

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

**ST ELEVASYONLU - ELEVASYONSUZ
MİYOKARD ENFARKTÜSÜ OLAN
HASTALARDA FAKTÖR 8 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Mevlana ÖMEROĞLU

Uzmanlık Tezi

Danışman
Doç. Dr. Atıf BAYRAMOĞLU

Erzurum-2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

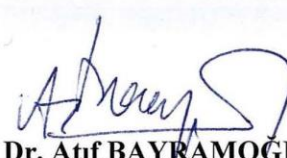
TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Mevlana ÖMEROĞLU'nun** “**ST Elavasyonlu-Elavasyonsuz Miyokart Enfarktüsü Olan Hastalarda Faktör 8 Düzeylerinin Değerlendirilmesi**” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine **jüri** üyeleri, **03 Nisan 2017** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin **19. maddesi gereğince** yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi **jüri üyelerince oy birliği** / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.


Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
03.04.2017


Doç. Dr. Atıf BAYRAMOĞLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
03.04.2017


Yrd. Doç. Dr. Arif Onur EDEN
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
03.04.2017

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 28.03.2016 tarih ve 1600075575 sayılı yazısı ile **“ST Elevasyonlu - Elevasyonsuz Miyokard Enfarktüsü Olan Hastalarda Faktör 8 Düzeylerinin Değerlendirilmesi”** konulu tez çalışmasının araştırma görevlisi Dr. Mevlana ÖMEROĞLU tarafından çalışılması uygun görülmüştür.

Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı Bölüm Kurulu'na 13.04.2016 tarih 3 sayılı oturum ve 23 nolu kararı ile tez olarak çalışılması uygun görülmüştür. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na tarafından 28.04.2016 tarihli 4 sayılı oturumunda ve 13 nolu karar ile etik kurallara uygun olduğu kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koroner Arter Embriyolojisi	3
2.2. Koroner Arter Histolojisi	3
2.3. Koroner Vasküler Anatomi	4
2.3.1. Sol Koroner Arter Anatomisi	5
2.3.2. Sağ Koroner Arter Anatomisi	6
2.3.3. İleti Sistemi Anatomisi.....	7
2.3.3.1. Sinoatriyal Nod İletisi	7
2.3.3.2. Atrioventriküler Nodal İleti.....	8
2.3.3.3. His demeti	8
2.4. Tanım	9
2.5. Epidemiyoloji.....	9
2.6. Patofizyoloji	11
2.7. Risk Faktörleri.....	11
2.7.1. Dislipidemi.....	12
2.7.2. Yaş ve Cinsiyet	12
2.7.3. Aile Öyküsü	13
2.7.4. Hipertansiyon	13
2.7.5. Diyabet	13
2.7.6. Kronik Böbrek Yetmezliği.....	14
2.7.7. Yaşam Tarzı	14

2.7.8. İnflamatuvar Belirteçler	16
2.7.9. Mediastinal Radyasyon	16
2.7.10. Mikroalbüminüri	17
2.8. Klinik Özellikler.....	17
2.9. Fizik Muayene.....	18
2.10. Tanı	19
2.11. Tedavi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışma Ortamı	29
3.2. Hasta Kapsamı	29
3.3. Metod ve Ölçüm.....	30
3.4. Analiz	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. ST Segment Elevasyon Nedenleri.....	22
Tablo 4.1. Demografik Özellikler ve Biyokimyasal Parametreler	32
Tablo 4.2. Faktör 8 Düzeylerinin Cinsiyete Göre Dağılımı	33
Tablo 4.3. Tutulan Damarların Vakalara Dağılımı	33
Tablo 4.4. Aks’de Nötrofil/Lenfosit Değerleri.....	33
Tablo 4.5. Komorbiditelerin Sağkalıma Etkisi.....	34
Tablo 4.6. Biyokimyasal Parametrelerin Sağkalıma Etkisi.....	35
Tablo 4.7. Numerik Verilerin Kendall Korelasyonu	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Koroner arterlerin gelişimi	3
Şekil 2.2. Muskuler arter histolojisi.....	4
Şekil 2.3. LAD anatomisi	5
Şekil 2.4. LCX anatomisi.....	6
Şekil 2.5. RCA anatomisi	7
Şekil 2.6. SAN anatomik yerleşimi.....	8
Şekil 2.7. Koroner arter lezyonları.....	11



KISALTMALAR DİZİNİ

ACLS	: İleri Kardiyak Yaşam Desteği
AKS	: Akut koroner sendrom
AVN	: Atriyoventriküler Nod
EKG	: Elektrokardiyogram
F8	: Faktör 8
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
LAD	: Sol İnen Arter
LCX	: Sol Sirkumfileks Arter
ME	: Miyokard Enfarktüsü
NSTEME	: Non ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü
OCT	: Optik Koherens Tomografi
OKS	: Oral Kontraseptif İlaç
PDA	: Posterior İnen Arter
PEO	: Proepikardiyal organ
PT	: Protrombin Zamanı
PTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
RCA	: Sağ Koroner Arter
SAN	: Sinoatriyal Nod
STEME	: ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü
VWB	: Von Willebrand Faktör

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, her zaman bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım fahri anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Şahin ASLAN' a,

Birikimleriyle bize yol gösteren, her daim yanımızda olan ve ufkumuzu açan, güzelliğiyle bizi kendine hayran bırakan ablamız, anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR'a, tez çalışmalarımı beraber yürüttüğüm ve tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, tez danışmanım, abim Sayın Doç. Dr. Atıf BAYRAMOĞLU' na,

Eğitimim boyunca üyesi olmaktan büyük bir gurur ve mutluluk duyduğum Atatürk Üniversitesi Acil Tıp Anabilim dalı asistan, hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Asistan odasında tüm gevezeliğime aymazlığıma katlanıp, yeri geldiğinde sohbetleriyle içimi açan, öngörümü artıran, hayata bakış perspektifimi genişleten caanım asistan arkadaşlarım Dr. Ayşe ŞENYURT ve Dr Fatma TORTUM'a,

Her konuda desteğini ve sabrını esirgemeyen, her zaman yanımda olup; uzman olmamda büyük pay sahibi olan aileme, varlıklarıyla huzur bulduğum, zamanlarından fedakârlık ederek annelerinin tezine yardımcı olan dünya tatlısı yavrularım Yusuf Eymen ÖMEROĞLU ve Ahmet Çağan ÖMEROĞLU'na teşekkürlerimi sunuyorum.

Varlığıyla bana güç veren eşim Gökhan Ömeroğlu'na da minnettarım.

2016 yılını bize unutulmaz kılan, acısını içimize bir kor olarak bırakıp giden dayım Saffet ELAGÖZ'ü de saygıyla rahmetle anıyorum.

Erzurum-2017

Dr. Mevlana ÖMEROĞLU

ÖZET

St Elevasyonlu - Elevasyonsuz Miyokard Enfarktüsü Olan Hastalarda Faktör 8 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Giriş: Son yıllarda bilinen risk faktörlerini taşımayan akut koroner sendromlu hastalara artmış oranda rastlanmaktadır. Ek risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla Faktör 8(F8) düzeylerini ve ST Elevasyonlu – ST Elevasyonsuz hastalarda değerlerin farklı olup olmadığını görmek istedik. Elde edilen sonuçlarla ME için önlenabilir riski belirlemeyi amaçladık. STEMI ile NSTEMI arasında anlamlı bir fark varsa F8:vWF kompleksini azaltacak yeni antitrombotik ilaçlar gibi spesifik tedavi seçeneklerini gündeme getirmeyi amaçladık. Acil Serviste ME tespit edilen hastaların F8 düzeyleri ölçülüp sonuçlar sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak analiz edilecektir..

Metod: Çalışmamız prospektif olup, 3 ay boyunca Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp servisine göğüs ağrısı ile başvuran Üçüncü Evrensel Myokart Enfarktüsü Tanımlaması'na göre klinik değerlendirme ve rutin tetkikler sonucu ST Elevasyonlu – Elevasyonsuz miyokard enfarktüsü tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma grupları STEMI, NSTEMI ve kontrol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu acil servise başvuran ve akut koroner sendrom tanısı dışlanan ve kabul kriterlerine uyan hastalardan oluşturuldu. Grupların tümünde F8 düzeylerinin ölçülmesi planlandı.

Bulgular: 55 akut koroner sendrom hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubu 11 kadın(%20) ve 44 erkek(%80) hastadan oluşmaktadır. Yaş ortalaması 63 ± 14 ve 23 ile 91 arasında değişmektedir. Kontrol grubuna 63 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu 28(%45,5) kadın ve 35(%55,5) erkek hastadan oluşmakta ve yaş ortalaması 42 ± 16 idi. Hasta ve kontrol grubunda F8 düzeyleri ortalamaları belirgin farklı görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Hasta grubunda alt grup olarak STEME ve NSTEME grupları oluşturularak F8 düzeyleri karşılaştırıldı ve anlamlı sonuç bulunmadı ($p=0,226$). Koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalarda faktör 8 düzeyleri anlamlı değildi ($p=0,79$). Hastaların %14,5($n=8$) inde yüksek F8 düzeyleri (>150) saptanırken %10 ($n=5$) sinde düşük F8 düzeyleri (<70) saptandı. Geriye kalan 42 (% 75,5) hastada normal F8 düzeyleri saptanmıştır. Hastalarda eşlik eden komorbidite varlığı hastanın sağkalımını doğrudan etkilediği bulunmuştur ($p<0,001$). Biyokimyasal parametreler sağkalım ile ilişkilendirildiğinde hematokrit ($p=0,029$), AST ($p=0,006$), albümin ($p=0,02$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: STEME ve NSTEME grupları arasında F8 düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Akut koroner sendromlarda kontrol grubuna göre anlamlı bir sonuç bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, Faktör 8, Albümin, AST

ABSTRACT

Evaluation of Factor 8 Levels in Patients with ST Elevated – Non ST Elevated Myocardial Infarction

Introduction: In the last few years, we have seen patients with acute coronary syndromes that do not carry the risk factors known. Because of determination of additional risk factors; we wanted to see whether the values of F8 levels differed in patients with ST Elevated – Non ST Elevated patients. We aimed to determine preventable risk factors with the obtained results. we aimed to provide spesific treatment options such as new antithrombotic drugs that would reduce F8 – vWF complexity, if there is significant difference between STEMI and NSTEMI. F8 levels of the patients diagnosed with ME will be measured and the results will be analyzed by comparing with healthy individuals.

Method: Our study is prospective and included patients who were referred with chest pain to Atatürk University emergency department lasted for 3 months. According to the definition of the third universal myokard infarction, clinical evaluation and routine examination were performed to determine STME or NSTME. The study groups were identified as STME, NSTME and control group. The control group consisted of patients who were excluded the diagnosis of acute coronary syndrome who were admitted to the emergency service and whose admission criteria were met. Measurement of F8 levels in all groups planned.

Findings: 55 patients with acute coronary syndrome were included in the study. The study group consisted of 11 female (20%) and 44 male (80%) patients. The mean age range is 63 ± 14 and 23 to 91 years. Sixty-three patients were included in the control group. The control group consisted of 28 (45.5%) female and 35 (55.5%) male patients and the mean age was 42 ± 16 . In the patient and control groups, the mean of F8 levels were not statistically significant, although their means were significantly different. In the patient group, STEME and NSTEME groups were formed as subgroups and F8 levels were compared. There was no significant result ($p = 0,226$). F8 levels were not significant in patients with a history of coronary artery disease ($p = 0.79$). High F8 levels (> 150) were detected in 14.5% ($n = 8$) of patients and low F8 levels (<70) were detected in 10% ($n = 5$). The remaining 42 (75.5%) patients had normal F8 levels. Patients with comorbidities were found to have a direct effect on the survival of the patients ($p < 0.001$). Hematocrit ($p = 0.029$), AST ($p = 0.006$) and albumin ($p = 0.02$) values were statistically significant when biochemical parameters were correlated with survival.

Conclusions: There was no statistically significant difference in F8 levels between STEME and NSTEME groups. No significant results were found in the acute coronary syndromes compared to the control group.

Keywords: Acute coronary syndrom, Factor VIII, Albumin, AST

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde, koroner arter hastalıkları (KAH) ölümün tek başına en sık nedenidir. Her yıl yedi milyondan fazla kişi KAH nedeniyle ölmektedir. Tüm ölümlerin %12,8'sini KAH'na bağlı ölümler oluşturmaktadır.¹ KAH tablolarından acil serviste fazlaca kullandığımız akut miyokard enfarktüsü (ME) terimi, akut miyokard iskemisi ile uyumlu klinik bir durumda miyokard nekrozu kanıtları varsa kullanılmalıdır.^{2, 3} Kardiyak belirtiçlerdeki yükseliş veya düşüş, tipik semptomların varlığı, destekleyici EKG değişiklikleri, canlı miyokardın yeni kaybının görüntülenmesi veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğu miyokard nekrozunun kanıtıdır. Başlangıç muayenesinde akut ME den şüphelenilen hastada EKG ve kardiyak belirtiç ölçümüyle tanı doğrulaması yapılır. İskemik ağrı rahatlatılıp hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra uygun antitrombotik tedavi ve endikasyonu varsa reperfüzyon tedavisi başlanır. Myokardiyal hasar şüphesi olan hastalar için akut koroner sendrom (AKS) terimi kullanılır. AKS nin üç tipi vardır: ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEME), non-ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (NSTEME) ve unstabil anjina pectoris. Olası miyokard enfarktüsü veya iskemisi olan hastalar için sınıflama yapmada EKG önemli diagnostik bir testtir. Anormallikler ST segmenti, T dalgası, QRS kompleksinde ortaya çıkabilir. STEME hastada, majör epikardiyal koroner arterde okluzyon veya okluzyon tehdidi bulunmakta ve büyük bir miyokard alanı iskemi-enfarktüs tehdidi altındadır. Bu patolojik süreçte hemen miyokardiyal reperfüzyona ihtiyaç vardır. STEME de sık görülmemesine rağmen en erken değişiklik lokalize hiperkalemiyi gösteren hiperakut T veya T dalga sivriliğidir. Başlangıçta J noktası elevasyonu mevcuttur ve ST segmenti konkav konfigürasyonunu sürdürür. Zamanla ST segment elevasyonu belirginleşir ve ST segmenti konveksleşir ve T dalgasından ayırdetmek zor olabilir.

NSTEME ise patolojik Q dalgası veya ST segment elevasyonu olmaksızın ST depresyonu ve/veya T dalga inversiyonu ile ortaya çıkar. ST-T dalga değişiklikleri tüm derivasyonlarda diffüz olabileceği gibi genellikle iskemik miyokard bölgesiyle ilişkili derivasyonlarda lokalizedir.

Unstabil anjina da iskemi göstergesi olarak EKG değişikliği olsun ya da olmasın kardiyak enzim yüksekliği olmayan akut koroner sendromun iskemik semptomlarını destekleyen bulguları olan hasta grubunu tanımlar.

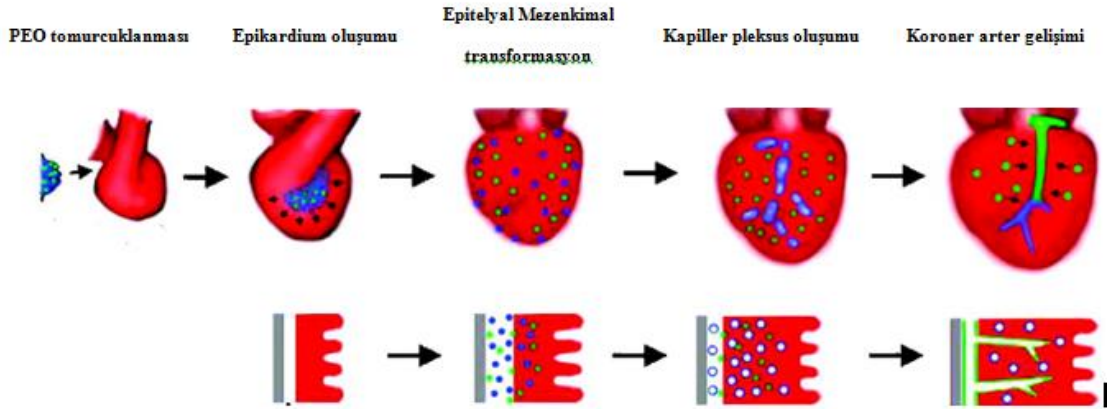
ME şüphesi düşünölen hastalar için göğüs ağrısının karakteri ve EKG başlangıçta risk sınıflamasına yardımcı olur. Hasta varışından itibaren 10 dk. içinde EKG çekilmeli, kısa öykü ve fizik muayene yapılmalıdır. Ağrının süresi, karakteri, önceki ağrılarına benzerliği, provoke eden faktörleri ve koroner arter hastalığı risk faktörlerine odaklanmalıdır. Yüksek riskli hastalarda daha agresif tedavi yaklaşımları faydalı olacaktır. Hastanın EKG sinde ST segment deviasyonunun varlığı ve boyutu, kardiyak enzim yüksekliği, hemodinamik instabilite ve süreklilik arzeden göğüs ağrısına ilaveten yaş, kilo, taşikardi, düşük kan basıncı, kalp yetmezliği ve anterior ME varlığı yüksek risk göstergeleridir. Bu gruba hastane içinde, dışında, taburculuk sonrası rekürren iskemik olayları öngörmek ve engelleyici tedavi uygulanması uygun olacaktır.

Son yıllarda Faktör 8 (F8) in ölçölen yüksek plazma düzeyleri arteriyel ve venöz tromboemboli ile ilişkili bulunmuştur. Antihemofilik faktör olarak da bilinen F8, glikoprotein yapıda bir kofaktördür; karaciğerin sinüsoidal hücrelerinden ve vasköler, glomeruler endotelden kan dolaşıma serbestlenir. Plasmada vonWillebrand Faktör (vWF) e bağlı olarak inaktif dolaşır, koagölasyon kaskadında endotel hasarına cevap olarak aktif hale gelir ve intrensek koagölasyon kaskadında bir dizi reaksiyonu başlatır.⁴⁻¹⁰ Bu bilgiler ışığında AKS ile F8 düzeylerinin ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Embriyolojisi

Kalbi oluşturan başlıca hücre türleri kardiyak miyosit, endokardiyal endotel, fibroblastlar, vasküler düz kas ve vasküler endoteldir. Bu hücreler farklı embriyonik kökene sahiptir. Koroner arterlerin gelişimini anlamak için bu hücrelerin embriyolojik gelişimi bir anahtardır. Kardiyogenezin en erken safhası Fishman ve Chien tarafından derlenmiştir. Tubuler kalp, muskuler tüp içinde bir endotelial tüp olarak oluşturulur. Kalp tüpünün oluştuktan sonra döngü atrium ve ventrikül çeşitlendirilmesi, kapak oluşumu ve venlerin oluşumu gibi kompleks morfogenetik olaylarla devam eder. Endotel ve kas tabakasının her ikisi de lateral mezodermal plaktan gelişir. Myokard kasılmaya başladıktan sonra 6 gün kadar avaskülerdir. Koronerler epikardiyum üzerinde üzüm benzeri mezotel kümesinden oluşur.¹¹

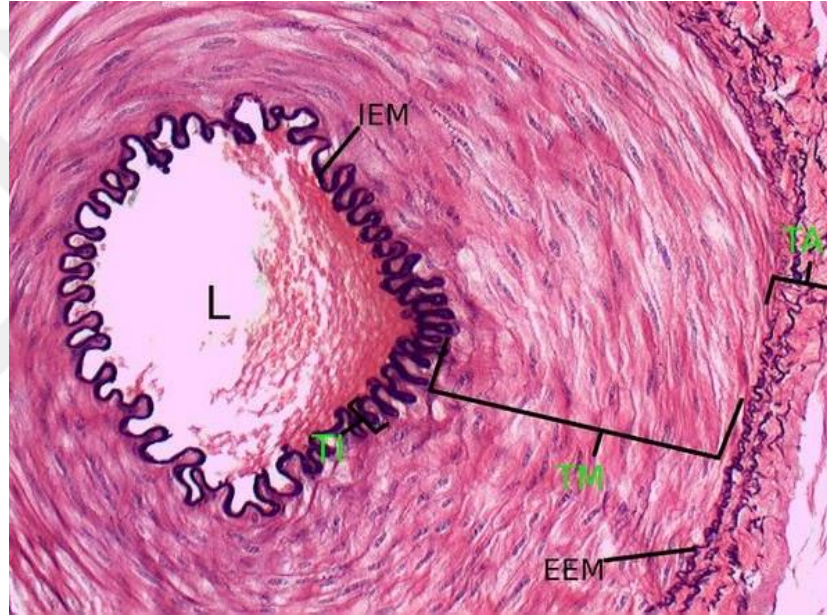


Şekil 2.1. Koroner arterlerin gelişimi¹²

2.2. Koroner Arter Histolojisi

Histolojik olarak koroner sistemin arterleri vücudun diğer bölümlerine uzanan arterler ile benzerdir ve üç tabakadan oluşur. **İntimal tabaka** damarın iç yüzünü oluşturur ve aralıksız endotelden oluşur. Endotelin altında seyrek düz kas hücreleri içeren gevşek bağ dokusundan oluşan **subendotelyal tabaka** bulunur. İntimal tabaka internal elastik membran aracılığıyla subendotelyal bağ dokuya bağlanır. Burada bağ

dokusu lifleri ve düz kas hücreleri birlikte longitudinal bir dizilim gösterir. **Tunika media** düz kas hücreleri ve elastik liflerden oluşur ve helical bir dizilim gösterir. Elastinden meydana gelen bu yapı fenestrasyonları sayesinde diffüzyona izin vererek derin tabakaların beslenmesini sağlar. Düz kas hücrelerinin sayısı daha fazladır ve elastik liflerin miktarı diğer elastik arterlerden daha az olmasına rağmen, epikardda çalışan koroner arterler "elastik" arterler olarak karakterize edilmiştir. Miyokard duvarına nüfuz eden ana epikardiyal arterlerin dalları, arterioller ve nihayetinde kılcal yatağı oluşturan "kas" arterleri olarak sınıflandırılır. **Tunika adventisya** bağ dokusu hücrelerinden ve elastik liflerden oluşur. Kollajen, çoğunlukla tip I dir.¹³



Şekil 2.2. Muskuler arter histolojisi

(L:lümen, TI: tunika Intima, IEM: İnternal elastik membran, TM: Tunika Media, EEM: Eksternal Elastik Membran, TA: Tunika Adventisya)¹⁴

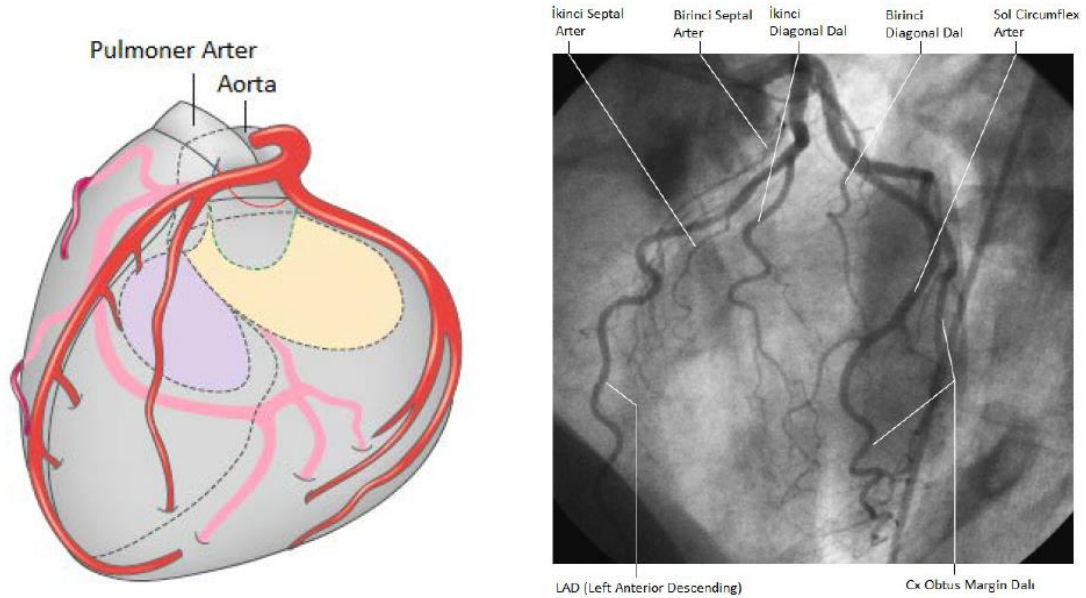
2.3. Koroner Vasküler Anatomi

Koroner arterler, kalp kasına kan desteği sağlayan kan damarlarıdır. Çok sayıda kollateral vardır ancak bir koroner arterin tıkanması durumunda yeterli miyokard kan tedarikini sağlamak her zaman mümkün değildir. Sağ kalp kas liflerinin kılcal damarlara oranının daha fazla olması nedeniyle toksik hasara daha yatkındır. Sol kalp ise daha çok iskemik hasara eğilim gösterir. Sağ ve sol aortik sinüsten doğan bu iki koroner arter asendan aortanın birinci dallarıdır.

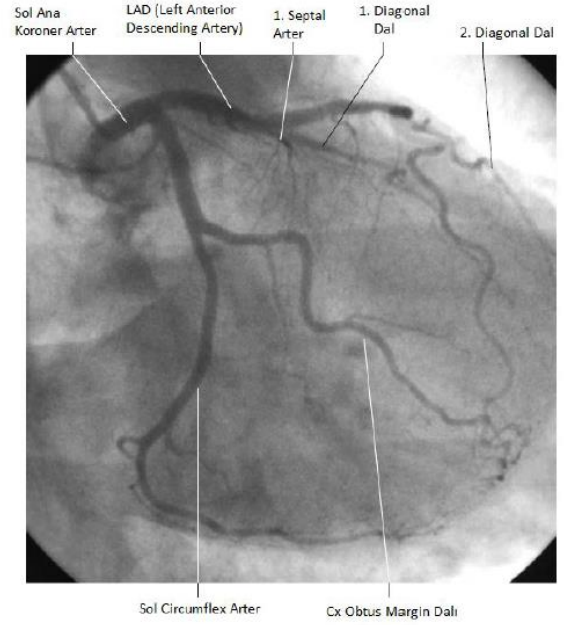
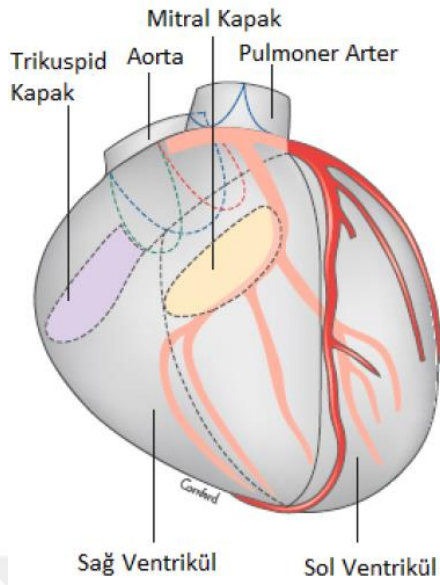
2.3.1. Sol Koroner Arter Anatomisi

Sol koroner arter sol aortik sinüsten doğar ve pulmoner trunkus ve sol aurikula arasından sternocostal yüze önden seyrederek. Ana koroner 10 mm kadar tipik olarak kısadır ve sol ön inen arter dalı (LAD) ve sirkumfleks (LCX) dalına ayrılır. LAD tipik olarak daha güçlü olandır ve ön interventriküler oluk boyunca kalbin apeksine kadar gider. LCX ise diyafragmatik yüzde sol koroner oluğu takip eder. Hastaların üçte bir kadarında LAD ve LCX arasında sol ventrikül anterolateralini sulayan ara dallar vardır.

Sol koroner arter; sol atrium, interventriküler septumun 2/3 ünü de içeren sol ventrikül duvarını ve sağ ventrikülün ön duvarının küçük bir bölümünü sular. Koroner arterlerde çok sayıda normal varyasyon vardır. Mesela, LCX RCA'dan veya RCA, sol koroner arterin bir bölümünden doğabilir. Eğer koroner segment aorta ve pulmoner arter arasında seyrederse ve bu damarlarda yayılmış basınç dalgaları tarafından sıkışır, bu vakada olduğu gibi atipik seyir miyokard perfüzyonundan ödün verir ve bu tip anomaliler klinik açıdan anlamlı olabilir.



Şekil 2.3. LAD anatomisi ¹⁵

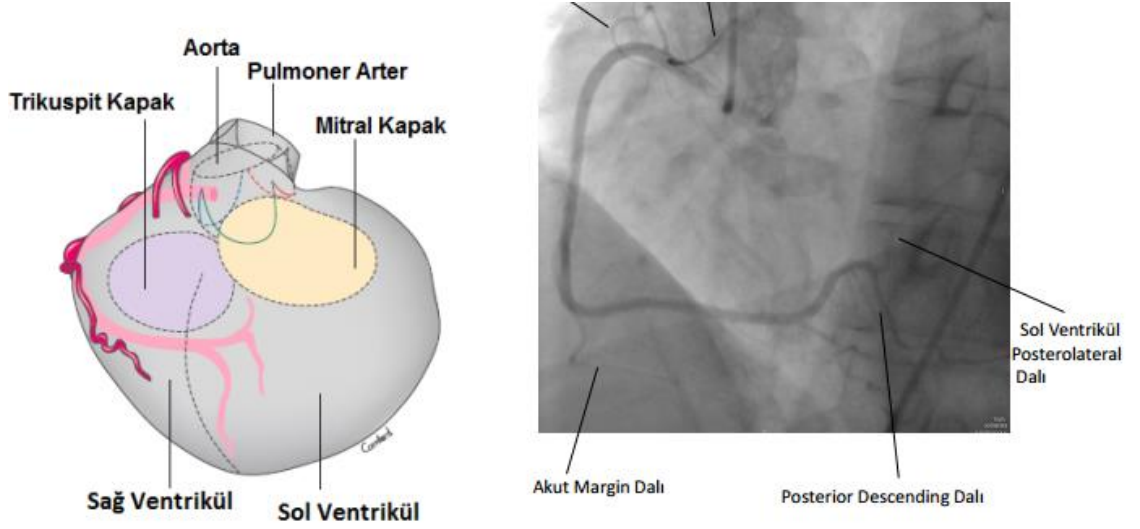


Şekil 2.4. LCX anatomisi ¹⁵

2.3.2. Sağ Koroner Arter Anatomisi

Sağ koroner arter (RCA) sağ aortik sinüsten doğar ve atriyoventriküler olukta posterior interventriküler sinüse doğru sağ aurikula altında ilerler. Kalbin diyafragmatik yüzüne yayılan posterior interventriküler dal olarak devam eder. RCA dan doğan ilk dallar konal dal ve sinüs nod arteridir. Dengeli koroner dağılım gösteren bireylerde, RCA sağ atriyum, sağ ventrikül, sol ventrikülün bir kısmı ve sinüs düğümünü besler.

Koroner arter baskınlığı posterior inen arteri (PDA) ve posterolateral arteri besleyen arter tarafından belirlenir.^{16, 17} RCA bu iki atardamarı beslerse, dolaşım "sağ baskın" olarak sınıflandırılabilir. Bireylerin %85 inde bu şekildedir. LCX bu damarları beslerse "sol baskın" adını alır ve bu bireylerin %7-8 inde ortaya çıkar. RCA, PDA yı besler; sirkumfleks arterde posterolateral arteri beslerse dolaşım "eşbaskın" olarak bilinir ve görülme oranı %7-8dir.



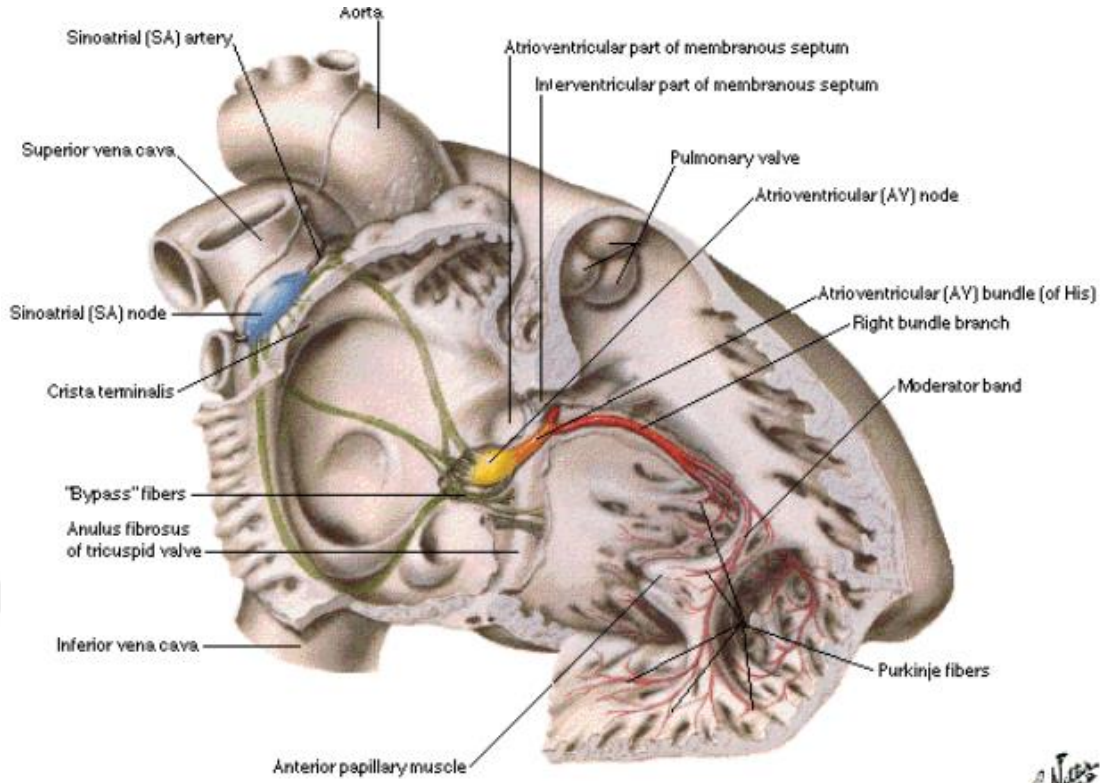
Şekil 2.5. RCA anatomisi ¹⁵

2.3.3. İleti Sistemi Anatomisi

Kalbin ileti sistemi, uyarıları başlatmak ve hızlıca kalbe iletmek için özelleşmiş kalp kası hücreleri ve ileti liflerinden oluşur. Kardiyak boşlukların kasılmalarını koordine eder ve normal kardiyak siklusu başlatırlar.

2.3.3.1. Sinoatriyal Nod İletisi

Sinoatriyal nod (SAN), epikardiyal yüzeye 1 mm'den daha yakın, sağda ise sağ atriyal sulkus terminalinde, superior vena kava ve sağ atriyumun anteromedial yönünün birleşiminde bulunur. Sinüs nodunu besleyen arter, popülasyonun % 55-60'ında sağ koroner arterden veya % 40-45'inde sol sirkumfleks arterden dallanır.¹⁸ SAN postgangliyonik adrenerjik ve kolinerjik sinir terminalleriyle innerve edilir. SAN hemen yanındaki atriyal dokudan 3 kattan çok daha fazla beta-adrenerjik ve muskarinik kolinerjik reseptör yoğunluğu içerir.¹⁶



Şekil 2.6. SAN anatomik yerleşimi

2.3.3.2. Atrioventriküler Nodal İleti

Atrioventriküler nod (AVN), sağ atrium endokardının hemen altında, koroner sinüs ostiyumunun önünde ve triküspid kapağın septal yaprakçıklarının insersiyosunun hemen üstünde yüzeysel bir yapıdır. %85-90 oranında sağ koroner arterden beslenir. Geriye kalan %10-15 lik kısım ise sol sirkümfleks arter tarafından desteklenir. AVN otomatik impulse çıkarabilir. Asıl görevi ise atrial ve ventriküler kontraksiyonları kordine etmek suretiyle atrial uyarıların ventriküllere geçişini düzenlemektir.¹⁶⁻¹⁹

2.3.3.3. His demeti

His demeti AVN distali ile bağlantılıdır. Membranoz septuma penetre olmak için anulus fibrozis içinde ilerler. Anterior ve posterior desendan koroner arterlerden gelen dallar, üst musküler interventriküler septumu besler; bu da, iskemi yaygın

olmadığı sürece, bu bölgedeki iletim sistemini iskemi hasarına karşı daha dirençli hale getirir.¹⁹

2.4. Tanım

AKS tanımı, miyokardial iskemi şüphesi olan hastalar için kullanılır. Üç tipi vardır: STEME, NSTEME ve unstabil anjina. İlk ikisi miyosit hasarının göstergesi olan biyobelirteçlerde yükselme ve/veya düşüşle karakterizedir.

F8 antihemofilik faktör olarak bilinir. İntrinsik pıhtılaşma kaskadının önemli bir faktörüdür. Normal hemostaz için, en az % 25 F8 aktivitesi gerekir. Karaciğerin endotel hücreleri, biyosentezin başlıca yeridir²⁰. F8, von Willebrand faktörü (VWF) ile non-kovalent kompleks oluşturarak dolaşır. VWF, F8 için bir taşıyıcı olarak çalışan karmaşık bir glikoproteindir. VWF ile bağlı olduğunda, F8'in yarı ömrü 8-12 saattir. Yarı ömrü VWF ile kompleks oluşturmadığında kısalmır. VWF eksikliği olan birçok hastada, düşük F8 seviyesi bulunmuştur²¹.

Faktör ölçümleri genellikle PT veya PTT'ye dayalı (otomatik pıhtılaşma testleri) olmasına rağmen, F8 için immünojenik faktör veya kromojenik analizler de mevcuttur. Argatroban, heparin ve hirudin faktör düzeylerini etkileyebilir. Sonuçlar beklenmeyen düzeyde ise önerilen, test plazmasının 3 değişik seyreltisiyle testi tekrarlamaktır. Elde edilen potens tahmini, ortalamalardan % 10-15'den fazla fark göstermemelidir. Bu aralıktan daha fazla saparsa, test geçerli değildir ve ileri araştırmalar yapılmalıdır.²²

Enflamatuvar durumlarda, oral kontraseptif kullanımında ve gebeliğin son trimesterinde F8 düzeyleri yükselir. Hemofili A, dissemine intravasküler koagülasyon, von Willebrand hastalığında F8 düzeyleri düşer.²³

2.5. Epidemiyoloji

KAH gelişmiş ülkelerde ölüm ve sakatlığın başlıca nedenidir. Her ne kadar dünya çapında KAH ölüm hızları son dört dekada azalmış olsa da, 35 yaş

üzerindeki bireylerin ölümlerinin yaklaşık üçte birinden fazlasında sorumlu tutulmaktadır.²⁴⁻²⁶

Amerikan Kalp Derneği'nin 2010 Kalp Hastalığı ve İnme İstatistikleri güncellemesinde, ABD'deki 17.6 milyon kişinin koroner kalp hastalıklarına (KKH) sahip olduğunu ve bunun 8.5 milyon kadarını ME vakalarından oluştuğunu bildirmiştir.²⁴ Bildirilen prevalans hem kadınlar hem de erkekler için yaşla birlikte artmaktadır. 1990 yılından bu yana KKH ölümlerinin mutlak sayıları önemli oranda artmış olsa da, yaş standartlı ölüm oranı, aynı dönemde, yaş demografik değişkenlerinin ve dünya çapındaki ölüm nedenlerinin değişmesi nedeniyle yüzde 22 oranında azalmıştır.

Kırk yaşındaki kişiler için, yaşam boyu KKH riski erkeklerde yüzde 49, kadınlarda yüzde 32'dir. 70 yaşına gelenler için, yaşam boyu risk erkeklerde yüzde 35, kadınlarda yüzde 24'tür. Tüm koroner olaylar için, insidans yaşla birlikte hızla yükselirken, kadınlar erkeklerin 10 yıl gerisinde kalır. ME ve ani ölüm gibi koroner hastalığın daha ciddi tabloları için, kadınlar yine erkeklerin 20 yıl gerisindedir. İlerleyen yaşla birlikte giderek cinsiyete göre insidans farkı azalmaktadır.²⁴

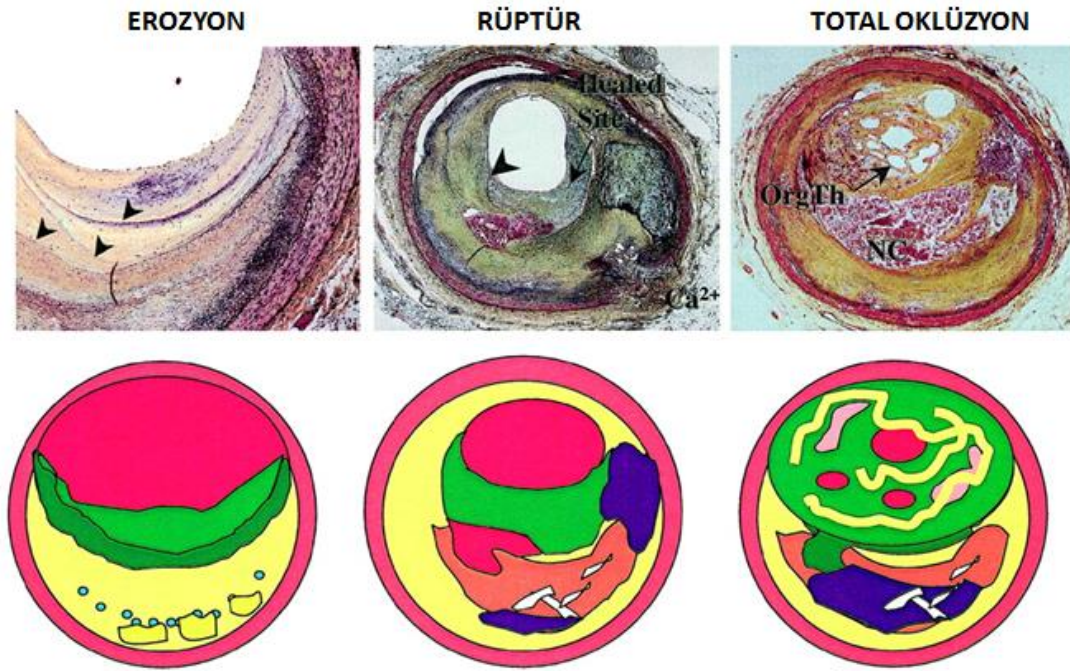
Premenopozal kadınlarda, ME ve ani ölüm gibi koroner hastalığın ciddi bulguları nispeten nadirdir. Menopozla birlikte, koroner hastalığın insidansı ve ciddiyeti aniden yükselir. Menopoza giren kadınlar premenopozal olarak kalan aynı yaştaki kadınlardan üç kat daha fazla görülür.²⁷

65 yaşın altındaki tüm erkeklerde koroner olayların yıllık insidansı (1000'de 12 kişi), diğer tüm aterosklerotik kardiyovasküler olayların oranına eşittir (1000'de 7 kişi).²⁸

STEME ile karşılaştırılacak olursa NSTEME de rölatif bir artış mevcuttur. Bu orandaki değişikliğin sebebi STEME sayısında düşüş olmasına karşılık NSTEME sayısının değişmemesi veya artış olması ile ilişkilidir.²⁹⁻³¹

2.6. Patofizyoloji

Koroner plak üç farklı morfolojiyi içeren akut trombozdan sorumludur: rüptür, erozyon ve kalsifiye nodüller. Akut STEME’de otopsi, olguların yaklaşık% 75’inin plak rüptürüne bağlı olduğunu ve kalan% 25’lik kısmın plak erozyonuna atfedildiği ortaya konmuştur.³² Bu bulgu, yüksek çözünürlüklü görüntüleme modalitesi optik koherens tomografi (OCT) kullanan klinik çalışmalarla doğrulanmıştır.³³ OCT kullanan NSTEME ‘de vakaların % 47’sinde plak rüptürü olduğu bildirilmiştir.³⁴ İntravasküler ultrason kullanılarak yapılan çalışmalar STEME li hastalarda, NSTEME olanlara göre plak rüptürü sıklığı daha sık bildirilmiştir. (%46ya karşı %29).³⁵ Bir OCT çalışmasında, NSTEME / kararsız anjinadaki plak rüptürünün görülme sıklığı% 47, STEME’de ise% 70 olarak bildirilmiştir.³⁴



Şekil 2.7. Koroner Arter Lezyonları³⁶

2.7. Risk Faktörleri

KVH risk faktörlerinin yaygınlığını kesin olarak tahmin etmek zordur. Tanımlanan risk faktörlerinin yaygınlığı artan farkındalık ve diyet ve yaşam biçimindeki değişikliklerle birlikte zamanla değişime uğramıştır. Genel

popülasyondaki bazı bireyler kardiyovasküler hastalık(KVH) açısından bir veya daha fazla risk faktörüne sahiptir. KVH'nın %90 dan fazlası en az bir faktör taşıyan bireylerde ortaya çıkmaktadır. Modifiye edilebilir risk faktörlerinin (hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, obezite ve sigara) kardiyovasküler mortalitenin yarısından fazlasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Diğer bir deyişle majör risk faktörlerinin yokluğunda daha düşük KVH riski söz konusudur.³⁷⁻

40

2.7.1. Dislipidemi

Lipid anormallikleri; sigara, endotel disfonksiyonu, inflamatuvar ve immünolojik faktörler, plak rüptürü içeren birçok faktör ile birlikte ateroskleroz patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır.⁴¹⁻⁴⁸ Ateroskleroz hemen hemen tüm koroner kalp hastalıklarından (KKH) sorumludur. Bu sinsi süreç, ergenlik çağında ilk kez görülen yağ çizgileri ile başlar. Bu lezyonlar yetişkinlik döneminde plak haline gelir. Orta yaş ve sonraki yaşamda trombotik tıkanmalar ve koroner olaylarla sonuçlanır.

2.7.2. Yaş ve Cinsiyet

KVH için tarama yapılan 40 yaş ve üzeri 3.6 milyondan fazla kişiden oluşan bir kohortta, herhangi bir vasküler hastalığın prevalansı her on yıllık yaşamda belirgin şekilde artmıştır.

- 40- 50 yaş için %2
- 51-60 yaş grubu için %3,5
- 61-70 yaş grubu için %7,1
- 71-80 yaş grubu için %13
- 81-90 yaş grubu için %22.3

91-100 yaş grubu için %32,5 olarak bulunmuştur.⁴⁹

Kardiyovasküler risk faktörleri her yaştaki cinsiyette her yaşta KVVH'yi artırır, ancak rölatif olarak önemi değişmektedir. Diyabet ve düşük yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol / total kolesterol oranı kadınlarda daha fazla etki oluşturmaktadır.^{50, 51} Miyokard enfarktüsü insidansı, hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla günde en az 20 sigara içen kadınlarda altı kat, erkeklerde üç kat artmıştır.^{52, 53} Sistolik kan basıncı ve izole sistolik hipertansiyon her yaştaki ve her iki cinsiyette önemli KVVH risk faktörleridir.⁵⁴ 50 yaşın altındaki hastalarda diyastolik kan basıncı KVVH riskinin en güçlü belirleyicisidir; 50-59 yaşlarında, üç kan basıncı endeksinin (sistolik, diastolik, nabız basıncı) hepsi KKH riskiyle karşılaştırılabilir tahminlerde bulunurken, ≥ 60 yaşlarında ise nabız basıncı en güçlü belirteçtir.⁵⁵ Dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı ve artmış fibrinojen gibi bazı risk faktörleri ilerleyen yaşla birlikte azalmış bir etkiye sahiptir.^{56, 57}

2.7.3. Aile Öyküsü

Aile öyküsü, erken KVVH için özellikle aile öyküsü olan genç bireylerde bağımsız bir risk faktörüdür. Birinci dereceden akrabalıkta (anne-baba, kardeş), aterosklerotik KVVH veya KVVH dan ölüm geliştiğine dair ortak bir görüş vardır.⁵⁸⁻⁶⁴

2.7.4. Hipertansiyon

Hipertansiyon, iyi tanımlanmış KVVH dan ölümü de içeren kötü sonuçları olan bir risk faktörüdür. Vizitten vizite kan basıncındaki büyük değişiklikler KVVH için daha büyük risk oluşturmaktadır ve ölümle ilişkilidir.⁶⁵⁻⁶⁷

2.7.5. Diyabet

İnsülin rezistansı, hiperinsülinemi ve artmış kan glukoz düzeyleri aterosklerotik kalp hastalıklarıyla ilişkilidir.⁶⁸⁻⁷⁵ Diyabetin bir risk faktörü olarak önemine ek olarak diyabetik hastalar, hipertansiyon, obezite, HDL-kolesterol oranının artması, hipertrigliseridemi ve artmış plazma fibrinojeni gibi nondiyabetiklerden daha fazla atherojenik risk faktörü yüküne sahiptir. Diyabet hastalarında KKH riski, bu risk faktörlerinin yoğunluğuna göre değişir. Diyabetik

hastaların diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, çok damar hastalığının görülme oranı (% 66'ya karşı % 46) ve hastalıklı damarların da sayısının fazla olduğu görülmüştür.⁷⁶

2.7.6. Kronik Böbrek Yetmezliği

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış KKH riski iyi tanımlanmıştır, ancak şu anda hafif-orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğunun da KKH riskinde önemli bir artış ile ilişkili olduğuna dair açık kanıtlar bulunmaktadır.⁷⁷

2.7.7. Yaşam Tarzı

Çeşitli yaşam tarzı faktörleri kardiyovasküler hastalık riskini etkiler:

Sigara: Sigara içimi KKH için önemli ve geri dönüşümlü bir risk faktörüdür. Hiç sigara içmeyenlere göre ME insidansı, günde en az 20 sigara içen kadınlarda altı kat, erkeklerde üç kat artmıştır.^{52, 53} Mİ riski hem erkeklerde hem de kadınlarda tütün tüketimiyle orantılıdır ve inhalerlerde sigara içilmezle kıyasla daha yüksektir.⁵³ INTERHEART çalışmasında, sigaranın ilk ME hastalığına neden olabilecek riskinin % 36'sından sorumlu olduğu bildirilmiştir.⁴⁰ Sigara içimi, serum lipidleri ve insülin direnci üzerine olumsuz bir etki ile ilişkilidir. Buna ek olarak, sigara dumanındaki serbest radikaller lipidlere zarar verir ve proaterojenik oksitlenmiş parçacıkların, özellikle oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün oluşumuyla sonuçlanır.⁷⁸⁻⁸³ Sigara, sempatik sinir sistemini harekete geçirerek kalp atış hızı ve kan basıncında bir artışa ve kutanöz ve belki de koroner vazokonstriksiyona neden olur.⁸⁴⁻⁸⁷ Sigara, artmış enflamasyon (C-reaktif proteine göre ölçülür) ile ilişkilidir ve doku plazminojen aktivatörünün endotelden salınımının inhibisyonu, kan fibrinojen konsantrasyonunda yükselme, artan trombosit aktivitesi, doku faktörünün artmış ekspresyonu yoluyla protrombotik durumu güçlendirir.^{86, 88-93} Sigara, epikardiyal koroner arterlerin ve daha büyük arteryollerin lümenini daraltmanın yanı sıra, çeşitli biyokimyasal, fizyolojik ve metabolik faktörler yoluyla mikrovasküler daralmaya neden olur.⁹⁴ Akut miyokard infarktüsü sonrasında sigarayı

bırakan hastalar arasında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.⁹⁵

Diyet: Yüksek glisemik indeksi veya glisemik yükü olan diyetler KKH riskine katkıda bulunabilir.⁹⁶ Kırmızı et ve yüksek yağlı süt ürünlerinin fazlaca alınması daha yüksek KVH riskiyle ilişkilidir.⁹⁷ 650.000'den fazla katılımcıyla ilgili 76 çalışmanın 2014 meta-analizinde diyet tipi yağlar (yani doymuş, tekli doymamış veya çoklu doymamış) türleri ile KKH riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.⁹⁸ Meyve ve sebze tüketiminin KKH riski ile ters orantılı olduğunu gösteren artan kanıtlar vardır.^{40, 99-105} Hem kafeinli hem de kafeinsiz kahve tüketiminin, KVH gelişiminde nötr bir etkisi olduğu görülmektedir.¹⁰⁶ Lif ve sebzelerden yüksek bir diyetin biyogöstergesi kabul edilen enterolaktonun yüksek serum konsantrasyonları akut koroner olaylar ve KVH mortalitesi riski ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir.^{103, 104}

Egzersiz: Egzersiz, serum HDL kolesterolündeki yükselme, kan basıncında bir azalma, daha az insülin direnci ve kilo kaybı da dahil olmak üzere çeşitli yararlı etkilere sahip olabilir. Yapılan egzersiz miktarına ek olarak, bir koşu bandında egzersiz süresinin ve maksimum oksijen alımının belirlediği kardiyovasküler kapasite (fiziksel aktivitenin bir ölçüsü), koroner kalp hastalığı riskinde ve genel kardiyovasküler mortalitede bir azalma ile de ilişkilidir. Orta derecede bile egzersiz koroner kalp hastalığına ve tüm nedenlere bağlı mortaliteye karşı koruyucu bir etkiye sahiptir.^{40, 107-116}

Alkol alımı: Düzenli alkol kullanımı, tüm kıtalarda 52 ülkedeki hastaları içeren dünya çapında INTERHEART çalışmasında miyokard enfarktüsü insidansında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Miyokard enfarktüsünü önlemek için orta düzeyde alkol kullanımının teşvik edilmesi, birçok nüfusa, kültürel veya dini nedenlerle kabul edilemez ve ağır içenlerin oranını artırabilir. böylece inmeler, bazı kanserler, siroz ve karaciğer hasarı gibi diğer hastalıkların riskini de artırabilir.⁴⁰

Obezite: Obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol ve düşük adiponektin düzeyleri de dahil

olmak üzere ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler mortalite için bir dizi risk faktörü ile ilişkilidir. Obezite, uzun süredir koroner arter hastalığı için artmış bir risk ile ilişkilendirilmiştir. Vücut ağırlığının KAH üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların bir meta-analizi, vücut kütle indeksindeki her beş birim artış için KAH da yüzde 29'luk bir artış olduğunu göstermiştir.¹¹⁷

2.7.8. İnflamatuvar Belirteçler

C-reaktif protein: CRP'nin plazma konsantrasyonu ile değerlendirilen kişinin başlangıçtaki inflamasyon seviyesi, ilk miyokard enfarktüsü, iskemik inme veya periferik arter hastalığının uzun vadeli riskini öngörür.¹¹⁸⁻¹²⁰ Ayrıca yüksek CRP'nin; plak hassasiyeti ve koroner hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu hipotezle uyumlu olarak, ST segment yükselmesi olmayan ACS'li hastalar arasında serum CRP düzeyleri karmaşık anjiyografik stenozların sayısı ile korele olmasına rağmen pürüzsüz lezyonlarla ilişkilendirilmediği gözlemi ile tutarlıdır.¹²¹

İnterlökin-6: İki büyük meta-analiz, IL-6 ve IL-6R'nin inflamasyon ve ilişkili KKH riskinde önemli rol oynadığını doğrulamıştır.^{122, 123}

Myeloperoksidaz: Akut inflamasyon sırasında salgılanan ve lipoproteinlerin oksidasyonunu arttıran lökosit enzim mieloperoksidazın daha yüksek seviyeleri, koroner hastalığın varlığı ile ilişkilidir ve göğüs ağrısı olan hastalarda akut koroner sendrom varlığını öngörebilir.¹²⁴⁻¹²⁷

2.7.9. Mediastinal Radyasyon

Çoğunlukla hodgkin Lenfoma için mediastinal radyoterapi alan hastalarda karşımıza çıkar, sol taraflı meme kanseri tedavisi süresince de fazlaca radyasyona maruz kalınır. Radyasyonu takiben gelişen KAH, sol ve sağ ana koroner arterlerin ostiumlarını etkileme eğilimindedir. Buralarda arteriyel daralmaya yol açar. Anjina veya muhtemelen revaskülarizasyon gerektiren akut miyokard enfarktüsü olarak kendini gösterebilir.^{128, 129}

2.7.10. Mikroalbuminüri

Albuminürinin orta derecede artması kardiyovasküler hastalık ile nasıl ilişkili olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Diyabetik olmayan hastalarda orta derecede artmış albuminüri, böbrekten vasküleritenin, özellikle endotelin normal bir şekilde işlev görmediğinin bir sinyali olarak görülüyor. Albuminüri orta derecede artmış hastalarda koroner endotel disfonksiyonunun derecesi daha fazla gibi gözükmetedir.¹³⁰

2.8. Klinik Özellikler

Hastanın göğüs rahatsızlığının ve ilişkili semptomların belirli özellikleri AKS olasılığını artırır. Miyokard iskemisi olan hastaların çoğunda primer klinik bulgu olarak klasik anjina pectoris görülür. Klasik anjina pectorisleri, göğsün ortasında veya solunda egzersizle artan ve dinlenme ile rahatlayan bir basınç, ağırlık, daralma veya sıkışma olarak tanımlanır. Genellikle keskin veya künt ağrı, sızı, iğnelenme anjina pectoris tanımlamasında kullanılmaz.

Anjina: İskemik ağrı, non-kardiyak ağrıdan ayırt edici özelliklere sahiptir. Miyokard enfarktüsünün (ME) rölatif olarak en yüksek riski ile ilişkili semptomlar, özellikle her iki kola yayılım olduğunda ve terleme ile ilişkili ağrı, bulantı ve kusma ile bir üst ekstremitayı kapsar.^{131, 132} İskemik ağrı tipik olarak kademelidir, rahatsızlığın yoğunluğu artıp azalabilir. Genellikle kalbin oksijen artıran egzersiz gibi aktiviteyle provoke olur. Solunumla ve pozisyonla değişmez. Nitrogliserine cevap verebilir veya vermeyebilir; iyileşme varsa bu geçici olabilir. Nitrogliserin, antiasit gibi terapotik yaklaşımların uygulanması ile ağrının rahatlaması iskemik göğüs ağrısını iskemik olmayandan net bir şekilde ayırdedemez.^{133, 134} İskemik ağrı sıklıkla ağrıdan ziyade rahatsızlık şeklindedir ve hasta tariflemekte zorlanır. Hastalar sıkışma, daralma, basınç, ezilme, mide yanması, göğüste dolgunluk, göğsün ortasında yumruk, göğsün üstüne fil oturmuş hissi, çok sıkın sütyen veya diş ağrısı gibi bir çok terim kullanabilirler. Genellikle keskin, kısa süreli, bıçak gibi ve iğnelenme gibi tanımlanmaz.¹³² Ağrı şiddetinde artışın akut ME olasılığı artışı ile korele olduğu görülmemektedir.¹³⁵

İskemik ağrı genellikle üst karın (epigastrium), omuzlar, kollar (üst ve önkol), bilek, parmak, boyun ve boğaz, alt çene ve dişler (üst çene dahil değil) de dahil olmak üzere vücudun diğer bölgelerine yayılır ve seyrek olarak interskapular alana da yayılabilir.^{131, 132, 136, 137} İskemik ağrı belirli bir noktada hissedilmemekle birlikte, lokalize edilmesi zor olabilen dağınık bir rahatsızlıktır. Tek bir parmakla göstermekten ziyade hasta sıklıkla göğsün tamamını belirli bir bölgeye lokalize etmek yerine gösterir. Akut koroner sendromlu hastalarda istirahatte göğüs ağrısı olabilir ve süre değişken olabilir ancak genellikle 30 dakikadan uzun sürer. Klasik anjina ağrısı 20 dakikadan uzun sürerse AKS'ye işaret eder. İskemik ağrı genellikle diğer semptomlarla ilişkilidir. En yaygın olanı, nefes darlığı olup, iskeminin neden olduğu diyastolik işlev bozukluğundan kaynaklanan hafif pulmoner konjesyonu yansıtabilir. Diğer belirtiler, gerginlik, bulantı, hazımsızlık, kusma, terleme, baş dönmesi, yorgunluk içerebilir. AKS li bazı hastalar göğüs ağrısı yerine atipik semptomlar gösterirler. Ulusal Miyokard Enfarktüsü Kayıt Defteri II'den 430.000'den fazla akut ME hastası olan bir derlemede, hastaneye başvuruda üçte birinin göğüs ağrısı yoktu.¹³⁸ Bu hastalar genellikle tek başına nefes darlığı, halsizlik, bulantı ve / veya kusma, çarpıntı, senkop veya kardiyak arrest gibi semptomlarla kendini gösterir. Yaşlı, diyabetik ve kadın olma ihtimalleri daha yüksektir.^{132, 138-140}

2.9. Fizik Muayene

İskemi miyokard işlevinde bozulma oluşturabilir, bu da fizik muayenede aşağıdaki bulguları verebilir. Bu bulgular iskemi çözülürse ortadan kaybolur. Bazı hastalarda ise bu özelliklerden hiçbiri bulunmayabilir.¹⁴¹

Artmış kalp hızı: İskemi, hasta beta bloker veya kalsiyum kanal blokerleri alsa bile kalp atış hızını artırabilir. Nabızdaki artış, iskemiye yanıt olarak refleks sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile indüklenir.

Yüksek kan basıncı: İskemi sıklıkla hipertansif bir kan basıncına neden olur. Kan basıncındaki yükselme hem iskemiye yanıt olarak sempatik aktivasyon hem de sol ön inen koroner arter kemoreseptörün uyarılması ile indüklenir. Bu kemoreseptör,

çoğunlukla angina ile bağlantılı olarak ortaya çıkan trombosit agregasyonu sonucunda salgılanan serotonin tarafından uyarılır.

Yeni kalp sesleri: İskemi kaynaklı miyokardiyal işlev bozukluğu, normal kalp seslerinde değişikliğe neden olabilir. İkinci kalp sesi, sol ventrikül miyokardının gecikmiş gevşemesi ve aort kapağının gecikmeli kapanması nedeniyle paradoksal olarak bölünebilir. Üçüncü veya dördüncü kalp sesi de olabilir.

Yeni / değişen üfürüm: Bozulmuş miyokard fonksiyonu, yeni bir mitral yetersizlik üfürümüyle sonuçlanabilir. Papiller kas disfonksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar.

Prekordiyal pulsasyon: Göğüs duvarının palpasyonu geçici sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili anormal pulsasyonları gösterebilir. Özellikle sol ventrikülün tepesinde veya anterior aksiller çizgide (sol ventrikül duvarının yeri) diskinezi alanı gelişebilir. Bu da LAD hastalığını gösterir. Anterior aksiller çizgide sol ön göğüs duvarının palpasyonu, sistolde anormal bir vuruyu gösterebilir; bu, diskinetik kontraksiyon veya anevrizma alanını yansıtır. Geçici sağ ventrikül disfonksiyonu, geçici sağ ventriküler dilatasyon veya sternal pulsasyona neden olabilir.

2.10. Tanı

2012 de yayınlanan ME'nin Üçüncü Evrensel Tanımına göre aşağıdaki kriterlerden herhangi biri myokardiyal enfarkt tanısını karşılar:³

1. Kardiyak biyobelirteç değerlerinde yükselme ve/veya düşmenin saptanması (tercihen 99 persentilin üst referans limitinin üzerinde bir Troponin değeri) ile aşağıdakilerden en az biri;

- İskemi semptomları
- EKG de patolojik Q dalgası gelişmesi
- Yeni veya yeni olduğu öngörülen önemli ST segmenti-T dalgası (ST-T) değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu (LBBB)

- Anjiyografi veya otopsiyle intrakoroner trombozun tanımlanması
 - Canlı miyokardda yeni bir kayıp veya bölgesel duvar hareketinde yeni bir anormallik olduğunun kanıtlanması
2. Kardiyak biyobelirteçler ölçülemeyen ya da biyobelirteç düzeyleri yükselmeden gerçekleşen, miyokard iskemisini düşündüren semptomlar ve yeni EKG değişikliği veya LBBB ile birlikte kardiyak ölüm
 3. Peruktan koroner girişim (PKG) ile ilişkili ME, normal kardiyak troponin (kTn) bazal değerlerine sahip hastalarda biyobelirteç düzeylerinde 5 kattan fazla artış olması; bazal değerleri yüksek olup stabil veya düşme eğilimindeyse değerin %20 artması olarak tanımlanır. İlaveten, ME destekleyici semptomlar, yeni iskemik EKG değişiklikleri veya yeni LBBB, anjiyografik olarak majör koroner arter açıklığının kaybı veya embolizasyon, canlı miyokard kaybının veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntülenmesi gerekmektedir.
 4. Stent trombozuyla ilişkili ME, miyokard iskemisi varlığında anjiyografiyle veya otopsiyle saptanır. Biyomarker düzeylerinde artış / azalış söz konusudur.
 5. Koroner arter bypass greftleme (KABG) ilişkili ME, normal bazal kTn değerlerine sahip hastalarda 10 kattan fazla artış olarak tanımlanır. Ek olarak yeni patolojik Q dalgası veya LBBB, anjiyografide yeni greft veya doğal koroner arter tıkanıklığının görülmesi, canlı miyokard kaybı veya yeni duvar hareket bozukluğunun gösterilmesi gerekir.

EKG, AKS şüpheli hastaların tanısının başlangıcında olmazsa olmazdır. Enfarktla ilişkili arteri tanımlamamızı sağlar. Aynı zamanda ME şüpheli hastanın aşağıdaki hangi gruba dahil edeceğimizi belirlememize yardımcı olur:

- STEME (veya LBBB)
- NSTEME veya Unstabil anjina
- Tanı koydurmeyen EKG

STEME, EKG de tipik özelliklerle tanınır. Çok sık görülmesine de en erken EKG bulgusu lokalize hiperkalemiyi gösteren T sivrilidir. Sonrasında etkilenen miyokard ile uyumlu derivasyonlarda ST segment elevasyonu ortaya çıkar. Takip eden değişiklikler başlangıçta J noktası elevasyonuna ilaveten ST segmentinin konkav şeklini almasıdır. Zamanla ST segment elevasyonu daha belirginleşir ve T dalgasından ayrılamaz duruma gelir. STEME için Amerikan Kalp Derneği(AKD), Avrupa Kalp Topluluğu(AKT), Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün EKG kriterleri;

- Ardışık iki derivasyonda J noktasında ST segment elevasyonu: V2-V3 dışındaki tüm derivasyonlarda >0.1 mV elevasyon
- V2-V3 derivasyonlarında 40 yaş ve üstü erkeklerde ≥ 0.2 mV, 40 yaş altı erkeklerde ≥ 0.25 mV, kadınlarda ≥ 0.15 mV elevasyon olarak tanımlanmıştır.^{142, 143}

ST segmenti dereceli olarak izoelektrik hatta geri döner, R dalgası belirgin azalır ve Q dalgası derinleşir. T dalgası ters döner. Bu değişiklikler ME den sonra ilk iki hafta içinde ortaya çıkar.

EKG de görülen Q dalgası, QRS kompleksinde ilk negatif sapmadır. ME de karakteristiktir ancak enfarkt olmayan durumlarda görülebileceği de bilinmelidir. Koroner tıkanıklığın ardından Q dalgası gelişip gelişmeyeceği; enfarktın boyutu, tıkanıklık süresince miyokard canlılığını sürdüren kollateral damarların yaygınlığı ve tıkanıklık süresi ile ilişkilidir. Transmural enfarktlar Q dalgası olmaksızın ortaya çıkabiliyorken, subendokardiyal enfarktlar genellikle Q dalgasıyla birliktelik gösterebilir.¹⁷

Tablo 2.1. ST Segment Elevasyon Nedenleri

Miyokard iskemisi veya enfarktı
Enfarkt olmaksızın, transmural iskemi (prinzmetal anjina veya akut takotsubo sendromu)
Akut miyokard enfarktüsü
ME sonrası ventriküler anevrizma
Akut perikardit
Anormal erken repolarizasyon sendromları
Normal varyant benign erken repolarizasyon
Sol ventrikül hipertrofisi veya sol dal bloğu
Diğerleri
Myokardit
Masif pulmoner emboli
Brugada tip görünüm
Miyokardial tümör
Miyokard travması
Hiperkalemi (sadece V1 ve V2 derivasyonları)
Hipotermi (j dalgası/ Osborne dalgası)
Hiperkalsemi (nadir)
Post-DC kardiyoversiyon (nadir)

Yeni ve muhtemel yeni LBBB ile gerçek posterior ME de STEME olarak düşünülmelidir. Lokalizasyonuna göre ME lerin klinik önemi ve potansiyel komplikasyonları değişebilmektedir. NSTEME, ST segment elevasyonu veya Q dalgası olmaksızın T dalga inversiyonu ve ST depresyonu olmasıyla ortaya çıkar. Tüm derivasyonlarda ortaya çıkabileceği gibi iskemik miyokard bölgesiyle ilişkili derivasyonlarda daha çok görülür. AKD/AKT/DSÖ nün NSTEME tanımı aşağıdaki gibidir:

- Ardışık iki derivasyonda yeni horizontal veya eğimli $\geq 0,05$ mV luk ST depresyonu ve/veya

- Ardışık iki derivasyonda belirgin R dalgası ile birlikte ≥ 0.1 mV T dalga inversiyonu
- R/S oranı >1

Unstabil Angina da ise iskemik semptomlar vardır ancak bunu destekleyecek ne troponin yüksekliği ne de EKG bulgusu vardır.

Kardiyak Biyobelirteçler

Kardiyak troponin I ve T, kreatin kinaz (CK) MB izoenzimi sıklıkla kullanılır. Troponin veya CK-MB düzeyindeki yükselme akut ME tanısı için gereklidir. Troponin CK-MB ile karşılaştırıldığında daha iyi sensitivite ve artmış spesifisiteye sahip olması nedeniyle miyokardiyal hasarı için tercih edilen belirteçtir. Bununla birlikte kTn yüksekliği klinik ve EKG ile birlikte değerlendirilmeli, farklı klinik durumlarda yüksekselebileceği unutulmamalıdır.^{2, 144}

2.11. Tedavi

Göğüs rahatsızlığı, nefes darlığı veya diğer destekleyici belirtileri olan hastalarda AKS tanısını göz önünde bulundurulmalı ve kadınlar, yaşlı erişkinler ve diyabetli hastaların "atipik" sunumlara sahip olabileceği unutulmamalıdır. Varıştan itibaren 10 dakika içinde 12 derivasyonlu EKG elde edilmeli; ilk EKG nin tanı koydurmadığı ancak klinik şüphe yüksek olduğu durumlarda her 10-15 dakikada bir tekrarlanmalıdır. AKS ye sekonder kardiyojenik şok, sol kalp yetmezliği veya uzun süreli ventriküler taşiaritmi varlığında acil kardiyoloji konsültasyonu istenmelidir.

İlk müdahaleler

- Havayolu, solunum ve dolaşımı değerlendirilir ve stabillenir
- Kardiyak ve oksijen saturasyon monitörizasyonu sağlanır; SPO2 $> \%90$ olacak şekilde destekleyici oksijen verilir. IV erişim uygulanır.
- Uzun süreli ventriküler aritmi ACLS protokollerine göre hızla tedavi edilir.

- Aort disseksiyonu düşünülüyorsa çiğneme ve yutulması için 325 mg aspirin (nonenterik kaplı) verilir. Oral alım mümkün değilse rektal fitil verilir.
- Anamnez ve fizik muayeneye odaklanarak hemodinami değerlendirilir ve sol kalp yetmezliği bulguları araştırılır; özellikle fibrinolitik tedavi verilecekse nörolojik fonksiyonların düzeyi belirlenir.
- Kalp biyobelirteçleri (tercihen Troponin), elektrolitler, hematokrit / hemoglobin için kan alınır. Antikoagülan ilaç kullanan veya bilinen koagülopati olan hastalar için koagülasyon paneli çalışılır.
- Hastada ısrarcı göğüs rahatsızlığı, hipertansiyon veya kalp yetmezliği bulguları varsa beş dakika aralıklarla tek seferde üç dil altı nitrogliserin tableti (0.4 mg) veya üç doz için her beş dakikada bir birer puff aerosol sprey verilir. Hemodinamde bir bozulma (özellikle sağ ventrikül enfarktüsü), fosfodiesteraz inhibitörü(FDEİ) kullanımının olmadığı durumlarda inatçı semptomlar için iv nitrogliserin eklenir.
- Varsa sol kalp yetmezliği tedavi edilir: Son yükü azaltacak ajanlar (örneğin hipotansiyon ve FDEİ kullanımı yoksa; dilaltı tableti ve/veya 40mcg/dk hızla iv nitrogliserin, cevaba göre titre edilerek), loop diüretik (örn iv furosemid) ve uygun hastalara noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon uygulanır.
- Kalp yetmezliği bulguları, kalp yetmezliği için yüksek risk ve hemodinamde bozulma, bradikardi ve reaktif havayolu hastalığı yoksa beta bloker (oral 25 mg metoprolol) verilir. Hasta hipertansifse iv başlanır. Her 5 dakikada bir 5 mg metoprolol 3 doz olarak tolere edildiğinde uygulanır.
- Miyokard iskemisine bağlı anksiyete veya çekilmez, inatçı göğüs rahatsızlığı için morfin sülfat her 5-15 dakikada 2-4 mg iv yavaş puşe verilir.
- Tercihen statin kullanmayan hastalarda PKG öncesinde olabildiğince erken 80 mg atorvastatin başlanır.

STEME AKUT TEDAVİSİ

- Reperfüzyon yöntemi seçilir: Özellikle fibrinoliz kontrendikasyonu, geç başvuru, kalp yetmezliği veya kardiyojenik şoktaki hastalarda ilk olarak PKG şiddetle tercih edilir. Endikasyonu varsa kardiyak kateterizasyon ekibi aktive edilir. Semptomları 12 saatten uzun süren hastalarda fibrinolitik tedavi uygun değildir, ancak devam eden iskemi veya ölüm riski yüksek olan hastalar için acil PKG akılda tutulabilir.
- PKG ilk tıbbi temastan itibaren 120 dakika içinde yapılamayacaksa, semptomlar 12 saatten kısa sürmüştse ve kontrendikasyon yoksa fibrinoliz ile tedavi edilir.
- Tüm hastalara aspirine ilaveten oral antiplatelet tedavi verilir:
 1. **Fibrinolitik tedavi alan hastalar:** 75 yaş ve altı için 300 mg, 75 yaş üzeri için 75 mg klopidoğrel yükleme dozu verilir.
 2. **Reperfüzyon tedavisi almayan hastalar:** Tikagrelor 180mg yükleme dozu verilir.
 3. **PKG ile tedavi edilen hastalar:** Ticagrelor 180 mg veya prasugrel 60 mg yükleme dozu verilir. Geçirilmiş stroke veya TIA prasugrel için kontrendikasyon oluşturur. Yüksek kanama riski olan hastalar veya prasugrel veya tikagrelor kullanılamayan hastalar için, klopidoğrel 600 mg verilir.
- Tüm hastalara antikoagulan tedavi verilir.
 1. **PKG ile tedavi edilen hastalar:** Potent antiplatelet ajan (tikagrelor veya prasugrel) kullanan hastalarda unfraksiyone heparin (UFH), klopidoğrel alan hastalarda ise bivaluridin tercih edilir.
 - **UFH Dozu:** Başlangıçta maksimum 5000 ünite olacak şekilde 50-70 U/kg IV bolus verilir. Aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) sonuçlarına göre ek heparin verilebilir.
 - **Bivaluridin Dozu:** Başlangıç bolusu 0,75 mg/kg dan yapılır ve 1,75 mg/kg/h ten IV infüzyon açılır.

2. Fibrinoliz ile tedavi edilen hastalar: Yüksek kanama riski taşımayan hastalar için enoksaparin veya yüksek kanama riski taşıyanlar için fondaparinux tercih edilir. Fibrinolitik tedavi sonrası PKG olası veya muhtemel ise UFH kullanımı mantıklıdır.

➤ **Enoksaparin Dozu**

- < 75 yaş hastalar: 30 mg IV bolus yükleme dozu, ardından 1 mg / kg subkütan yoldan her 12 saatte bir yükleme dozu; ilk iki subkütanöz dozda maksimum 100 mg uygulanır. İlk subkutan doz IV bolus ile birlikte uygulanmalıdır.
- 75 ve üzeri yaştaki hastalar: IV yükleme dozu yoktur. 0,75 mg/kg/12saat subkutan yoldan uygulanır; ilk iki doz maksimum 75 mg uygulanır.
- Terapotik enoksaparinin 1 dozu sonrasında PKG alacak hastalar için ilave IV bolus dozu: son enoksaparin dozu 8 ila 12 saat önce verildiyse 0.3 mg / kg; son enoksaparin dozu 8 saat içinde ise ek IV dozu yok; en son enoksaparin dozu 12 saatten fazla ise UFH kullanılır.

- **UFH Dozu:** 60-100 U/kg IV bolus, maksimum 4000 U; devamında 12 U/kg/saat IV infüzyon, maksimum 1000 U/saat uygulanır. Yaklaşık 50 ila 70 saniye arasında bir aPTT hedeflenir.
- **Fondaparinux Dozu:** 2.5 mg IV olarak, bunu takiben 24 saatte 2.5 mg subkutanöz uygulanır. Bu ilaç, kreatinin klirensinde < 30 mL/dakika dan kaçınılmalıdır.

3. Reperfüzyon tedavisi almayan hastalar: Enoksaparin ve UFH kullanılır.

- **Enoksaparin Dozu:** Fibrinoliz ile tedavi edilen hasta grubuyla dozu ve uygulaması aynıdır.
- **UFH Dozu:** Maksimum 5000 U ye kadar 50-70 U/kg dan IV bolus verilir. Yaklaşık 50-70 saniye hedef aPTT elde edinceye kadar 12 U/kg/saat IV infüzyon başlanır.¹⁴⁵

NSTEME VE UNSTABİL ANJİNA AKUT TEDAVİSİ

- Tüm hastalara aspirine ek olarak antiplatelet tedavi verilir.

1. İnvaziv bir yaklaşımla tedavi edilmeyen hastalar: Tikagrelor 180 mg yükleme dozu verilir. Hemodinamik instabilite, dinamik EKG değişiklikleri, tekrarlayan iskemik rahatsızlık gibi yüksek risk altındaki hastalar için glikoprotein 2b/3a inhibitörlerinin (eptifibatit veya tirofiban) tedaviye ekleneceği unutulmamalıdır.

2. İnvaziv bir yaklaşımla tedavi edilen hastalar: Başvuruda tikagrelor 180 mg yükleme dozu verilir. Tanısal koroner anjiyografi sonrasında verilecekse prasugrel 60 mg yükleme dozu alternatif olarak kullanılabilir.

Yetmişbeş yaş ve üstü, 60 kg'dan daha düşük kilolu veya geçmiş inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda tikagrelor veya klopidoğrel, prasugrel tercih edilir. Klopidoğrel 300 ila 600 mg dozunda verilebilir, ancak 600 mg tercih edilir. Daha önce hemorajik inme, devam eden kanama, kanama diyatezi veya klinik olarak anlamlı anemi veya trombositopeni nedeniyle kanama riski yüksek olan hastalar için, klopidoğrel 300-600 mg seçenektir.

İnvaziv bir yaklaşımla tedavi edilen ve bivalirudin alan hastalar için rutin olarak bir GP IIb / IIIa inhibitörü vermemek önerilmekte; heparin ile tedavi edilen ve troponin pozitif olan hastalar için, diagnostik anjiyografiden sonra verilen bir GP IIb / IIIa inhibitörü (abciximab veya eptifibatid) eklemek önerilmektedir. Tekrarlayan iskemik rahatsızlık, dinamik EKG değişiklikleri veya hemodinamik instabilite gibi çok yüksek riskleri olan ve invaziv bir girişim gerektiren hastalar için tanısal anjiyografi öncesinde veya sonrasında bir GP 2b / 3a inhibitörü eklemek düşünülmelidir.

- Tüm hastalara antikoagulan tedavi verilir.

1. Acil kateterizasyona (4 saat içinde) gidecek hastalar veya erken invaziv yöntem (4-48 saat içinde anjiyografi) sağlanan hastalar:

Heparin veya bivaluridin kullanılır. Heparinin acil serviste başlanması ve kateterizasyon ünitesinde bivaluridine geçilmesi tercih edilir.

- **UFH Dozu:** Maksimum 5000 U ye kadar 50-70 U/kg dan IV bolus verilir. Yaklaşık 50-70 saniye hedef aPTT elde edinceye kadar 12 U/kg/h IV infüzyon başlanır.
- **Bivaluridin dozu:** Acil serviste verilecekse, anjiografiden önce 0,1 mg/kg IV bolus ve 0,25 mg/kg/saat infüzyon verilir. PKG uygulandı ise ek olarak 0,5 mg/kg IV bolus verilir ve infüzyon dozu 1,75 mg/kg/saat e çıkarılır.

2. Noninvaziv yaklaşım alan hastalar: Fondaparinuxs veya enoksaparinden biri tercih edilir.

- **Enoksaparin:** Erken invaziv girişim yapılmayacak hastalarda UFH ye alternatiftir. Yükleme dozu gerektirmez. Dozu 1 mg/kg/12saat'tır. Renal yetmezlikte doz ayrı gerektiğinden 1 mg/kg/24saat uygulanır.
- **Fondaparinuxs:** Her 24 saatte 2,5 mg subkutan uygulanır. Renal yetmezlikte kaçınılmalıdır.¹⁴⁶

Diğer önemli durumlar:

- Kokain ilişkili AKS: İhtiyaç duyulursa semptomları yatıştırmak için benzodiazepin (örn, lorazepam 2-4 mg IV, 15 dk arayla) verilir. B-bloker verilmez.
- NSAİİ tedavisi uygulanıyorsa kesilir.
- Hipokalemi, hipomagnesemi gibi elektrolit bozuklukları varsa düzeltilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Ortamı

Atatürk Üniversitesi Hastanesi, 767 000 yerleşik Erzurum nüfusuna ve çevredeki yaklaşık 11 ilin sağlık hizmetleri ile birlikte tıp öğrencisi ve uzmanlık eğitimlerini yürütmektedir. Hastane acil servisine yıllık 161593 hasta başvurusu olmakta, bunların yaklaşık 4187 tanesi göğüs ağrısıyla başvurmaktadır. AKS'den şüphelendiğimiz hastalarda güncellenmiş Amerikan Kalp Derneğinin akut koroner sendromlar için yayınladığı tanı ve tedavi kılavuzunu standart olarak servisimizde uygulamaktayız. 112 Acil Servis ekibinden hastane öncesi EKG yi alıp acil servise varışa kadar geçen zamandaki dinamik değişimleri de dikkatle göz önünde bulunduruyoruz. STEME tanımına uyan hastalar biyokimyasal parametreleri için uygun numune alınır alınmaz direkt olarak anjiyografi ünitesine transportunu sağlamaktayız. Hastanemizin kardiyak yoğun bakım ünitesi bulunmakta ve her bir yatakta telemetrik monitorizasyon yapılabilen 16 yatak mevcuttur. Anjiyografi ünitesinde 7 gün 24 saat perkütan koroner girişim yapılabilmektedir.

3.2. Hasta Kapsamı

Çalışmamız prospektif olup, 3 ay boyunca Atatürk Üniversitesi Acil Tıp polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran Üçüncü Evrensel Myokart Enfarktüsü Tanımlaması'na göre klinik değerlendirme ve rutin tetkikler sonucu ST Elevasyonlu – Elevasyonsuz miyokard enfarktüsü tanısı alan 18 yaş ve üzeri 60 hasta (30 STEME, 30 NSTEME olan hasta olmak üzere) çalışmaya dahil edilecektir. Bu gruba yapılan rutin AKS protokolüne ek olarak hastalardan onay alındıktan sonra geliş Faktör 8 düzeyleri ölçülecektir.

EKG ve/veya troponin pozitifliği yapabilecek

- Sepsis
- Hipovolemi
- Kalp yetmezliği

- Akut pulmoner emboli
- Aort diseksiyonu
- Miyokardit
- Miyokardiyal kontüzyon
- İlaç toksisitesi (Kounis Sendromu, kardiyotoksik ajan alımı dahil)
- Karbonmonoksit zehirlenmesi
- Renal yetmezlik
- Dış merkezde fibrinolitik uygulanmış ME hastaları
- Akut nörolojik hastalık (iskemi veya hemoraji)

tanısı olan ve çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışma dışı bırakılacaktır.

Herhangi bir kardiyovasküler hastalığı, trombofili ve/veya Hemofili A tanısı olmayan, acil servisimize göğüs ağrısı şikayeti ile başvurup, AKS düşündürecek semptomları olan ancak 6-8 saatlik takip sonrası EKG ve troponin değişikliği olmayan sağlıklı 18 yaş ve üzeri 60 birey kontrol grubunu oluşturacaktır.

3.3. Metod ve Ölçüm

Faktör 8 düzeylerini ölçmek için sodyum sitratlı plastik tüplere kan alınacak. Bu numuneler +4°C de 4500 devirde 5 dk sentrifüj edilecek. Elde edilen plazma -80 °C de saklanıp çalışılacağı zaman çözülerek ACL TOP 700 Koagülometre’de elde edilen sonuçlar değerlendirmeye alınacaktır.

3.4. Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Windows ile uyumlu SPSS 22.0 paket programı kullanıldı.. Grupların demografik özellikleri için frekans analizi ve yüzde oranları hesaplandı. Numerik verilerde ortalama ve standart sapma hesaplandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı. Laboratuvar parametreleri arasındaki

ilişkiyi belirlemek için Kendall regresyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $P<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Toplamda 55 (26 STEME / 29 NSTEME) akut koroner sendrom hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubu 11 kadın(%20) ve 44 erkek((%80) hastadan oluşmaktadır. Yaş ortalaması 63 ± 14 ve 23 ile 91 arasında değişmektedir. Kontrol grubuna 63 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu 28(%45,5) kadın ve 35(%55,5) erkek hastadan oluşmakta ve yaş ortalaması 42 ± 16 idi.

Tablo 4.1. Demografik Özellikler ve Biyokimyasal Parametreler

ÖZELLİK	STME Mean(Min- Max)	NSTEME Mean(Min- Max)	KONTROL Mean(Min- Max)	P DEĞERİ	TOTAL Mean(Min- Max)	REFERANS DEĞERLER
Cinsiyet(kadın%-n)	54,5 - 6	45,5 - 5	71,8 - 28	0,017	33,1 - 39	-
Yaş	64,58 (45-91)	61,97 (23-89)	41,81(19-85)	0,5	51,78 (19-91)	18-90
Faktör 8	138 (31-346)	112(37-238)	102(28-233)	0,22	112(28-346)	70 - 150
Wbc (*10³ µL)	12 (6,5-23)	10 (4-19)	8,7 (4-20)	0,021	9,8 (4-23)	4,3 - 10,3
Lenfosit(*10³ µL)	3 (0,8-7)	2 (0,7-6)	2 (4,7-5,1)	0,04	2,4 (0,5-7)	1,3 – 3,6
Nötrofil(*10³µL)	8,3 (0,8-22)	6,8 (2,4-16)	5,4(1,8-16)	0,12	6,4 (0,8-22)	2,1 – 8,1
Monosit(µL)	1 (0,3-6,6)	0,8 (0,3-1,7)	0,6 (0,1-1,3)	0,44	0,76 (0,1-6,6)	0,3 – 0,9
Eosinofil(µL)	0,15 (0-0,6)	0,11 (0-0,5)	0,18 (0-1,4)	0,44	0,16 (0-1,4)	
Basofil(µL)	0,08 (0-0,4)	0,09 (0-0,5)	0,05 (0-0,2)	0,78	0,07 (0-0,5)	0 – 0,2
HGB(g/dL)	14,8 (12,4-18)	14,1 (9-18)	15,4 (10,3-20)	0,1	14,9 (9-20)	13,6 - 17,2
HCT(%)	47 (37-60)	44 (28-53)	45 (33-56)	0,08	45 (28-60)	39,5 -50,3
MCV(fL)	91,4 (81-101)	88 (59-112)	83 (69-91)	0,13	86 (59-112)	80,7 - 95,5
RDW	13,5 (12-16)	14 (11-19)	13 (12-19)	0,54	13,5 (11-19)	
PDW	15,3 (11-18)	14,8 (8,6-19)	11,7 (8-17,4)	0,13	13,3 (8-19)	10 - 14
PLT(*10³µL)	263(96 -449)	236 (104 -652)	272(136-652)	0,18	261(96 -652)	150 – 450*10 ³ µL
Glukoz(mg/dL)	209 (96-880)	154 (66-464)	107 (60-180)	0,12	141 (60-880)	74 - 108
BUN	18,94(10,8-59)	21,7(6,5-57)	14,2(7,5-25)	0,38	17(6,5-59)	6 - 22
Kreatinin(mg/dL)	0,9 (0,5-1,5)	1,1 (0,7-3,7)	0,8 (0,4-1,2)	0,06	0,9 (0,4-3,7)	0,67 – 1,17
Na(mmol/L)	136 (123-142)	137 (132-143)	137 (131-143)	0,61	137 (123-143)	136 - 146
K(mmol/L)	4,2 (3,5-5,4)	4,3 (3,1-5,8)	4,2 (3,4-6,6)	0,35	4,2 (3,1-6,6)	3,5 – 5,1
Ca(mg/dL)	9,4 (8,2-10)	9,2 (8-10,4)	9 (7,6-10)	0,9	9,1 (7,6-10,4)	8,8 – 10,8
Mg(mg/dL)	2,2 (1,7-3,2)	2 (1,6-2,9)	1,96 (1,4-2,3)	0,24	2 (1,4-3,2)	1,8 – 2,6
AST(U/L)	70 (15-311)	103 (13-446)	22 (13-58)	0,25	53 (13-446)	1 - 50
ALT(U/L)	43 (13-289)	52 (8-344)	22 (7-62)	0,62	35 (7-344)	1 - 60
Albümin(g/dL)	4,02 (3,5-4,6)	3,97 (2,94-4,7)	4,1 (3,3-4,9)	0,67	4,07 (2,9-4,9)	3,5 – 5,2
Troponin(ng/mL)	6 (0-58,6)	10,4 (0-67,4)	0 (0-0,2)	0,32	3,9 (0- 67,4)	0,01 – 0,04

Hasta ve kontrol grubunda F8 düzeyleri ortalamaları belirgin farklı görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Hasta grubunda alt grup olarak STEME ve NSTEME grupları oluşturularak F8 düzeyleri karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunmadı ($p=0,226$). Önceden bilinen KAH öyküsü olan hastalarda F8 düzeyleri anlamlı değildi ($p=0,79$)

Tablo 4.2. Faktör 8 Düzeylerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

	KADIN	ERKEK	P DEĞERİ
Faktör 8 (mean $\pm$ SD)	199 $\pm$ 94.5	106 $\pm$ 61	0.009

Hastaların 23 (%41,8) tanesi anterior miyokard enfarktüsü ile başvururken 25 (%45,4) tanesi inferior miyokard enfarktüsü olarak acil servisimize girmiştir. Vakalar Tablo 4.3’de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Tutulan Damarların Vakalara Dağılımı

	LAD	RCA	CX	NORMAL	TOPLAM
HASTA SAYISI (n)	23	18	7	7	55
HASTA SAYISI (%)	41.8	32.7	12.7	12.7	100
FAKTÖR 8 (mean $\pm$ SD)	129 $\pm$ 82	140 $\pm$ 90	85 $\pm$ 44	108 $\pm$ 43	124 $\pm$ 78

Tablo 4.4. Aks’de Nötrofil/Lenfosit Değerleri

	STEME	NSTEME	KONTROL	P değeri
Nötrofil /Lenfosit	4,3 $\pm$ 5	3,8 $\pm$ 2,5	3 $\pm$ 3,8	0,14

Tablo 4.5. Komorbiditelerin Sağkalıma Etkisi

		TABURCU	EXİTUS	P DEĞERİ
HİPERTANSİYON	VAR	15	1	<0,001
	YOK	35	4	
DİABETES MELLİTUS	VAR	8	1	<0,001
	YOK	42	4	
KORONER ARTER HASTALIĞI	VAR	18	0	<0,001
	YOK	32	5	

Hastaların %14,5(n=8) inde yüksek F8 düzeyleri (>150) saptanırken %10 (n=5) sinde düşük F8 düzeyleri (<70) saptandı. Geriye kalan 42 (% 75,5) hastada normal F8 düzeyleri saptanmıştır. Hastalarda eşlik eden komorbidite varlığı hastanın sağkalımını doğrudan etkilediği bulunmuştur ($p<0,001$). Biyokimyasal parametreler sağkalım ile ilişkilendirildiğinde hematokrit ($p=0,029$), AST ($p=0,006$), albümin ($p=0,02$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer parametrelerin karşılaştırılması tablo 4.6 te verilmiştir. AKS ve kontrol grubunun Nötrofil/lenfosit oranları Tablo 4.5 te ifade edildiği üzere arasında fark bulunamamıştır.

Bilinen koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalarda AST ($p=0,003$) ve ALT ($p=0,014$) düzeyleri koroner arter hastalığı olmayanlara göre anlamlı dercede yüksek bulundu. Yapılan kendall korelasyonuna göre obstrüksiyon derecesi ve AST değerleri arasında ilişki bulundu.

Tablo 4.6. Biyokimyasal Parametrelerin Sağkalıma Etkisi

ÖZELLİKLER	TABURCU (N=50)	EXİTUS (N=5)	KONTROL (N=63)	P DEĞERİ	TOTAL (N=118)
YAŞ	63 ± 15	68 ± 10	42 ± 16	0.45	52 ± 18
FAKTÖR 8	118.8 ± 74,537	177.2 ± 98.8	101.8 ± 47.3	0.11	112.2 ± 64
WBC	10960 ± 3402	12424 ± 6182	8559 ± 3198	0.4	9740 ± 3643
NÖTROFİL	7510 ± 3028	7680 ± 8237	5423 ± 2837	0.97	6403 ± 3397
LENFOSİT	2391 ± 1122	3938 ± 2751	2347 ± 848	0,28	2433 ± 1126
MONOSİT	0,9 (0,3-6,6)	0,5 (0,3-0,9)	0,6 (0,1-1,3)	0,31	0,8 (0,1-6,6)
BAZOFİL	0,1 (0-0,5)	0,1 (0-0,2)	0,05 (0-0,2)	0,78	0,1 (0-0,5)
EOZİNOFİL	0,1 (0-0,6)	0,08 (0-0,2)	0,2 (0-1,4)	0,44	0,2 (0-1,4)
HGB	14,4 ± 1,5	15 ± 0,7	15,4 ± 1,8	0,4	14,94 ± 1,7
HTC	42,3 ± 6,3	48,3 ± 1,97	44,98 ± 4,6	0,029	45,2 ± 5,3
MCV	89,3 ± 8,1	93,3 ± 6,83	83,4 ± 4,72	0,29	86,3 ± 7,2
PLT	252580 ± 71578	212000 ± 77502	272365 ± 73697	0,24	261424 ± 734
RDW	13,8 ± 1,5	13,3 ± 0,6	13,2 ± 1,4	0,43	13,5 ± 1,4
PDW	15 ± 2,9	14,9 ± 2,3	15,1 ± 2,8	0,87	13,3 ± 2,8
GLUKOZ	158 ± 76	395 ± 301	106 ± 24	0,15	141 ± 97
BUN	20,5 ± 11,6	19,3 ± 5,5	14,2 ± 3,7	0,82	17,1 ± 8,64
KREATİNİN	0,99 ± 0,5	1,06 ± 0,15	0,8 ± 0,17	0,79	0,88 ± 0,37
NA	137 ± 3	137 ± 3	137 ± 2	0,92	137 ± 3
K	4,3 ± 0,5	3,9 ± 0,6	4,2 ± 0,5	0,1	4,2 ± 0,5
CA	9,3 ± 0,6	9,2 ± 0,6	9 ± 0,5	0,67	9,1 ± 0,5
MG	2,05 ± 0,36	2,33 ± 0,47	1,96 ± 0,16	0,13	2,02 ± 0,29
AST	76 ± 98	208 ± 115	22 ± 7	0,006	53 ± 80
ALT	38 ± 51	147 ± 111	22 ± 13	0,09	35 ± 48
ALBÜMİN	4,04 ± 0,4	3,6 ± 0,4	4,1 ± 0,4	0,02	4,1 ± 0,4
TROPONİN	8,76 ± 17	4,43 ± 8,1	0,00532 ± 0,026	0,58	3,9 ± 11,9
OBSTRÜKSİYON (%)	85,6 ± 31,6	98 ± 4,5	-	0,39	86,8 ± 30,3

Tablo 4.7. Numerik Verilerin Kendall Korelasyonu

KENDALL	LYMPH	WBC	F8	NEU	HGB	HTC	RDW	PDW	PLT	CA	AST	ALT	ALB	kTN	PTT	OBS%
LENFOSİT	1	0,18	-0,14	-0,76	0,17	0,22	-0,19	-0,09	0,22	0,21	-0,11	0,02	-0,1	-0,15	0,05	0,19
WBC	0,18	1	-0	0,74	0,17	0,09	0,065	0,06	0,32	0,25	0,2	0,2	0,21	0,15	0,003	0,22
FAKTÖR 8	-0,01	-0,003	1	-0,01	-0,27	-0,26	-0,09	-0,13	-0,04	-0,1	0,02	0,03	-0,2	-0,13	-0,15	0,18
NÖTROFİL	-0,08	0,73	-0,01	1	0,13	0,05	0,12	0,1	0,21	0,22	0,25	0,19	0,24	0,23	0,01	0,16
HGB	0,17	0,17	-0,27	0,13	1	0,43	-0,11	0,29	-0,02	0,09	0,22	0,15	0,15	0,05	0,11	-0,05
HTC	0,22	0,09	-0,26	0,05	0,43	1	-0,18	0,1	-0,03	0,3	0,07	0,11	0,17	-0,05	0,19	-0,06
RDW	-0,2	0,07	-0,09	0,12	-0,11	-0,18	1	0,21	-0,08	-0,1	0,14	0,04	-0,1	0,2	-0,03	0,09
PDW	-0,09	0,06	-0,13	0,1	0,28	0,1	0,21	1	-0,32	90,2	0,16	0,01	-0	0,18	0,07	0,03
PLT	0,22	0,32	-0,04	0,21	-0,02	-0,03	-0,08	-0,32	1	0,3	-0,1	-0	0,29	-0,03	-0,01	0,13
CA	0,21	0,25	-0,08	0,22	0,09	0,3	-0,07	-0,19	0,29	1	0,06	0,07	0,39	0,03	0,17	0,1
AST	-0,11	0,2	0,02	0,25	0,22	0,07	0,14	0,16	-0,1	0,06	1	0,53	0,17	0,46	-0,02	0,16
ALT	0,02	0,2	0,03	0,19	0,15	0,11	0,04	0,007	-0,03	0,07	0,54	1	0,11	0,25	-0,05	0,02
ALBÜMİN	-0,05	0,21	-0,17	0,24	0,15	0,17	-0,05	-0,05	0,29	0,39	0,17	0,11	1	0,14	0,09	0,04
TROPONİN	-0,15	0,15	-0,13	0,23	0,05	-0,05	0,2	0,18	-0,03	0,03	0,46	0,25	0,14	1	0,12	-0,007
PTT	0,05	0	-0,15	0,009	0,11	0,19	-0,03	0,07	-0,01	0,17	-0,02	-0,1	0,09	0,12	1	0
OBS%	0,19	0,22	0,18	0,15	-0,05	-0,06	0,09	0,03	0,13	0,1	0,16	0,02	0,04	-0,01	0	1

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda akut koroner sendrom ve kontrol grubu arasında Faktör 8 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların sağkalımları göz önüne alındığında faktör 8 ile prognoz arasında ilişki görülmedi. Alt grup analizinde faktör 8 düzeyleri bakımından STEME ve NSTEME arasında anlamlı fark bulunamadı. Tekrarlayan koroner hadiselerdeki rolüne bakılınca anlamlı fark bulunamadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda venöz tromboemboli ile ilişkili olarak kadınlarda faktör 8 düzeyleri erkeklerden daha yüksek bulunmuş ve sebebi oral kontraseptif (OKS) kullanımı olduğu belirtilmiş. Benzer şekilde AKS grubumuzda kadınların faktör 8 düzeyleri erkeklerden anlamlı derecede yüksek bulundu, ancak bizim çalışma grubumuzda OKS kullanım öyküsü yoktu.^{147, 148} kontrol grubumuzda ise yaş grubu itibariyle OKS kullanım potansiyeli bulunan hastalar olabileceğini düşünüyoruz.

Kanel ve arkadaşlarının yaptığı fizyolojik strese bağlı faktör 8 düzeylerinin artışının incelendiği bir çalışmada aspirin + propranolol kullanan hastalarda faktör 8 düzeyleri tek başına aspirin, tek başına propranolol veya plasebo kullananlara nazaran düşük bulunmuş.¹⁴⁹ Çalışma grubumuzdaki hastaların çoğu, ambulansla acile getirilmekte ve hastane öncesinde önerilen dozlarda aspirin uygulanmaktadır. Yapılan çalışmanın ışığında hastalarımızın faktör 8 düzeylerini etkilemiş olması muhtemeldir.

Rosendal ve arkadaşları 1989 da yaptıkları çalışmada düşük F8 düzeylerinin iskemik kalp hastalıklarına karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir.¹⁵⁰ Aaron ve arkadaşlarının 1997 de yaptıkları çalışmaya göre yüksek F8 düzeyleri tromboz açısından bir risk faktörü teşkil etmektedir. Bununla birlikte S'rámek ve arkadaşlarının 2003 te Lancet'te yayınladıkları çalışmanın sonuçlarına göre yüksek F8 düzeyleri arteriyel trombozdan ziyade venöz trombozla ilişkili bulunmuştur. Çalışma grubumuzda koroner arter oklüzyonu söz konusudur. Çalışma ve kontrol grubu arasında faktör 8 açısından anlamlı bir fark bulunmamasının olayın arteriyel tromboza bağlı olması sebebiyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Albümin negatif akut faz reaktanıdır. Enflamasyon durumunda artmış katabolizma ve azalmış sentez nedeniyle kan düzeyleri düşer.^{151, 152} Çalışmamızdaki albümin düzeylerindeki düşüklüğün enflamasyona bağlı olup olmadığını anlamak için inflamasyonun diğer bir belirteci nötrofilin lenfosit oranına baktık.¹⁵³ AKS ve kontrol gruplarında nötrofil lenfosit oranı bakımından anlamlı bir fark bulamadık. Bu sebeple albümin düşüklüğünün mortaliteyle ilişkisini enflamasyon dışında farklı mekanizmalarla izah etme gereği duyduk. Bu amaçla literatürü incelediğimizde farklı mekanizmalar karşımıza çıktı. Birincisi, yeni kalp yetmezliği gelişimine hipoalbüminin bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiş.¹⁵⁴ Oduncu ve arkadaşları, albümin ve kalp yetmezliği arasındaki ilişkiyi artmış enfarkt alanı ve KAH şiddeti ile albümine bağlanan ilaçların (örn, diüretik) etkisinin azalmasıyla açıklamış.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ İkincisi; albüminin trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun önemli bir inhibitörü olduğu ve platelet kaynaklı koroner arter hastalığının mediatörü olduğu bildirilmiştir.^{158, 159} Bu bilgi ışığında düşük albümin düzeyleri artmış trombotik hadiselerle ilgili olabilir. Üçüncüsü; albümin, serumun serbest radikal yakalama aktivitesinin >% 70'inden sorumlu olan önemli bir antioksidandır.¹⁶⁰ Azalmış albümin artmış oksidatif stresle sonuçlanır. Artmış oksidatif stres de akut miyokard enfarktüsünde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.¹⁶¹

Yukarda sunduğumuz mekanizmalar içerisinde birinci mekanizmanın, albümin düşüklüğünün kalp yetmezliğinin gelişmesine yatkınlık oluşturması, daha etkili olduğu ve çalışmamızda çıkan sonucu izah ettiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda AST düzeyleri mortaliteyle anlamlı derecede ilişkili bulundu. Bizden önce yapılan çalışmalarda da koroner lümendeki daralmanın şiddetiyle ilişkili olduğu söylenmiş.¹⁶² Bizim çalışmamızda AST düzeyleri ile koroner lümendeki obstrüksiyon yüzdesi arasında zayıf bir korelasyon bulduk. Azalmış arterial perfüzyonun ya da miyokardiyal nekrozla ilişkili olarak ortaya çıkan akut kalp yetmezliğine bağlı konjesyonun ast düzeylerini etkilemiş olabileceği de düşünülebilir. Bizden önceki çalışmalarda ME nde AST ve ALT nin yükselebileceğinden bahsedilmiş ancak direkt mortaliteyle ilişkisinden bahseden bir çalışmaya rastlayamadık.^{162, 163} Koroner öyküsü olan hastalarda AST (p=0,003) ve beraberinde ALT (p=0,014) düzeyleri, öyküsü olmayanlara göre anlamlı derecede

yüksek bulundu. Bu analiz AST - ALT yüksekliğinin tekrarlayan koroner hadiseler için bir belirteç olabileceğini akla getirmektedir.

Benzer şekilde WBC de mortaliteyle ilişkili bulundu ($p=0,21$). Mortal seyreden grupta WBC düzeylerinin yüksek seyrettiğini tespit ettik. Daha önce yapılan birkaç çalışmada WBC yüksekliğinin AKS için risk oluşturduğu söylenmiş, koroner arter sebebiyle ölüm, klinik ME ve EKG bulguları üzerinden tanı alan ME olguları ile ilişkisi gösterilmiş. Ancak WBC nin tek başına mortaliteyle ilişkisi vurgulanmamış.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶

Çalışmamızda birtakım sınırlamalarımız mevcuttu. En ciddi kısıtlılığımız hasta sayısı ve merkez sayısı ile olmuştur. Daha fazla sayıda hasta ile ve farklı coğrafyalardan yapılacak çalışmalar daha etkili sonuçlar verebilir. F8 düzeyi pek çok ilaç kullanımından etkilenmektedir. Hastaların kullandığı ilaçların kayıt altına alınmamış olması çalışmamız için bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Ölçülen F8 düzeyleri sadece hasta başvurusunda alınan ilk kan örneklerinden çalışılmıştır. Doğrulayıcı ölçümlerin yapılması düzeylerdeki potansiyel değişimleri gösterebilirdi. Ardışık seri ölçümlerin yapılamamış olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ

STEME ve NSTEME grupları arasında F8 düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Akut koroner senromlarda kontrol grubuna göre anlamlı bir sonuç bulunamadı.



KAYNAKLAR

1. Organization WH. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en.url>> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs241/en/></url, 2014.
2. Antman E, Bassand J-P, Klein W, Ohman M, Sendon JLL, Rydén L, Simoons M, Tendera M. 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** A list of contributors to this ESC/ACC Consensus Document is provided in Appendix B. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000, 36: 959-969.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint ESCAAHAWHFTFFtUDoMI, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 2012, 126: 2020-2035.
4. Bank I, van de Poel MH, Coppens M, Hamulyák K, Prins MH, van der Meer J, Veeger N, Buller H, Middeldorp S. Absolute annual incidences of first events of venous thromboembolism and arterial vascular events in individuals with elevated FVIII: c. A prospective family cohort study. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*-, 2007, 98: 1040.
5. Bombeli T, de Conno E, Jutzi M, Fehr J. In patients symptomatic for deep-vein thrombosis factor VIII elevation is found twice as frequent as in patients symptomatic for pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*, 2003, 89: 198-200.

6. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *British journal of haematology*, 2012, 157: 653-663.
7. Koster T, Vandenbroucke J, Rosendaal F, Briët E, Blann A. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *The Lancet*, 1995, 345: 152-155.
8. O'donnell J, Tuddenham E, Manning R, Kembell-Cook G, Johnson D, Laffan M. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thrombosis and haemostasis*, 1997, 77: 825-828.
9. Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, Biiller HR. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2000, 83: 5-9.
10. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N, Folsom AR. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *The American journal of medicine*, 2002, 113: 636-642.
11. Reese DE, Mikawa T, Bader DM. Development of the coronary vessel system. *Circ Res*, 2002, 91: 761-768.
12. Fishman MC, Chien KR. Fashioning the vertebrate heart: earliest embryonic decisions. *Development*, 1997, 124: 2099-2117.
13. Baroldi G, Scomazzoni G. *Coronary circulation in the normal and the pathologic heart*. Bask1. Office of the Surgeon General, Dept. of the Army;[for sale by the Superintendent of Documents, US Govt. Print. Off.], 1967.
14. <http://wahoo.nsm.umass.edu/histology/content/muscular-artery>.
15. Berdajs D, Turina M. *Operative anatomy of the heart*. Bask1. Springer Science & Business Media, 2011.
16. Zipes D. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 441-442.
17. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. *Braunwald's heart disease: a*

- textbook of cardiovascular medicine*. Baskı. Elsevier Health Sciences, 2014.
18. Wild G, Hinckley S. *Wireless communications and power supply for in vivo biomedical devices using acoustic transmissions*. Baskı. INTECH Open Access Publisher, 2011.
 19. Wu J, Wu J, Olgin J, Miller JM, Zipes DP. Mechanisms underlying the reentrant circuit of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in isolated canine atrioventricular nodal preparation using optical mapping. *Circulation research*, 2001, 88: 1189-1195.
 20. Hellman L, Smedsrod B, Sandberg H, Pettersson U. Secretion of coagulant factor VIII activity and antigen by in vitro cultivated rat liver sinusoidal endothelial cells. *Br J Haematol*, 1989, 73: 348-355.
 21. Marchioro TL, Hougie C, Ragde H, Epstein RB, Thomas ED. Hemophilia: role of organ homografts. *Science*, 1969, 163: 188-190.
 22. Marbet GA. Quantification of coagulation factors and inhibitors. Still a special task. *Hamostaseologie*, 2006, 26: 38-41.
 23. Devkota BP. <http://emedicine.medscape.com/article/2085293-overview>.
 24. Lloyd-Jones D, Adams R, Brown T, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson T, Ford E, Furie K, Gillespie C. American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S (2010) Executive summary: heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121: 948-954.
 25. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European heart journal*, 2014: ehv299.
 26. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B. Heart disease and stroke statistics—2008 update. *Circulation*, 2008, 117: e25-e146.
 27. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNAMARA PM. Menopause and Coronary Heart Disease The Framingham Study. *Annals of internal medicine*, 1978, 89: 157-161.
 28. Grunig G, Marsh LM, Esmaeil N, Jackson K, Gordon T, Reibman J, Kwapiszewska G, Park SH. Perspective: ambient air pollution: inflammatory

- response and effects on the lung's vasculature. *Pulm Circ*, 2014, 4: 25-35.
29. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzbeshki J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001, 37: 1571-1580.
 30. Roger VL, Weston SA, Gerber Y, Killian JM, Dunlay SM, Jaffe AS, Bell MR, Kors J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation*, 2010, 121: 863-869.
 31. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, Pollack CV, Gore JM, Chandra-Strobos N, Peterson ED. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *American heart journal*, 2008, 156: 1026-1034.
 32. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke A, Bocciarelli M, Specchia G, Virmani R. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*, 1999, 82: 269-272.
 33. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H. 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: 933-939.
 34. Ino Y, Kubo T, Tanaka A, Kuroi A, Tsujioka H, Ikejima H, Okouchi K, Kashiwagi M, Takarada S, Kitabata H. Difference of culprit lesion morphologies between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2011, 4: 76-82.
 35. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ma EH, Ko JS, Lee MG, Park KH, Sim DS, Yoon NS, Youn HJ. Differences in intravascular ultrasound findings in culprit lesions in infarct-related arteries between ST segment elevation myocardial

- infarction and non-ST segment elevation myocardial infarction. *Journal of cardiology*, 2010, 56: 15-22.
36. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 1262-1275.
 37. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KV, Mehta NK. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Annals of internal medicine*, 2015, 163: 245-253.
 38. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland P. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *Jama*, 1999, 282: 2012-2018.
 39. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, Sempes CT, Sundström J, Kannel WB, Levy D, D'agostino RB. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Annals of internal medicine*, 2005, 142: 393-402.
 40. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, 2004, 364: 937-952.
 41. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *The American journal of cardiology*, 1992, 70: 733-737.
 42. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, Cowan LD, Suchindran CM, Bangdiwala S, Kritchevsky S, Jacobs Jr DR, O'grady HK, Davis C. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328: 1220-1225.
 43. Goodman DS, Hulley SB, Clark LT, Davis C, Fuster V, LaRosa JC, Oberman

- A, Schaefer EJ, Steinberg D, Brown WV. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Archives of Internal Medicine*, 1988, 148: 36-69.
44. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *The American journal of medicine*, 1977, 62: 707-714.
 45. Grundy SM, Bilheimer D, Chait A, Clark LT, Denke M, Havel RJ, Hazzard WR, Hulley SB, Hunninghake DB, Kreisberg RA. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Jama*, 1993, 269: 3015-3023.
 46. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, Frick MH. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation*, 1992, 85: 37-45.
 47. Romm PA, Green CE, Reagan K, Rackley CE. Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of angiographic coronary artery disease. *The American journal of cardiology*, 1991, 67: 479-483.
 48. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2010, 30: 2311-2316.
 49. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, Berger JS. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 61: 1736-1743.
 50. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PW, Savage PJ. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *Jama*, 2004, 292: 2495-2499.
 51. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes*

- care, 2008, 31: 1582-1584.
52. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. *Circulation*, 1996, 93: 450-456.
 53. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *Bmj*, 1998, 316: 1043.
 54. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*, 2014, 311: 507-520.
 55. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel J-P, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *The Lancet*, 2000, 355: 865-872.
 56. Harris T, Cook EF, Kannel WB, Goldman L. Proportional hazards analysis of risk factors for coronary heart disease in individuals aged 65 or older. *Journal of the American geriatrics society*, 1988, 36: 1023-1028.
 57. Wilson P, Kannel W. Hypercholesterolemia and coronary risk in the elderly: the Framingham Study. *The American journal of geriatric cardiology*, 1993, 2: 56-56.
 58. Andresdottir M, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *European heart journal*, 2002, 23: 1655-1663.
 59. Lloyd-Jones DM, Nam B-H, D'Agostino Sr RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, Wilson PW, O'donnell CJ. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *Jama*, 2004, 291: 2204-2211.
 60. Murabito JM, Pencina MJ, Nam B-H, D'Agostino RB, Wang TJ, Lloyd-Jones D, Wilson PW, O'Donnell CJ. Sibling cardiovascular disease as a risk factor

- for cardiovascular disease in middle-aged adults. *Jama*, 2005, 294: 3117-3123.
61. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Dey D, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *The American journal of cardiology*, 2013, 111: 1081-1086.
 62. Roncaglioni MC, Santoro L, D'avanzo B, Negri E, Nobili A, Ledda A, Pietropaolo F, Franzosi MG, La Vecchia C, Feruglio GA. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation*, 1992, 85: 2065-2072.
 63. Sesso HD, Lee I-M, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*, 2001, 104: 393-398.
 64. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw K-T. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart*, 2010, 96: 1985-1989.
 65. Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 2002, 360: 1903-1913.
 66. Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Garside DB, Stamler J, Greenland P. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Archives of Internal Medicine*, 2001, 161: 1501-1508.
 67. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT, Levitan EB, Whelton PK, Cushman WC, Louis GT. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and MortalityA Cohort StudyVisit-to-Visit Variability of BP on CVD and Mortality Outcomes. *Annals of internal medicine*, 2015, 163: 329-338.
 68. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial

- disease among men. *The American journal of medicine*, 2004, 116: 236-240.
69. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13 000 men and women with 20 years of follow-up. *Archives of Internal Medicine*, 2004, 164: 1422-1426.
 70. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999, 33: 612-619.
 71. Kannel W, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes care*, 1979, 2: 120-126.
 72. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*, 1979, 59: 8-13.
 73. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37: 1595-1607.
 74. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes*, 1992, 41: 202-208.
 75. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Gnudi L, Passeri M. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, 1989, 320: 702-706.
 76. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samara J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *Journal of the American College of Cardiology*, 1993, 21: 920-925.
 77. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*, 2013, 382: 339-352.
 78. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Bmj*, 1989, 298:

784-788.

79. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen Y-DI, Reaven G. Insulin resistance and cigarette smoking. *The Lancet*, 1992, 339: 1128-1130.
80. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Münzel T, Just H, Olschewski M, Drexler H. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. *Circulation*, 1996, 93: 1346-1353.
81. Miller ER, Appel LJ, Jiang L, Risby TH. Association between cigarette smoking and lipid peroxidation in a controlled feeding study. *Circulation*, 1997, 96: 1097-1101.
82. Pech-Amsellem M, Myara I, Storogenko M, Demuth K, Proust A, Moatti N. Enhanced modifications of low-density lipoproteins (LDL) by endothelial cells from smokers: a possible mechanism of smoking-related atherosclerosis. *Cardiovascular research*, 1996, 31: 975-983.
83. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *American heart journal*, 1991, 121: 1283-1288.
84. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *New England Journal of Medicine*, 1976, 295: 573-577.
85. Narkiewicz K, Van De Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation*, 1998, 98: 528-534.
86. Raghuveer G, White DA, Hayman LL, Woo JG, Villafane J, Celermajer D, Ward KD, de Ferranti SD, Zachariah J. Cardiovascular Consequences of Childhood Secondhand Tobacco Smoke Exposure: Prevailing Evidence, Burden, and Racial and Socioeconomic Disparities: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2016, 134: e336-e359.
87. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, Ugolini V, Van Den Berg E, Niggemann EH, Jansen DE, Hillis L. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease:

- evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation*, 1986, 73: 662-667.
88. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Annals of internal medicine*, 2003, 138: 891-897.
 89. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *American Journal of Cardiology*, 2002, 89: 1117-1119.
 90. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thrombosis research*, 1999, 93: 271-278.
 91. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *American heart journal*, 1987, 113: 1006-1010.
 92. Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli I, Vezzoli M, Ottini E, Ghio S, Tossini G, Pacifici R, Zuccaro P. Cigarette smoking and hypertension influence nitric oxide release and plasma levels of adhesion molecules. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2001, 39: 822-826.
 93. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, Webb DJ. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking. *Circulation*, 1999, 99: 1411-1415.
 94. Rooks C, Faber T, Votaw J, Veledar E, Goldberg J, Raggi P, Quyyumi AA, Bremner JD, Vaccarino V. Effects of smoking on coronary microcirculatory function: a twin study. *Atherosclerosis*, 2011, 215: 500-506.
 95. Buchanan DM, Arnold SV, Gosch KL, Jones PG, Longmore LS, Spertus JA, Cresci S. Association of smoking status with angina and health-related quality of life after acute myocardial infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2015, 8: 493-500.
 96. Dong J-Y, Zhang Y-H, Wang P, Qin L-Q. Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease. *The American journal of cardiology*, 2012, 109: 1608-1613.
 97. Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Willett WC. Major

- dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. *Circulation*, 2010, 122: 876-883.
98. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 2014, 160: 398-406.
 99. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology*, 2005, 65: 1193-1197.
 100. Dehghan M, Mente A, Teo KK, Gao P, Sleight P, Dagenais G, Avezum A, Probstfield JL, Dans T, Yusuf S. Relationship Between Healthy Diet and Risk of Cardiovascular Disease Among Patients on Drug Therapies for Secondary Prevention: Clinical Perspective. *Circulation*, 2012, 126: 2705-2712.
 101. Law M, Morris J. By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? 1998.
 102. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *Jama*, 1996, 275: 447-451.
 103. Vanharanta M, Voutilainen S, Lakka TA, van der Lee M, Adlercreutz H, Salonen JT. Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population-based case-control study. *The Lancet*, 1999, 354: 2112-2115.
 104. Vanharanta M, Voutilainen S, Rissanen TH, Adlercreutz H, Salonen JT. Risk of cardiovascular disease-related and all-cause death according to serum concentrations of enterolactone: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163: 1099-1104.
 105. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Hu FB, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *Jama*, 1999, 281: 1998-2004.
 106. Floegel A, Pischon T, Bergmann MM, Teucher B, Kaaks R, Boeing H. Coffee consumption and risk of chronic disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study. *The*

- American journal of clinical nutrition*, 2012, 95: 901-908.
107. Barlow CE, DeFina LF, Radford NB, Berry JD, Cooper KH, Haskell WL, Jones LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness and long-term survival in “low-risk” adults. *Journal of the American Heart Association*, 2012, 1: e001354.
 108. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *Jama*, 1989, 262: 2395-2401.
 109. LaMonte MJ, Eisenman PA, Adams TD, Shultz BB, Ainsworth BE, Yanowitz FG. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors. *Circulation*, 2000, 102: 1623-1628.
 110. Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, Kuhanen R, Venäläinen JM, Salonen R, Salonen JT. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Archives of Internal Medicine*, 2001, 161: 825-831.
 111. Lee D-c, Sui X, Artero EG, Lee I-M, Church TS, McAuley PA, Stanford FC, Kohl HW, Blair SN. Long-Term Effects of Changes in Cardiorespiratory Fitness and Body Mass Index on All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in MenClinical Perspective. *Circulation*, 2011, 124: 2483-2490.
 112. Leon AS, Connett J, Jacobs DR, Rauramaa R. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Jama*, 1987, 258: 2388-2395.
 113. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346: 793-801.
 114. Paffenbarger Jr RS, Hyde RT, Wing AL, Lee I-M, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328: 538-545.
 115. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annual review of public health*, 1987, 8: 253-287.
 116. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical

- fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328: 533-537.
117. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, van Dam RM, Hu FB, Visscher TL, Menotti A. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Archives of Internal Medicine*, 2007, 167: 1720-1728.
 118. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-G, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation*, 1999, 99: 237-242.
 119. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, 1998, 98: 731-733.
 120. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*, 1998, 97: 2007-2011.
 121. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosín-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *European heart journal*, 2004, 25: 401-408.
 122. Collaboration IRGCERF. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *The Lancet*, 2012, 379: 1205-1213.
 123. Consortium I-RMRA. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *The Lancet*, 2012, 379: 1214-1224.
 124. Brennan M-L, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349: 1595-1604.
 125. Karakas M, Koenig W, Zierer A, Herder C, Rottbauer W, Baumert J,

- Meisinger C, Thorand B. Myeloperoxidase is associated with incident coronary heart disease independently of traditional risk factors: results from the MONICA/KORA Augsburg study. *Journal of internal medicine*, 2012, 271: 43-50.
126. Zhang R, Brennan M-L, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, Topol EJ, Sprecher DL, Hazen SL. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *Jama*, 2001, 286: 2136-2142.
 127. Zheng L, Nukuna B, Brennan M-L, Sun M, Goormastic M, Settle M, Schmitt D, Fu X, Thomson L, Fox PL. Apolipoprotein AI is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *The Journal of clinical investigation*, 2004, 114: 529-541.
 128. Group EBCTC. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 2000, 355: 1757-1770.
 129. Group EBCTC. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 2006, 366: 2087-2106.
 130. Cosson E, Pham I, Valensi P, Pariès J, Attali J-R, Nitenberg A. Impaired coronary endothelium-dependent vasodilation is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and angiographically normal coronary arteries. *Diabetes care*, 2006, 29: 107-112.
 131. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. Is this patient having a myocardial infarction? *Jama*, 1998, 280: 1256-1263.
 132. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *Jama*, 2005, 294: 2623-2629.
 133. Fox M, Forgacs I. Unexplained (non-cardiac) chest pain. *Clinical medicine*, 2006, 6: 445-449.
 134. Grailey K, Glasziou PP. Diagnostic accuracy of nitroglycerine as a 'test of treatment' for cardiac chest pain: a systematic review. *Emergency Medicine Journal*, 2012, 29: 173-176.

135. Edwards M, Chang AM, Matsuura AC, Green M, Robey JM, Hollander JE. Relationship between pain severity and outcomes in patients presenting with potential acute coronary syndromes. *Annals of emergency medicine*, 2011, 58: 501-507.
136. Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, Simel DL, Newby LK. Does this patient with chest pain have acute coronary syndrome?: the rational clinical examination systematic review. *Jama*, 2015, 314: 1955-1965.
137. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Academic Emergency Medicine*, 2002, 9: 203-208.
138. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, Ornato JP, Barron HV, Kiefe CI. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *Jama*, 2000, 283: 3223-3229.
139. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest Journal*, 2004, 126: 461-469.
140. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342: 1163-1170.
141. Mahler SA. www.uptodate.com/MusePath/contents/angina-pectoris-chest-pain-caused-by-myocardial-ischemia?source=search_result&search=angina&selectedTitle=1~150.
142. Colaco R, Reay P, Beckett C, Aitchison TC, Macfarlane PW. False positive ECG reports of anterior myocardial infarction in women. *Journal of electrocardiology*, 2000, 33: 239-244.
143. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 2012: CIR.0b013e31826e31058.
144. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial

- infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, 50: 2173-2195.
145. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G, American College of Emergency P, Society for Cardiovascular A, Interventions. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82: E1-27.
 146. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ, Members AATF, Society for Cardiovascular A, Interventions, the Society of Thoracic S. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, 130: 2354-2394.
 147. Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost*, 1985, 54: 475-479.
 148. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 731-738.
 149. von Kanel R, Kudielka BM, Helfricht S, Metzenthin P, Preckel D, Haerberli A, Cung T, Fischer JE. Effects of aspirin and propranolol on the acute psychological stress response in factor VIII coagulant activity: a randomized, double-blind, placebo-controlled experimental study. *Blood Coagul*

Fibrinolysis, 2008, 19: 75-81.

150. Rosendaal FR, Vrekeamp I, Smit C, Brocker-Vriends AH, van Dijk H, Vandenbroucke JP, Hermans J, Suurmeijer TP, Briet E. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973-86. *Br J Haematol*, 1989, 71: 71-76.
151. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*, 2004, 17: 432-437.
152. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*, 1998, 279: 1477-1482.
153. Sahin DY, Elbasan Z, Gur M, Yildiz A, Akpınar O, İcen YK, Turkoglu C, Tekin K, Kuloglu O, Cayli M. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with the severity of coronary artery disease in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*, 2013, 64: 423-429.
154. Gopal DM, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Tang WW, Methvin A, Smith AL, Bauer DC, Newman AB, Kim L, Harris TB, Kritchevsky SB, Butler J, Health ABCS. Serum albumin concentration and heart failure risk The Health, Aging, and Body Composition Study. *Am Heart J*, 2010, 160: 279-285.
155. Oduncu V, Erkol A, Karabay CY, Kurt M, Akgun T, Bulut M, Pala S, Kirma C. The prognostic value of serum albumin levels on admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*, 2013, 24: 88-94.
156. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, Duran M, Ocek AH, Koseoglu C, Celik IE, Kilic A, Aksoy O. Usefulness of Serum Albumin Concentration to Predict High Coronary SYNTAX Score and In-Hospital Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology*, 2016, 67: 34-40.
157. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, Signorini S, Mocarelli P, Hester A, Glazer R, Cohn JN, Val-He FTI. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*, 2005, 112: 1428-1434.
158. Gresele P, Deckmyn H, Huybrechts E, Vermeylen J. Serum albumin enhances the impairment of platelet aggregation with thromboxane synthase inhibition

- by increasing the formation of prostaglandin D2. *Biochem Pharmacol*, 1984, 33: 2083-2088.
159. Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Plasma albumin and platelet function: relevance to atherogenesis and thrombosis. *Platelets*, 1996, 7: 125-137.
 160. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett*, 2008, 582: 1783-1787.
 161. Aksoy S, Cam N, Gurkan U, Oz D, Ozden K, Altay S, Durmus G, Agirbasli M. Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction. *Cardiol J*, 2012, 19: 381-386.
 162. Baars T, Neumann U, Jinawy M, Hendricks S, Sowa JP, Kalsch J, Riemenschneider M, Gerken G, Erbel R, Heider D, Canbay A. In Acute Myocardial Infarction Liver Parameters Are Associated With Stenosis Diameter. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e2807.
 163. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*, 2016, 4: 194.
 164. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation*, 1991, 83: 836-844.
 165. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1974, 290: 1275-1278.
 166. Zalokar JB, Richard JL, Claude JR. Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1981, 304: 465-468.