p. 374-381. e1.
 35. Mahajan, A.M., et al., *Seasonal and circadian patterns of myocardial infarction by coronary artery disease status and sex in the ACTION Registry-GWTG*. *International journal of cardiology*, 2019. **274**: p. 16-20.
 36. Nordenskjöld, A.M., et al., *Circadian onset and prognosis of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA)*. *PLoS One*, 2019. **14**(4): p. e0216073.
 37. Fethi, M., et al., *MINOCA: HYPERTENSION IS NOT AN IMPORTANT RISK FACTOR*. *Journal of Hypertension*, 2023. **41**(Suppl 3): p. e180.
 38. Kang, W.Y., et al., *Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe?* *International journal of cardiology*, 2011. **146**(2): p. 207-212.
 39. Barr, P.R., et al., *Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease is not a benign condition (ANZACS-QI 10)*. *Heart, Lung and Circulation*, 2018. **27**(2): p. 165-174.
 40. Lindahl, B., et al., *Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease*. *Circulation*, 2017. **135**(16): p. 1481-1489.
 41. Kurihara, O., et al., *Vulnerable atherosclerotic plaque features: findings from coronary imaging*. *Journal of geriatric cardiology: JGC*, 2021. **18**(7): p. 577.

42. Otsuka, F., et al., *Clinical classification of plaque morphology in coronary disease*. Nature Reviews Cardiology, 2014. **11**(7): p. 379-389.
43. Burke, A.P., et al., *Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly*. New England Journal of Medicine, 1997. **336**(18): p. 1276-1282.
44. Theofilis, P., et al., *Coronary Plaque Erosion: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment*. International Journal of Molecular Sciences, 2024. **25**(11): p. 5786.
45. Fahed, A.C. and I.-K. Jang, *Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions*. Nature Reviews Cardiology, 2021. **18**(10): p. 724-734.
46. Seegers, L.M., et al., *Cardiovascular Risk Factors and Culprit Plaque Characteristics in Women With Acute Coronary Syndromes*. The American Journal of Cardiology, 2023. **207**: p. 13-20.
47. Yamamoto, E., et al., *Clinical and laboratory predictors for plaque erosion in patients with acute coronary syndromes*. Journal of the American Heart Association, 2019. **8**(21): p. e012322.
48. Reynolds, H.R., et al., *Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease*. Circulation, 2011. **124**(13): p. 1414-1425.
49. Kubo, T., et al., *Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. **50**(10): p. 933-939.
50. Ouldzein, H., et al. *Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound*. in *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2012. Elsevier.
51. KORKMAZ, S. and M. ŞENCAN, *Konjenital Trombofili Nedenleri*. Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics, 2016. **9**(4): p. 1-6.
52. ERKURT, M.A. and İ. BERBER, *Edinsel Trombofili Nedenleri*. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics, 2016. **9**(4): p. 7-12.

53. Tomaiuolo, R., et al., *Prothrombotic gene variants as risk factors of acute myocardial infarction in young women*. Journal of Translational Medicine, 2012. **10**: p. 1-5.
54. Miyakis, S., et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. Journal of thrombosis and haemostasis, 2006. **4**(2): p. 295-306.
55. Beltrame, J.F., et al., *International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina*. European heart journal, 2017. **38**(33): p. 2565-2568.
56. Matta, A., et al., *Coronary artery spasm: new insights*. Journal of Interventional Cardiology, 2020. **2020**(1): p. 5894586.
57. Montone, R.A., et al., *Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests*. European heart journal, 2018. **39**(2): p. 91-98.
58. Rehan, R., J. Beltrame, and A. Yong, *Insights into the invasive diagnostic challenges of coronary artery vasospasm—A systematic review*. Journal of Cardiology, 2024. **83**(1): p. 8-16.
59. Sueda, S., et al., *Overview of the acetylcholine spasm provocation test*. Clinical cardiology, 2015. **38**(7): p. 430-438.
60. Suzuki, S., et al., *Role of acetylcholine spasm provocation test as a pathophysiological assessment in nonobstructive coronary artery disease*. Cardiovascular Intervention and Therapeutics, 2021. **36**: p. 39-51.
61. Ong, P., et al., *Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries*. Circulation, 2014. **129**(17): p. 1723-1730.
62. Pepine, C.J., et al., *Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman's problem and need for change in definition on angiography*. Journal of the American College of Cardiology, 2015. **66**(17): p. 1918-1933.
63. Vancheri, F., et al., *Coronary microvascular dysfunction*. Journal of Clinical Medicine, 2020. **9**(9): p. 2880.
64. Goligorsky, M.S., *Microvascular rarefaction: the decline and fall of blood vessels*. Organogenesis, 2010. **6**(1): p. 1-10.

65. Bairey Merz, C.N., et al., *Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA) developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade*. Circulation, 2017. **135**(11): p. 1075-1092.
66. Huang, A.L. and J.A. Vita, *Effects of systemic inflammation on endothelium-dependent vasodilation*. Trends in cardiovascular medicine, 2006. **16**(1): p. 15-20.
67. González, A., et al., *New targets to treat the structural remodeling of the myocardium*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **58**(18): p. 1833-1843.
68. Crea, F., P.G. Camici, and C.N. Bairey Merz, *Coronary microvascular dysfunction: an update*. European heart journal, 2014. **35**(17): p. 1101-1111.
69. Ong, P., et al., *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina*. International journal of cardiology, 2018. **250**: p. 16-20.
70. Beltrame, J.F., S.B. Limaye, and J.D. Horowitz, *The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder*. Cardiology, 2002. **97**(4): p. 197-202.
71. Sara, J.D., et al., *Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease*. Cardiovascular Interventions, 2015. **8**(11): p. 1445-1453.
72. Mauricio, R., et al., *Stress cardiac MRI in women with myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease*. Clinical Cardiology, 2016. **39**(10): p. 596-602.
73. Marano, P., J. Wei, and C.N.B. Merz, *Coronary microvascular dysfunction: what clinicians and investigators should know*. Current Atherosclerosis Reports, 2023. **25**(8): p. 435-446.
74. D'Amario, D., et al., *Impact of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis*. ESC heart failure, 2024.
75. Saw, J., *Spontaneous coronary artery dissection*. Canadian Journal of Cardiology, 2013. **29**(9): p. 1027-1033.

76. Yip, A. and J. Saw, *Spontaneous coronary artery dissection—a review*. Cardiovascular diagnosis and therapy, 2015. **5**(1): p. 37.
77. Petrović, M., et al., *Management and outcomes of spontaneous coronary artery dissection: a systematic review of the literature*. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2024. **11**: p. 1276521.
78. Adams, C., et al., *Mortality in spontaneous coronary artery dissection: A systematic review and meta-analysis*. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2021. **98**(7): p. 1211-1220.
79. Sandoval, Y. and A.S. Jaffe, *Type 2 myocardial infarction: JACC review topic of the week*. Journal of the American College of Cardiology, 2019. **73**(14): p. 1846-1860.
80. Lampejo, T., et al., *Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management*. Clinical Medicine, 2021. **21**(5): p. e505-e510.
81. Ammirati, E., et al., *Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document*. Circulation: Heart Failure, 2020. **13**(11): p. e007405.
82. Rroku, A., J. Kottwitz, and B. Heidecker, *Update on myocarditis—what we know so far and where we may be heading*. European Heart Journal Acute Cardiovascular Care, 2021. **10**(4): p. 455-467.
83. Caforio, A.L., et al., *Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*. European heart journal, 2013. **34**(33): p. 2636-2648.
84. Lagan, J., M. Schmitt, and C.A. Miller, *Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2018. **34**: p. 35-54.
85. Zee-Cheng, C.-S., et al., *High incidence of myocarditis by endomyocardial biopsy in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy*. Journal of the American College of Cardiology, 1984. **3**(1): p. 63-70.
86. Golpour, A., et al., *Epidemiological impact of myocarditis*. Journal of clinical medicine, 2021. **10**(4): p. 603.

87. Matta, A., et al., *Takotsubo cardiomyopathy*. Reviews in Cardiovascular Medicine, 2022. **23**(1): p. 8 pages.
88. Ghadri, J.-R., et al., *International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology*. European heart journal, 2018. **39**(22): p. 2032-2046.
89. Rivero, F., et al., *Time-related microcirculatory dysfunction in patients with Takotsubo cardiomyopathy*. JAMA cardiology, 2017. **2**(6): p. 699-700.
90. Matta, A.G. and D. Carrié, *Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and principles of management of Takotsubo cardiomyopathy: a review*. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2023. **29**: p. e939020-1.
91. Ghadri, J.-R., et al., *International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management*. European Heart Journal, 2018. **39**(22): p. 2047-2062.
92. Izumo, M. and Y.J. Akashi, *Role of echocardiography for takotsubo cardiomyopathy: clinical and prognostic implications*. Cardiovascular diagnosis and therapy, 2018. **8**(1): p. 90.
93. Citro, R., et al., *Clinical profile and in-hospital outcome of Caucasian patients with takotsubo syndrome and right ventricular involvement*. International journal of cardiology, 2016. **219**: p. 455-461.
94. Napp, L.C., et al., *Coexistence and outcome of coronary artery disease in Takotsubo syndrome*. European heart journal, 2020. **41**(34): p. 3255-3268.
95. Fröhlich, G.M., et al., *Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy*. International journal of cardiology, 2012. **154**(3): p. 328-332.
96. Gianni, M., et al., *Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review*. European heart journal, 2006. **27**(13): p. 1523-1529.
97. Stiermaier, T., et al., *Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences*. European Journal of Heart Failure, 2016. **18**(6): p. 650-656.

98. Templin, C., et al., *Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(10): p. 929-938.
99. Reynolds, H.R., et al., *Coronary optical coherence tomography and cardiac magnetic resonance imaging to determine underlying causes of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries in women*. Circulation, 2021. **143**(7): p. 624-640.
100. Pasupathy, S., et al., *Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries—diagnosis and management*. European Cardiology Review, 2015. **10**(2): p. 79.
101. Collste, O., et al., *Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study*. Journal of internal medicine, 2013. **273**(2): p. 189-196.
102. Szolc, P., et al., *Clinical characteristics predicting worse long-term outcomes in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries (MINOCA)*. Journal of Cardiovascular Development and Disease, 2022. **9**(9): p. 286.
103. Crump, R., et al., *Prevalence of patent foramen ovale in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries*. American Journal of Cardiology, 2000. **85**(11): p. 1368-1370.
104. Cuculi, F., M. Togni, and B. Meier, *Myocardial infarction due to paradoxical embolism in a patient with large atrial septal defect*. The Journal of invasive cardiology, 2009. **21**(10): p. E184-6.
105. Ries, W., et al., *C-reactive protein apheresis as anti-inflammatory therapy in acute myocardial infarction: results of the CAMI-1 study*. Frontiers in cardiovascular medicine, 2021. **8**: p. 591714.
106. Shindo, K., et al., *Plasma BNP levels and diuretics use as predictors of cardiovascular events in patients with myocardial infarction and impaired glucose tolerance*. Cardiovascular drugs and therapy, 2020. **34**: p. 79-88.

107. Collet, J.-P., et al., *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. European heart journal, 2021. **42**(14): p. 1289-1367.
108. Reynolds, H. and N. Smilowitz, *Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries*. Annual Review of Medicine, 2023. **74**(1): p. 171-188.
109. Citro, R., et al., *Multimodality imaging in takotsubo syndrome: a joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese Society of Echocardiography (JSE)*. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 2020. **21**(11): p. 1184-1207.
110. Varco, A.L., et al., *The role of IVUS and OCT in the patients with Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA)*. Journal of Advanced Health Care, 2021. **3**(2).
111. Ong, P., et al., *3-year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **57**(2): p. 147-152.
112. Takagi, Y., et al., *Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association*. European heart journal, 2013. **34**(4): p. 258-267.
113. Porcari, A., et al., *Endomyocardial biopsy in the clinical context: current indications and challenging scenarios*. Heart Failure Reviews, 2023. **28**(1): p. 123-135.
114. Schulz, E., et al., *Feasibility and safety of left ventricular endomyocardial biopsy via transradial access: technique and initial experience*. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2015. **86**(4): p. 761-765.
115. Candelario, I.I.R., A.E. Perez-Aybar, and J.A. Roman-Ramos, *MINOCA: A Working Diagnosis*. Cureus, 2023. **15**(11).
116. Xing, L., et al., *EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography–Based Management*

- in Plaque Erosion) A 1-Year Follow-Up Report*. Circulation: Cardiovascular Interventions, 2017. **10**(12): p. e005860.
117. Beijk, M., et al., *Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a focus on vasospastic angina*. Netherlands Heart Journal, 2019. **27**: p. 237-245.
 118. Jewulski, J., S. Khanal, and K. Dahal, *Coronary vasospasm: a narrative review*. World journal of cardiology, 2021. **13**(9): p. 456.
 119. Yang, Z., et al., *Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular disease: Pathogenesis, associations and treatment strategies*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023. **164**: p. 115011.
 120. Apostolovic, S., S. Aleksandric, and B. Beleslin, *Spontaneous coronary artery dissection: current state of diagnosis and treatment*. 2024, Frontiers Media SA. p. 1455983.
 121. Saw, J., et al., *Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence*. Journal of the American College of Cardiology, 2017. **70**(9): p. 1148-1158.
 122. Hannoodde, S. and D.N. Nasuruddin, *Acute inflammatory response*. 2020.
 123. Wright, H.L., et al., *Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases*. Rheumatology, 2010. **49**(9): p. 1618-1631.
 124. Cano, R.L.E. and H.D.E. Lopera, *Introduction to T and B lymphocytes, in Autoimmunity: from bench to bedside [Internet]*. 2013, El Rosario University Press.
 125. Ferdous, F. and T. Scott, *A comparative examination of thrombocyte/platelet immunity*. Immunology letters, 2015. **163**(1): p. 32-39.
 126. Shrivastava, A.K., et al., *C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease*. The Egyptian Heart Journal, 2015. **67**(2): p. 89-97.
 127. Binti, N.N., et al., *Association of albumin, fibrinogen, and modified proteins with acute coronary syndrome*. PLoS One, 2022. **17**(7): p. e0271882.
 128. Duman, H., et al., *Relationship between C-reactive protein to albumin ratio and thrombus burden in patients with acute coronary syndrome*. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2019. **25**: p. 1076029618824418.

129. Tudurachi, B.-S., et al., *Assessment of inflammatory hematological ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and monocyte/HDL-cholesterol ratio) in acute myocardial infarction and particularities in young patients*. International journal of molecular sciences, 2023. **24**(18): p. 14378.
130. Björkegren, J.L. and A.J. Lusis, *Atherosclerosis: recent developments*. Cell, 2022. **185**(10): p. 1630-1645.
131. Dziedzic, E.A., et al., *Investigation of the associations of novel inflammatory biomarkers—Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)—With the severity of coronary artery disease and acute coronary syndrome occurrence*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(17): p. 9553.
132. Kim, J.H., et al., *Total and differential WBC counts are related with coronary artery atherosclerosis and increase the risk for cardiovascular disease in Koreans*. PloS one, 2017. **12**(7): p. e0180332.
133. Abete, I., et al., *White cell counts in relation to mortality in a general population of cohort study in the Netherlands: a mediating effect or not?* BMJ open, 2019. **9**(10): p. e030949.
134. Ateş, A.H., et al., *Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the severity and morphology of coronary atherosclerotic plaques detected by multidetector computerized tomography*. Acta Cardiologica Sinica, 2016. **32**(6): p. 676.
135. Wang, H., L. Li, and Y. Ma, *Platelet-to-lymphocyte ratio a potential prognosticator in acute myocardial infarction: A prospective longitudinal study*. Clinical Cardiology, 2023. **46**(6): p. 632-638.
136. Tilea, I., A. Varga, and R.C. Serban, *Past, present, and future of blood biomarkers for the diagnosis of acute myocardial infarction—promises and challenges*. Diagnostics, 2021. **11**(5): p. 881.
137. Garg, P., et al., *Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin*. Internal and emergency medicine, 2017. **12**: p. 147-155.

138. Grüntzig, A.R., Å. Senning, and W.E. Siegenthaler, *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty*. New England Journal of Medicine, 1979. **301**(2): p. 61-68.
139. Lindahl, B., et al., *Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease: MI with non-obstructive coronary disease*. EuroIntervention, 2021. **17**(11): p. e875.
140. Sagris, M., et al., *Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction*. Cardiovascular research, 2022. **118**(10): p. 2281-2292.
141. Salari, N., et al., *The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis*. BMC cardiovascular disorders, 2023. **23**(1): p. 206.
142. van Oosterhout, R.E., et al., *Sex differences in symptom presentation in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the American Heart Association, 2020. **9**(9): p. e014733.
143. Schulte, K.J. and H.N. Mayrovitz, *Myocardial infarction signs and symptoms: females vs. males*. Cureus, 2023. **15**(4).
144. Safdar, B., et al., *Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study*. Journal of the American Heart Association, 2018. **7**(13): p. e009174.
145. Milazzo, V., et al., *Diabetes mellitus and acute myocardial infarction: impact on short and long-term mortality*. Diabetes: from Research to Clinical Practice: Volume 4, 2021: p. 153-169.
146. Picariello, C., et al., *The impact of hypertension on patients with acute coronary syndromes*. International journal of hypertension, 2011. **2011**(1): p. 563657.
147. Gehani, A.A., et al., *Myocardial infarction with normal coronary angiography compared with severe coronary artery disease without myocardial infarction: the crucial role of smoking*. Journal of Cardiovascular Risk, 2001. **8**(1): p. 1-8.
148. Abdu, F.A., et al., *Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Chinese patients: Clinical features, treatment and 1 year follow-up*. International journal of cardiology, 2019. **287**: p. 27-31.

149. Sykes, R., et al., *NT-proBNP in patients presenting with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries without left ventricular systolic dysfunction*. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice, 2023. **33**: p. 100311.
150. Gök, G., A. Çoner, and T. Çınar, *Archives of the Turkish Society of Cardiology*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2022. **50**: p. 4-13.
151. Zhu, L., M. Chen, and X. Lin, *Serum albumin level for prediction of all-cause mortality in acute coronary syndrome patients: a meta-analysis*. Bioscience reports, 2020. **40**(1): p. BSR20190881.
152. GÜL, M., et al., *Non-Obstrüktif Koroner Arterlerle Birlikte Miyokard Enfarktüsünün (MINOCA) Tanısında Sistemik Enflamatuvar Belirteçlerin Rolü*. MN Cardiology/MN Kardiyoloji, 2023. **30**(3).
153. Aydın, İ.E., et al., *Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Monosit Sayımının Değerlendirilmesi*. Ankara Medical Journal, 2018. **18**(3): p. 345-354.
154. Candemir, M., et al., *Relationship between systemic immune-inflammation index (SII) and the severity of stable coronary artery disease*. Angiology, 2021. **72**(6): p. 575-581.
155. Erdoğan, M., et al., *Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis*. Biomarkers in medicine, 2020. **14**(16): p. 1553-1561.