



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST SEGMENT YÜKSELMESİZ AKUT KORONER
SENDROM İLE BAŞVURAN YAŞLI HASTALARDA
GİRİŞİMSSEL TEDAVİ İLE KONSERVATİF TEDAVİNİN
ALTI AYLIK DÖNEMDE MORTALİTE ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.FERHAT İŞİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2014



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST SEGMENT YÜKSELMESİZ AKUT KORONER
SENDROM İLE BAŞVURAN YAŞLI HASTALARDA
GİRİŞİMSEL TEDAVİ İLE KONSERVATİF TEDAVİNİN
ALTI AYLIK DÖNEMDE MORTALİTE ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.FERHAT İŞİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. HABİB ÇİL

DİYARBAKIR 2014

TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sait ALAN'a, büyük bir sabır ile tezimin her aşamasında bana destek olan ve her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Doç. Dr. Habib ÇİL'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK'a, Doç. Dr. Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ'a, Doç. Dr. Yahya İSLAMOĞLU'na, Doç. Dr. Zuhale Arıttürk ATILGAN'a, Doç. Dr. Mehmet Ali ELBEY'e, Doç. Dr. Hasan KAYA'ya, Doç. Dr. Faruk ERTAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. M. Ata AKIL'a, Yrd. Doç. Dr. M. Zihni BİLİK'e, Yrd. Doç. Dr. Mustafa OYLUMLU'ya, Yrd. Doç. Dr. Mesut AYDIN'a, Yrd. Doç. Dr. Murat YÜKSEL'e, Yrd. Doç. Dr. ABDULKADİR YILDIZ'a, Yrd. Doç. Dr. Nihat POLAT'a ve Yrd. Doç. Dr. Halit ACET'e Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim. Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmış ve ayrılmış saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Serdar SOYDİNCİ, Prof. Dr. A. Aziz KARADEDE, Prof. Dr. Mehmet YAZICI ve Prof. Dr. M. Sıddık ÜLGEN'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, varlıkları ile huzur duyduğum ve her konuda desteklerini hissettiğim; başta hayat arkadaşım Bahar KAYA İŞİK ve biricik oğlum Mirhan olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Dr. Ferhat İŞİK

ÖZET

Giriş ve Amaç

Koroner arter hastalığı orta ve ileri yaştaki popülasyonu etkileyen dejeneratif ve inflamatuvar bir hastalıktır. Tanı ve tedavi seçeneklerindeki gelişmelere paralel olarak tüm dünyada yaşlı nüfusun giderek artması sonucunda yaşlı hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) sıklığı ve akut koroner sendrom(AKS) sıklığı artmaktadır. Güncel kılavuzlar her ne kadar yaşlı hastaların genç ve orta yaşlı bireylerle benzer bir girişimsel strateji ile tedavisini önerse de bu hasta gurubunda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca yaşlı hastalar farklı nedenlerle girişimsel tedaviden yeterince yararlanamamaktadır.

Bu çalışmada, kliniğimize ST segment yükselmesiz akut koroner sendromla (NSTEAKS) başvuran 65 yaş ve üstü hastalarda girişimsel tedavi ve konservatif tedavi guruplarının 6 aylık mortalitelerini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda; Ocak 2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde yatan NSTEAKS tanılı 65 yaş ve üstü 300 hasta retrospektif olarak incelendi. 300 hastanın yarısı konservatif tedavi, diğer yarısı da girişimsel tedavi almış olanlar diye belirlendi.

Hasta dosya kayıtları ve hastane sistemi üzerinden hastaların yaşı, fizik muayene bulguları, vital parametreleri, kullandıkları ilaçlar, rutin biyokimyasal ve hematolojik parametreleri, kardiyak biyobelirteçleri, EKG ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(EF) kayıtlarına ulaşıldı. Daha sonra hastaların GRACE, CRUSADE skorları hesaplandı. 6 ay sonraki mortalite sonuçları telefonla ulaşılarak elde edildi. Tüm veriler girişimsel tedavi ve konservatif tedavi gurupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya 157'si kadın (%52) toplam 300 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $74,72 \pm 6,3$ olup, konservatif tedavi grubu anlamlı olarak daha yaşlıydı ($75,7 \pm 6,7$ vs $73,6 \pm 5,9$ p:0,05). Yaş grubu arttıkça hastaların

girişimsel tedavi alma oranları azalmaktaydı (65-74 yaş grubu: %57, 75-85 yaş grubu: %45, >85 yaş grubu: %21).

Çalışmaya alınan girişimsel grup ve konservatif grup hastaları; GRACE ve CRUSADE skorları, sol ventrikül EF değerleri, koroner arter hastalığı öyküsü varlığı, diyabet varlığı, tansiyon arteryel değerleri, kalp hızı, troponin (+) olan hasta sayısı (NSTEMI tanılı hasta sayısı), kanama oranları açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda mortalite oranı %13,6 idi. Girişimsel tedavi grubunda 6 aylık mortalite anlamlı olarak daha düşüktü (%8,6 vs %18,6, p:0,018).

Çalışmamızda 6 aylık mortalitenin öngördürücüleri; çok yüksek CRUSADE kanama riski, konservatif tedavi stratejisinin benimsenmesi, kardiyak biyobelirteçlerinin (troponin) pozitifliği olarak tespit edildi.

Tartışma

Genel nüfustaki yaş dağılımı ile ilişkilendirildiğinde ve genç yaş grubunun daha geniş olduğu ülkemiz ölçütlerine göre, NSTEAKS ile başvuran hastalar içinde yaşlı hastalar oldukça fazla bir yer tutmaktadır. Buna rağmen girişimsel tedavi alan yaşlı popülasyonu fazla olmamaktadır.

Bizim çalışmamızda, yaşlı hastalarda girişimsel tedavi alanlar, konservatif tedavi alanlara göre daha az mortalite riski taşımıştır. Yaşlı hastalara titiz bir risk değerlendirme sonrasında girişimsel tedavi yöntemi uygulandığında, mortalite yararı sağlanabilmektedir.

Sonuç

Çalışmamız yaşlı hastalarda girişimsel tedavinin mortalitede azalmayla ilişkili olduğunu ve girişimsel tedavinin 6 aylık sağkalımın bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar yaşlı hastaların da kapsamlı bir değerlendirmeden sonra girişimsel tedaviyi hak ettiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Yaşlı hastalar, girişimsel tedavi, 6 aylık mortalite

ABSTRACT

Introduction

Coronary artery disease (CAD) is a degenerative and inflammatory disorder which commonly effects middle-aged and elderly population. Although current guidelines recommend similar interventional strategies for elderly compared to young and middle-aged population, there is no randomized controlled trial on this issue. Also, elderly patients do not benefit from interventional treatment of CAD as much as the rest of the population do. In this study, we aimed to compare 6 month-mortality of elderly patients (>65 years of age) presented with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) treated with interventional methods and that of patients treated by conservative approach.

Material and Methods

A total of 300 patients older than 65 years-of-age presented NSTEMI between Jan'11 – May'13 were enrolled to this retrospectively designed study. Half of these patients were treated by interventional approach, and the rest of were treated conservatively. Demographic data, medications on admission, vital signs, biochemical and haematological parameters, cardiac biomarkers, ECGs, and routine transthoracic echocardiographic examinations of the patients were recorded from digital patient files of our hospital. GRACE and CRUSADE scores were calculated for each patient. Six month-mortality was interrogated through phone visits. Patients treated by interventional approach and conservatively were compared in terms of all these parameters.

Results

Mean age of the study population was 74.7 ± 6.3 years, and 157 (52%) of them were female. Conservative treatment group was significantly older (75.7 ± 6.7 vs 73.6 ± 5.9 years; $p = 0.05$). As the age gets older, interventional treatment approach had been chosen less (age = 65-74 years, 57%; age = 75-85 years, 45%; age > 85 years, 21% had been treated interventionally). Study groups were comparable in terms of GRACE scores, CRUSADE scores, left ventricular ejection fraction, medical history of CAD, diabetes mellitus, blood pressure and heart rate on admission, and frequency of bleeding complication. 6 month-mortality of study

population was 13.6%, while this was lower in patients treated by interventional approach (8.6% vs. 18.6%; $p = 0.018$). The predictors of 6 month-mortality were found as high CRUSADE bleeding risk, conservative approach, high troponin value.

Discussion

According to the age-based distribution in our country, despite higher prevalence of young ages, the elderly patients constitutes the majority of the patients presented with NSTEMI. However, elderly population receiving invasive management is still not high.

In our study, the mortality rate in elderly population whom received invasive therapeutic management, was found to be lower than the group remaining conservative. Thus, the benefit in mortality rate can be achieved in older patients with invasive therapeutic and diagnostic approach after a precise risk evaluation.

Conclusion

In our study, we suggest that interventional treatment of NSTEMI in elderly is associated with decrease in 6 month-mortality and an independent predictor of 6 month-survival. Our results support that elderly patients deserve interventional treatment options after their risk assessment.

Key words: Elderly patients, interventional treatment, 6 month mortality

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR.....	VIII
ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ.....	X
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akut Koroner Sendromlar ve Tanımları.....	2
2.1.1. Stabil olmayan anjina pectoris (UAP) tanımı.....	2
2.1.2. ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) tanımı.....	3
2.2. AKS de Epidemiyoloji ve Doğal Seyir.....	3
2.3. Fizyopatoloji.....	4
2.4. Klinik Tablo.....	4
2.5. Tanısal Araçlar.....	5
2.5.1. Fizik muayene.....	5
2.5.2 Elektrokardiyogram(EKG)	5
2.5.3. Biyolojik belirteçler.....	6
2.5.3.1. Kardiyak troponinler.....	6
2.5.3.2. Kreatin kinaz-MB.....	7
2.5.3.3. Miyogloblin.....	8
2.5.3.4. Diğer biyobelirteçler.....	9
2.5.4. Görüntüleme.....	9
2.5.4.1. İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri.....	9
2.5.4.2. İnvaziv görüntüleme (koroner anjiyografi)	10
2.5.5. Klinik risk değerlendirmesi.....	11
2.5.6. Risk skorları.....	11
2.5.6.1. Sonuca ilişkin risk skorları.....	11

2.5.6.2. Kanamaya ilişkin risk skorları.....	14
2.5.6.3. Uzun dönemde risk.....	16
2.6. Tedavi.....	17
2.6.1. Antiiskemik ilaçlar.....	17
2.6.2. Statinler.....	18
2.6.3. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACEİ ler) ve Anjiotensin II reseptör blokerleri(ARB ler)	18
2.6.4. Aldosteron reseptör antagonistleri.....	19
2.6.5. Antitrombositler ilaçlar.....	19
2.6.6. Glikoprotein(GP) IIb/IIIa reseptör antagonistleri.....	21
2.6.7. Antikoagülan ilaçlar.....	22
2.6.7.1. Pıhtılaşmayı indirekt olarak engelleyenler.....	22
2.6.7.2. Pıhtılaşmayı direk olarak engelleyenler(bivaluridin)	24
2.6.8. Koroner revaskülarizasyon.....	24
2.7. Girişimsel ve Konservatif Yaklaşımın Karşılaştırılması.....	24
2.8. Anjiyografi ve Girişimin Zamanlaması.....	25
2.8.1. Girişimsel strateji.....	26
2.8.2.Konservatif strateji.....	27
2.9. Perkütan Koroner Girişim Tekniği.....	27
2.10. Koroner Arter Baypass Cerrahisi.....	28
3. YAŞLI HASTALARDA AKUT KORONER SENDROMLAR.....	29
3.1. Yaşlılarda Tanı ve Risk Sınıflandırması.....	29
3.2. Tedaviye İlişkin Düşünceler.....	30
3.3. Girişimsel ve Konservatif Değerlendirme.....	30
4. MATERYAL VE METOD.....	33
4.1. Hasta Seçimi.....	33
4.2. İstatistiksel Analiz.....	33
5. BULGULAR.....	34
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
6.1. Tartışma.....	40
6.2. Sonuç.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45

KISALTMALAR

ACC:	American College of Cardiology (Amerikan Kardiyoloji Derneği)
ACEİ:	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ACT:	Aktive tromboplastin zamanı
ACUITY:	Akut Kateterizasyon ve Acil Girişim Önceliklerini Belirleme Stratejisi
AHA:	American Heart Association(Amerikan Kalp Derneği)
AKS:	Akut koroner sendrom
AMI:	Akut miyokart enfarktüsü
aPTT:	Aktive protrombin zamanı
ARB:	Anjiotensin reseptör blokeri
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CURE:	Kararsız Anjinada Yinelenen Olayları Önlemek için Klopidoğrel
CKMB:	Kreatin kinaz miyokart bandı
CRUSADE:	Kararsız anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması
DAVIT:	Danimarka Çalışma Grubunun Miyokart Enfarktüsünde Verapamil Çalışmaları
DM:	Diabetes mellitus
DMAH:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
EARLY-ACS:	ST- segment yükselmesiz akut koroner sendromda erken dönemde glikoprotein IIb/IIIa inhibisyonu
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyogram
ESC:	European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti)
FRISC:	Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (Koroner atardamar hastalığında kararsız durum sırasında fragmin)
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
GRACE:	Global Registry of Acute Coronary Events (Akut Koroner Olayların Global Kayıtları)
hsCRP:	Yüksek duyarlıklı C reaktif protein
HINT:	Hollanda Üniversitelerarası Nifedipin/Metoprolol çalışması
HT:	Hipertansiyon
ICTUS:	Kararsız Koroner Sendromlarda İnvaziv veya Konservatif Tedavi

IV: İntravenöz

KAH: Koroner arter hastalığı

KABG: Koroner arter baypass grefti

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MI: Miyokart enfarktüsü

MDRD: Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu

MPV: Ortalama trombosit hacmi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NCEP-ATP III: Ulusal kolesterol eğitim programı- erişkin tedavi paneli III

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

NSTEAKS: ST elevasyonsuz akut koroner sendrom

NSTEMI: ST elevasyonsuz miyokart enfarktüsü

NT-proBNP: N terminal ön uçlu beyin natriüretik peptit

OASIS: İskemik Sendromlara İlişkin Stratejileri Değerlendirme Organizasyonu

PLATO : Trombosit inhibisyonu ve hasta sonuçları

PKG: Perkütan koroner girişim

RDW: Retikülosit dağılım hacmi

RITA: Koroner Atardamar Hastalığında Kararsızlık Durumunu Araştırma Grubu

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

SPSS: Statistical Packagefor Social Sciencefor

STEAKS: ST elevasyonlu akut koroner sendrom

STEMI: ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü

TARGET: Tirofiban ve ReoPro benzer etkinlik sonuçları sağlıyor mu?

cTn-I/cTn-T/cTn-C: Kardiyak Troponin I/ Troponin T/ Troponin C

TIMI: Trombolysis in myocardial infarction(Miyokart enfarktüsünde tromboliz)

TIME: Trial of Invasive versus Medical Therapy in Elderly Patients

TRITON-TIMI -38: Prasugrel ile trombosit inhibisyonunu optimal düzeye çıkararak tedavi sonuçlarında elde edilen iyileşmenin değerlendirmesi–Miyokart enfarktüsünde tromboliz çalışması

UAP: Kararsız anjina pectoris(anstabil anjina pectoris)

UFH: Parçalanmamış-fraksiyonlanmamış heparin(Anfraksiyone heparin)

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Akut koroner sendromun spektrumu ve tanımı.....	3
Şekil 2: CRUSADE kanama skoru ile kanama arasındaki ilişki.....	16

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AKS dışında troponin yüksekliği yapabilecek klinik durumlar.....	8
Tablo 2: GRACE risk skoru.....	12
Tablo 3: Kaydedilmiş hasta popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde hastanede ve 6. aylarda ölüm oranları.....	12
Tablo 4: TIMI risk skorlaması.....	13
Tablo 5: TIMI risk skoruna göre istenmeyen olayların görülme sıklığı.....	13
Tablo 6: CRUSADE kanama skoru.....	15
Tablo 7: CRUSADE kanama skoruna göre görülebilecek kanama yüzdeleri.....	16
Tablo 8: Girişimsel tedavi endikasyonu taşıyan yüksek risk kriterleri.....	26
Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri.....	34
Tablo 10: Hastaların laboratuvar, vital ve risk parametreleri.....	35
Tablo 11: Exitus ve yaşayan hasta gruplarında demografik, ekokardiyografik, laboratuvar parametrelerinin ve risk skorlarının karşılaştırılması.....	37
Tablo 12: Tablo 11'in devamı(EF,yaş, GFR, GRACE ve CRUSADE alt gruplarının exitus ve yaşayan hasta popülasyonunda dağılımı).....	38
Tablo 13: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile mortalite öngördürücülerinin değerlendirilmesi.....	39

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı orta ve ileri yaştaki popülasyonu etkileyen dejeneratif ve inflamatuvar bir hastalıktır. Tanı ve tedavi seçeneklerindeki gelişmelere paralel olarak tüm dünyada yaşlı nüfusun giderek artması sonucunda yaşlı hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) sıklığı ve akut koroner sendrom(AKS) sıklığı artmaktadır. Her iki cinsiyette de KAH ve AKS insidansı yaştan artması ile paralellik gösterir(1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 75 yaş üzerindeki kişiler tüm nüfusun %6'sını oluşturmaktadır. Buna karşın akut miyokart enfarktüsü (AMI) nedeniyle hastane başvurularının %37'si ve AMI ile ilişkili tüm ölümlerin de %60'ı 75 yaş üzerindeki kişilerde görülmektedir(2). Avrupa ST-yükselmesiz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) kayıtlarında 75 yaş üzeri hastaların oranı %27-34.1 arasındadır ve ölüm oranları 75 yaş altı hastalardan iki kat daha fazladır(3). İskemik kalp hastalığından ölenlerin %83'ü 65 yaş üzeri olan hasta grubundadır. Buna rağmen yaşlı hastalarda son yıllarda girişimsel tanı ve tedavi yöntemlerinin daha az uygulandığı bildirilmektedir(4-8). Güncel kılavuzlar her ne kadar yaşlı hastaların genç ve orta yaşlı bireylerle benzer bir girişimsel strateji ile tedavisini önerse de yaşlı hasta grubunda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca yaşlı hastalar farklı nedenlerle girişimsel tedaviden yeterince yararlanamamaktadır. Ülkemizde ise bu konu ile ilgili yeterli ulusal veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, kliniğimize ST segment yükselmesiz akut koroner sendromla (NSTEAKS) başvuran 65 yaş ve üstü hastalarda girişimsel tedavi yapılması ile konservatif stratejinin karşılaştırılmasında 6 aylık mortalitenin nasıl olduğu amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

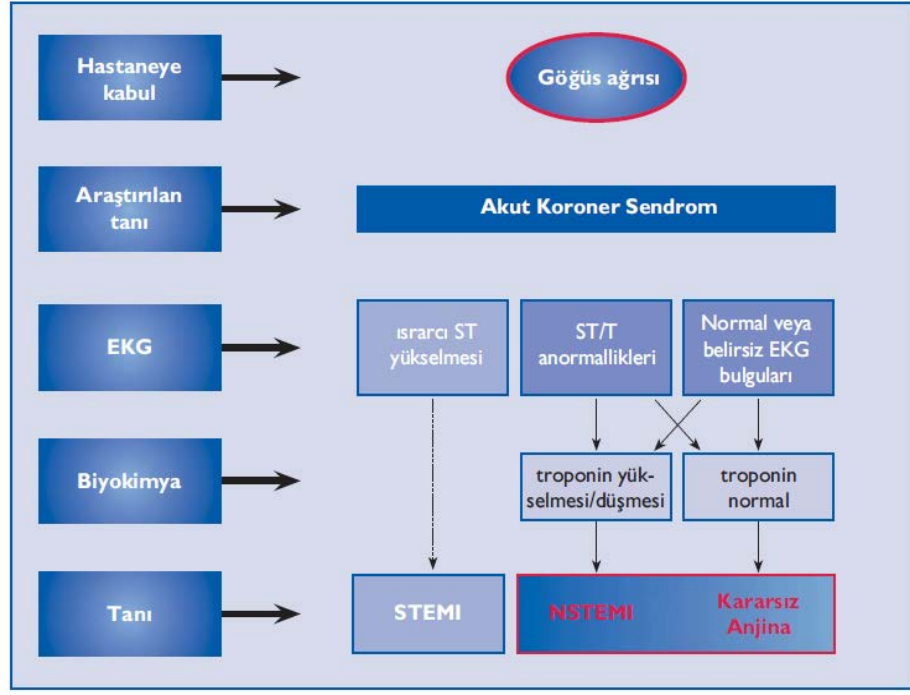
2.1. Akut Koroner Sendromlar ve Tanımları

Akut Koroner Sendrom(AKS), koroner arteriyel plağın erozyonu ve/veya rüptürünü takiben koroner arterde tromboz, embolizasyon ve miyokart perfüzyonunun farklı derecelerde bozulmasıyla komplike olabilen klinik belirtiler spektrumunu tanımlar.

Klinik pratikte AKS terimi; ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü(STEMI yada STEAKS), ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü(NSTEMI), stabil olmayan anjina pektoris(Kararsız anjina=UAP) ve ani kardiyak ölüm olmak üzere geniş spektrumlu bir dizi klinik tabloyu içeren başlangıç tanısı olarak kullanılır (9). Ayrıca, NSTEMI ile UAP, ST segment yükselmesiz AKS(NSTEAKS) olarak ortak bir tanıda değerlendirilir. Spesifik tanıya yönelme için ilk adım, çekilen EKG’deki ST segmentine dayanır. Tipik ST elevasyonunun olması durumu STEMI(STEAKS)’yi düşündürür. ST elevasyonunun olmaması halinde laboratuvar parametrelerinde miyokart nekroz belirteçlerine(özellikle kardiyak troponinler) bakılır(10). NSTEMI’ nin UAP’tan ayırımı semptom ve EKG ile mümkün olmamakla birlikte bu iki klinik durum için uygulanacak ilk müdahale ve koroner girişim yaklaşımı da farklı değildir. NSTEMI’de miyokart nekroz belirteçlerinin artışı söz konusu iken UAP’ta kardiyak enzimler normal değerlerdedir.

2.1.1. Stabil olmayan anjina pektoris (UAP) tanımı

Akut koroner sendromlar içinde en subjektif tanı konulabilen klinik durumdur. Daha önceden de değinildiği gibi semptom ve EKG bulguları açısından klinik prezentasyonu NSTEMI ile benzer olsa da ayırıcı tanıda kardiyak biyobelirteçlerin önemi ön plandadır. Kardiyak enzimlerde artış olmaması ile ayırım yapılır.



Şekil 1: Akut koroner sendromun spektrumu ve tanımı(ESC 2011, NSTEAKS kılavuzu)

2.1.2. ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) tanımı

NSTEMI, UAP'a yakın bir klinik tablodur. Elektrokardiyografide ST segment elevasyonunun olmadığı durumda miyokart nekrozu olduğunu kanıtlayan kardiyak biyobelirteçlerin yüksekliğine bakılarak tanı konulur. Kardiyak biyobelirteç yüksekliğinin saptanması UAP'a göre daha objektif bir tanı imkanı sağlar. Erken evrede risk belirlemede kardiyak biyobelirteç yüksekliği ve olası ST segment değişiklikleri hastaların riskini belirler ve yüksek riskli olduğunu gösterir. .

2.2. AKS de Epidemiyoloji ve Doğal Seyir

Hastane kayıtlarından elde edilen veriler NSTEAKS'nin STEAKS'den daha sık görüldüğünü göstermektedir(11). NSTEAKS'si olanlara göre STEAKS hastalarında, hastanede ölüm oranları daha yüksek (sırasıyla % 3-5 ve 7) olmasına rağmen 6. aylardaki oranlar her iki durumda da birbirlerine çok benzemektedir (sırasıyla % 12 ve 13)(11,12,13). Uzun vadede NSTEAKS'nin prognozunun STEAKS den daha kötü olduğu gösterilmiştir. Dördüncü yıl sonunda ölüm oranları 2 kat daha fazla NSTEAKS lehinedir(14). Orta ve uzun dönemde bu gelişme farklı

hasta profillerine bağılı olabilir. Çünkü NSTEAKS hastaları daha yaşı, daha fazla komorbiditeli (özellikle diyabet ve böbrek yetmezliğı) olma eğilimindedir.

2.3. Fizyopatoloji

Genellikle aterosklerotik zeminde oluşan hassas plaklarda, artmış duvar stresi ve sonrasında oluşan endotel hasarı sonucu rüptür meydana gelir. Plak rüptürüne sekonder trombosit adhezyonu-agregasyonu, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu neticesinde oluşan koroner tromboz, AKS patogenezinin sorumludur.

Nadiren de olsa AKS, ateroskleroz dışı bir nedene (örn: arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, doğuştan anomaliler, kokain kötüye kullanımı veya kalp kateterizasyonu gibi) bağılı olabilir.

Ateroskleroz: Ateroskleroz, kanda dolaşan başta yüksek yoğunluklu lipoprotein(LDL) kolesterol olmak üzere, lipoprotein parçacıklarının sağlam ve/veya disfonksiyonel vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi, okside olması, okside LDL kolesterolün tetiklediğı sitokinlerin, büyüme faktörlerinin salgılanmasıyla başlayan monosit-makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast vb. hücrelerin rol oynadığı kronik enflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (15). Aterosklerozun öncül lezyonu olan yağlı çizgilenmelerin oluşumunda arteryel hücre duvarında lipoprotein birikimi rol oynamaktadır.

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan ateroskleroz; aort, karotis ve iliyak arterler gibi elastik arterler ile koroner ve popliteal arterler gibi büyük ve orta çaplı müküler arterlerin hastalığı olmakla, nadir de olsa daha küçük çaplı arterleri de etkileyebilmektedir. (16).

2.4. Klinik Tablo

NSTE-AKS'nin tipik klinik belirtisi; retrosternal veya sol prekordiyal yerleşimli, yanma, sıkıştırma- baskı tarzında, sol kola-çeneye-sırta yayılım gösterebilen, bazen nefes darlığı, terleme, baş dönmesi, çarpıntı, bulantı ve kusma yakınmalarının eşlik ettiği ve 15-20 dakika süren ve nitrata cevap verebilen bir ağrı tipindedir. Ancak atipik belirtiler de seyrek görülmemektedir(17). Bu belirtiler epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır gibi, bazen plöretik bir ağrıya benzeyen göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığını içerir. Atipik belirtiler daha

çok yaşı (> 75 yaş) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan kişilerde gözlenmektedir(17,18). Anjinal yakınmaları olmayan veya atipik semptomları olan AKS olgularına tahmin edilenden daha yüksek oranda rastlanılmaktadır(19).

Hastayla iletişim kurulurken göğüs ağrısının akut aort disseksiyonu, pulmoner emboli, pnömotoraks, perforant peptik ülser ve özefagus rüptürü gibi mortalitesi yüksek kardiyak kökenli olmayan nedenleri de sorgulanmalıdır.

2.5. Tanısal Araçlar

2.5.1. Fizik muayene

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Fizik muayenenin önemli bir hedefi, göğüs ağrısı, iskemiye bağlı olmayan kalp bozuklukları (örn. akciğer embolisi, aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapağı hastalıkları) veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalp dışı nedenleri örn: pnömotoraks, pnömoni, plevral efüzyonu dışlamaktır. Bu açıdan üst ve alt ekstremitelerden ölçülen kan basınçları arasında farklılıklar, düzensiz nabız, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonla ağrı ve karın içi kitleler NSTEMI dışı tanılara işaret eden fiziksel bulgulardır.

2.5.2. Elektrokardiyogram(EKG)

AKS kliniği ile başvuran olgularda ilk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) elektrokardiyogram(EKG) çekilmeli ve uzman doktor tarafından hemen yorumlanmalıdır(20).

NSTEMI'nin karakteristik EKG anormallikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir(12,21). Miyokart enfarktüsünün erken evrelerinde sivrileşmiş hiperakut T dalgaları tek bulgu olabilir. Israrlı ST-yükselmesi (> 20 dk) farklı bir tedaviyi gerektiren STEMI'yi düşündürür. İlk çekilen EKG normalse veya kesin sonuç vermiyorsa, hastada semptomlar geliştiğinde ilave EKG'ler çekilmeli ve EKG kayıtları asemptomatik durumda elde edilenlerle karşılaştırılmalıdır.

Özellikle sol ventrikül hipertrofisi veya MI öyküsü olanlarda mümkünse önceki EKG'lerle karşılaştırma önemlidir. EKG çekimleri ilk başvurudan sonraki en

azından 3.6.9. ve 24. saatte, göğüs ağrısı veya semptomlar nüks ettiğinde hemen yinelenmelidir. Tamamen normal bir EKG'nin NSTEAKS olasılığını ekarte etmediği bilinmelidir. Yapılan çalışmalar normal EKG nedeniyle acil ünitelerinden taburcu edilen olguların %5' ine sonradan akut miyokart enfarktüsü(AMI) veya UAP tanısının konduğunu göstermiştir(22). Yine yapılan bir çalışmada, AMI hastalarında ilk alınan EKG'nin hastaların %45'nde tanısız olmadığı ve yine hastaların %20'nde normal olduğu saptanmıştır(23).

2.5.3. Biyolojik belirteçler

Hastanın tariflediği semptomlar her zaman spesifik olmayacağı için ve EKG'de her zaman diagnostik bulgular görülemeyebileceği için kardiyak biyobelirteçlerin AKS'lerin tanı ve tedavi planının şekillenmesindeki önemi artmaktadır.

2.5.3.1. Kardiyak troponinler

Kardiyak Troponin-T(cTn-T) ve kardiyak Troponin-I(cTn-I), farklı aminoasit dizilimine sahip olmakla birlikte AKS tanısında kantitatif ya da kalitatif olarak hızlı ve doğru bir biçimde ölçülebilmektedir(24,25). Buna karşılık kardiyak Troponin-C(cTn-C)'nin kardiyak özgüllüğü düşüktür. Bugünkü modern ölçümlerle cTnT ve cTn-I kalp için eşit özgüllükte kabul edilmektedir.

cTn-T ve I miyokart hasarını izleyen 3-12.saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24.saatte ulaşır. cTn-I yaklaşık 10 gün, cTnT ise 14 gün kadar yüksek kalır(24,25,26). Troponinlerin yüksek kalma süresiyle infarktüsün yaygınlığı, tipi veya tedaviye olan yanıt arasında bir ilişki gösterilememiştir (26).

Kardiyak troponinler (cTn-T ve cTn-I) miyokard hücre hasarına işaret eden en özgül ve duyarlı laboratuvar belirteçleri olması nedeniyle, konvansiyel tanı kriteri olan CK-MB enziminin yerini almış ve günümüzde AMI tanısında altın standart olarak kabul edilmektedirler(27). AHA/ACC(Amerikan Kalp Derneği/Amerikan Kardiyoloji Derneği) ve ESC(Avrupa Kardiyoloji Derneği)'nin NSTEAKS ile ilgili kılavuzlarında troponinlerin hem tanısız, hem de tedavi kararları açısından önemli bir rolü bulunmaktadır(28,29). Genellikle ilk ölçümü yüksek olan hastaların prognozu daha kötü olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda 4, 8 ve 12 saat sonra tekrarlanan

ölçümlerde yükselme olmasının da tanısal ve prognostik olarak önem taşıdığı gösterilmiştir (30). Hasta kabulde bakılan tek bir değerin MI için negatif öngördürücü değeri % 95'den yüksek olup başvurudan sonraki 3 saat içinde yapılan ikinci bir testle MI için testin duyarlılığı % 100'e ulaşmaktadır(31,32). FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease)(Koroner atardamar hastalığında kararsız durum sırasında fragmin) çalışmasında Tn-T(+) olan hastalarda 30 günlük mortalite %11,8 iken Tn(-) olan hastalarda %3,9 bulunmuştur(33).

Ayırıcı tanılarda göğüs ağrısıyla kendini gösteren dissekan aort anevrizması veya akciğer embolisi gibi başka yaşamı tehdit edici hastalıklar da troponin düzeylerinin yükselmesine neden olabildiklerinden her zaman ayırıcı tanılar arasında göz önüne alınmalıdır. Koroner arterlerle ilişkili olmayan miyokart hasarında da kardiyak troponinler yükselmektedir (*Tablo 1*). Bu tespit bu belirtecin duyarlılık derecesini yansıttığı gibi elde edilen değer 'yanlış pozitif' olarak tanımlanmamalıdır. İskelet kası miyopatileri ve kronik böbrek hastalığında 'yanlış pozitif' sonuçlar alındığı kanıtlanmıştır. Serum kreatinin düzeyi $>2,5$ mg/dL ($221 \mu\text{mol/L}$) ise kanıtlanmış AKS yokluğunda, olumsuz bir prognozla ilişkili olarak sıklıkla troponin düzeylerinin de yükseldiği saptanır(34,35).

2.5.3.2. Kreatin kinaz-MB

CK-MB miyokard hasarını takiben 3-12 saat içinde yükselmeye başlar, 24.saatte zirve değerine ulaşır, 48-72 saat içinde de normale döner(24,25,26). Kontüzyon, aşırı egzersiz, konvülsiyonlar, intramüsküler enjeksiyonlar, pulmoner emboli, elektrik çarpması, kardiyoversiyon, miyokarditler, perikarditler, kalp cerrahisi sonrasında CK-MB yükselebilir. Ayrıca böbrek yetmezliğinde ve hipotiroidi de de klirens azalacağı için CK-MB düzeyleri yüksek bulunabilir(24,26). CK ve CK-MB'nin seri ölçümleri ile infarktüs büyüklüğü ve yaygınlığının tahmin edilebileceği gösterilmiştir(36).

Komplikasyonsuz intrakoroner girişimlerden sonra CK-MB yükselmesinin çok nadir olduğunu iddia eden çalışmalar olmasına karşın(37), bu oranı çok yüksek bulan çalışmalar da vardır(38). Bugün için CK-MB'de girişim sonrası bazal değerlere göre 3 kat artış olması yeni bir MI olarak değerlendirilmektedir.

AKUT KORONER SENDROMLAR DIŞINDA YÜKSEK TROPONİN DEĞERLERİNİN OLASI NEDENLERİ
1-Akut veya kronik böbrek işlev bozukluğu
2-Ağır konjestif kalp yetersizliği(akut veya kronik)
3-Hipertansif krizler
4-Taşı veya bradiaritmiler
5-Pulmoner emboli veya ağır pulmoner hipertansiyon
6-İnflamatuvar hastalıklar(Ör:Miyokardit)
7-İnme veya subaraknoid kanama olmak üzere akut merkezi sinir sistemi hastalıkları
8-Aort diseksiyonu, aort kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomiyopati
9-Kalp kontüzyonu, ablasyon, pacing, kardiyoversiyon, endomiyokardiyal biopsi
10-Hipotiroidi
11-Rabdomiyoliz
12-Apikal balonlaşma sendromu
13-İnfiltratif hastalıklar(Ör: Amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis)
14-İlaç toksisitesi(Ör: adriamisin, 5- florourasil, herceptin, yılan zehirleri)
15-Vücut yüzeyinin %30 dan fazlasını etkileyen yanıklar
16-Kritik hastalar, özellikle solunum yetmezliği veya sepsisi olan hastalar

Tablo 1: AKS dışında troponin yüksekliği yapabilecek klinik durumlar

2.5.3.3. Miyogloblin

Miyogloblin, AKS'ye duyarlı fakat özgül olmayan bir belirteç olarak kabul edilir. Miyokarttan hızla salınır ve böbreklerden hızla atılır(39). Hızlı kinetiği nedeniyle miyogloblin akut bir olayın başlangıcından sonra erken yükselir (ortalama 1-4 saat). Bu nedenle, kardiyak hasarın erken saptanması ve/veya ekarte edilmesi açısından önemlidir. Serumda bulunma süresi 12-18 saat kadardır.

Miyogloblin özgüllüğü olmadığı için, pozitif prediktif değerinden ziyade negatif prediktif değeri önem taşır. 6 saat geçtikten sonra artış olmaması, kardiyak hasarı ekarte etmek için doğru bir kriterdir(40). Bu hızlı triyajın gerekli olduğu durumlarda önemli olabilir.

2.5.3.4. Diğer biyobelirteçler

Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein(hsCRP) ve beyin natriüretik peptit (BNP) testleri AKS prognozunu değerlendirmede rutin olarak uygulanabildiği gibi geçerlilikleri yaygın biçimde doğrulanmıştır. Güçlü kanıtlara dayalı retrospektif veriler NSTEMI'de BNP veya NT-proBNP düzeyleri yükselmiş hastalarda, daha düşük düzeyleri olan hastalara göre troponin ve hsCRP ölçümlerinden bağımsız olarak ölüm oranlarının üç veya beş kat arttığını göstermiştir(41). Bu belirteçlerin düzeyi, yaş, Killip sınıfı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(EF) için düzenlemeler yapıldıktan sonra bile ölüm riskiyle kuvvetle ilişkilidir(42). Ancak, uzun dönemli prognoz belirteçleri olarak ilk risk sınıflandırması ve sonuçta NSTEMI'de ilk tedavi stratejisini seçmede kısıtlı değere sahiptirler(41).

Troponin negatif NSTEMI hastaları arasında yüksek hsCRP (>10 mg/L) düzeylerinin uzun dönemde oluşan ölüm oranlarının (6 ay-4 yıl arası) öngördürücü faktörleri olduğuna ilişkin sağlam kanıtlar mevcuttur(42,43,44). FRISC çalışması yüksek hsCRP düzeylerinin ilk tipik atak sırasında yüksek ölüm oranlarıyla ilişkili olduğunu ve bu riskin 4 yıl boyunca sürekli arttığını doğrulamıştır(33,45). Sürekli yüksek duyarlılıklı CRP düzeylerine sahip hastalar en yüksek riski taşımaktadır(46).

Böbrek işlevlerinde bozulma AKS hastalarında daha uzun sürede oluşan mortalitenin güçlü bir bağımsız öngördürücü faktörüdür(47). Böbrek işlevlerini değerlendirmek ve glomerüler filtrasyon hızını(GFR) tahmini olarak hesaplamak için Cockcroft- Gault ve Böbrek Hastalığında kısaltılmış Diyet Modifikasyonu(MDRD) formülü gibi çeşitli formüller geliştirilmiştir. GFR'de azalmayla birlikte üssel olarak uzun dönemde ölüm oranları artmaktadır.

2.5.4. Görüntüleme

2.5.4.1. İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri

Ulaşılabilirliği kolay olması nedeniyle AKS de ekokardiyografi en önemli görüntüleme yöntemidir. Tecrübeli kişiler tarafından bakıldığında iskemi sırasında geçici segmental hipokinezi veya akinezi saptanabilir. Pulmoner emboli, aort diseksiyonu, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve perikard efüzyonu gibi ayırıcı tanımlar da tanımlanabilir(48).

AKS şüphesine rağmen EKG si tanısal olmayan kardiyak biyolojik belirteçleri negatif olan ve anginası o sırada olmayan hastalarda stres görüntüleme testi yapılabilir. Çeşitli çalışmalar stres ekokardiyografisini kullanmış stres ekokardiyogramlar normal olmasına rağmen yüksek oranda negatif öngördürücü değerler ve/veya mükemmel sonuçlar almıştır(49).

Kalbin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) kalbin fonksiyonel durumunu, perfüzyon ve skar dokusu varlığını tek çekimde değerlendirebilir. Ancak MRG, henüz yaygın biçimde kullanılmamaktadır. Çeşitli çalışmalar AKS'yi tespit veya dışlama açısından MRG nin yararlı olduğunu göstermiştir(50). Ayrıca MRG, miyokart dokusunun canlılığını koruyup korumadığını ve miyokarditi de saptayabilmektedir. Aynı şekilde nükleer görüntülemenin de yararlı olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bu hizmetlerden her zaman yaygın biçimde yararlanılamamaktadır. EKG değişiklikleri, süregelen iskemi veya MI kanıtı olmaksızın göğüs ağrısıyla gelen hastalar arasında önceliklerine göre sıralama yapmak için istirahatte çekilen miyokart sintigrafisinin yararlı olduğu gösterilmiştir(51).

Günümüzde iskeminin belirlenmesi için multidedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı yaygın olarak kullanılmamakla birlikte bu cihaz koroner anatomisinin doğrudan görüntülenmesini sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalar tarama testleri normal olduğu halde yüksek negatif öngördürücü değerler ve/veya mükemmel sonuçlar bildirmişlerdir(52-56)

Bu sonuçla koroner BT anjiyografisi göğüs ağrısının AKS ve diğer nedenlerinin ayrımında yardımcı olabilir.

2.5.4.2. İnvaziv görüntüleme (koroner anjiyografi)

Koroner anjiyografi, Koroner arter hastalığı(KAH) nın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından altın standart bir incelemedir. İlişkin EKG bulguları ve bölgesel duvarı hareket anormallikleri bağlamında koroner anjiyografi bulguları sıklıkla suçlu lezyonun tanımlanmasına olanak tanır.

2.5.5. Klinik risk değerlendirmesi

İleri yaşı, diyabet, böbrek yetmezliği veya eşlik eden rahatsızlıklar gibi genel klinik risk belirteçlerine ilaveten başlangıçtaki klinik belirtiler erken prognozun yüksek derecede öngördürücü faktörleridir.

İstirahat halinde semptomların varlığı fiziksel efor sırasında oluşan semptomlara göre daha kötü bir prognozun habercisidir. Ara ara hastalık belirtileri gösteren hastalarda tipik olaydan önce oluşan giderek artan sayıda olay da sonucu etkiler. Hastaneye başvuruda taşikardi, hipotansiyon veya kalp yetersizliği varlığı kötü bir prognozu gösterdiği gibi hızlı tanı ve tedaviyi gerektirir(57,58,59)

2.5.6. Risk skorları

Klinik karar verme süreci için riskin sayısal değerlendirilmesi yararlıdır. İskemi ve kanama risklerini değerlendirme amacıyla farklı sonuçlar ve zaman dilimleri için birkaç skor geliştirilmiştir. Klinik uygulamada basit risk skorları daha uygun ve tercih edilebilir parametrelerdir.

2.5.6.1. Sonuca ilişkin risk skorları

Kısa ve orta vadede iskemik olayları öngören birkaç risk skoru arasında en yaygın biçimde GRACE(Global Registry of Acute Coronary Events)(Akut Koroner Olayların Global Kayıtları)(59) ve TIMI(Trombolysis in myocardial infarction(Miyokart enfarktüsünde tromboliz))(58) risk skorları kullanılmaktadır. Popölasyonlar, sonuçlar, zaman dilimleri ve yine başlangıçtaki karakteristik özellikler, hasta öyküsü, klinik veya hemodinamik belirtiler, EKG, laboratuvar ölçümleri ve tedaviler göz önüne alınarak belirlenen öngördürücü faktörler açısından bazı farklılıklar mevcuttur.

Doğrudan karşılaştırmalara dayanan(60,61) GRACE risk skoru iyi bir ayırt edici güce sahip olduğundan hem hasta kabul hem de hastaneden çıkışta riskin en doğru sınıflandırmasını sağlamaktadır (Tablo 3-4). TIMI risk skorunun(Tablo 5-6) (bir ek skollama sistemindeki yalnızca 6 değişkeni kullanarak) kullanılması daha basit olmasına rağmen tanıları ayırt etmedeki doğruluk derecesi GRACE risk skoruna göre daha düşüktür(61). Bunun nedeni Killip sınıfı, kalp hızı ve sistolik kan basıncı gibi kilit risk faktörlerini hesaba katmamasında yatmaktadır(62).

GRACE RİSK SKORU(puan)		
YAŞ(yıl) <40= 0 40-49= 18 50-59= 36 60-69= 55 70-79= 73 ≥80= 91	SİSTOLİK KB(mmHg) <80= 63 80-99= 58 110-119= 47 120-139= 37 140-159= 26 160-199= 11 ≥200= 0	KİLLİP SINIF Clas I = 0 Clas II = 21 Clas III= 43 Clas IV= 64 KARDİYAK ARREST=43
KALP HIZI(dk) <70= 0 70-89= 7 90-109= 13 110-149= 123 150-199= 36 ≥200= 0	KREATİNİN(mg/dl) 0-0.39= 2 0.4-0.79= 5 0.8-1.19= 8 1.2-1.59= 11 1.6-1.99= 14 2-3.99= 23 ≥4= 31	KARDİYAK ENZİMLERDE ARTIŞ=15 ST SEGMENT DEĞİŞİKLİĞİ=30

Tablo 2: GRACE risk skoru

Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastanede mortalite(%)
Düşük	≤108	<1
Orta	109-140	1-3
Yüksek	>140	>3
Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastaneden çıkıştan itibaren 6. Aya kadar mortalite(%)
Düşük	≤88	<3
Orta	89-118	3-8
Yüksek	>118	>8

Tablo 3: Kaydedilmiş hasta popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde hastanede ve 6. aylarda ölüm oranları

TIMI risk skorlaması kriterleri	
Puan	Kriter
1	Yaş >65
1	3 veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörünün olması
1	Koroner arterlerde %50 ve üzeri daralma ile seyreden koroner arter hastalığı
1	EKG’de ST segment değişikliği olması
1	Son 24 saat içinde ikiden fazla anjina atakının varlığı
1	Son bir hafta içinde aspirin kullanılması
1	Artmış serum kardiyak biyobelirteçleri

Tablo 4: TIMI risk skorlaması

NSTEAKS de TIMI risk skorlaması	
TIMI risk skoru	14. günde ölüm, yeni yada tekrarlayan MI, acil revaskülarizasyon gerektiren şiddetli, tekrarlayan iskemi(%)
0-1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6-7	40,9

Tablo 5: TIMI risk skoruna göre istenmeyen olayların görülme sıklığı

2.5.6.2. Kanamaya ilişkin risk skorları

Kanama, NSTE-AKS'de olumsuz bir prognozla ilişkilidir. Mümkünse kanamayı azaltmak için her çaba sarf edilmelidir. Birkaç değişken hastanede yatış sırasında önemli kanama riskinin farklı düzeylerde sınıflandırılmasına yardımcı olabilmektedir. AKS ve perkütan koroner girişim(PKG) ortamında hastaların kayıtları veya çalışma kohortları göz önüne alınarak kanama risk skorları geliştirilmiştir. Geniş ölçekli (71277 hastayı kapsayan) CRUSADE(Kararsız anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması) çalışması kayıtlarından CRUSADE kanama risk skoru geliştirilmiş ve daha sonra aynı kayıtlar göz önüne alınarak düzenlenen bir validasyon kohortunda da (17857 hastayı kapsayan) bu skorların geçerliliği doğrulanmıştır(63).

Risk skorlarındaki artışla birlikte önemli kanama oranları giderek artmıştır (Şekil 2). Hasta kabul ve tedavi değişkenlerini bütünleştirerek kanama riskini tahmin eden bu skor göreceli olarak yüksek bir doğruluk derecesine sahiptir. Bu kanama risk skorunda öngördürücü faktörler listesi içinde yaş bulunmamakla birlikte kreatinin klirensi hesaplamalarına dahil edilmektedir(43).

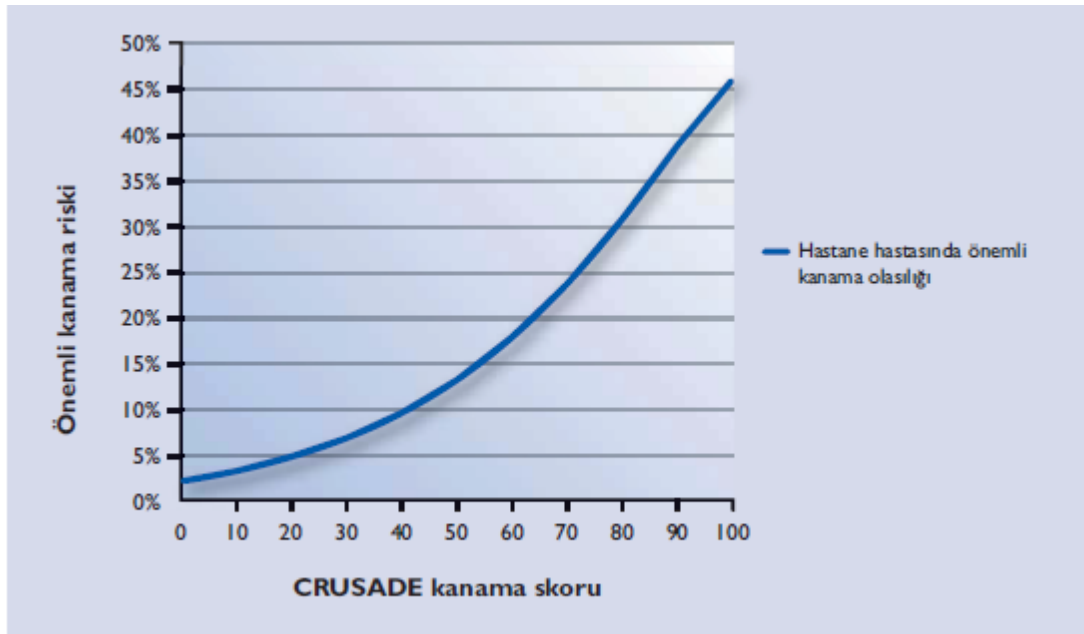
Hiçbir skor klinik değerlendirmenin yerini tutmamakta, aksine bireyler ve belli bir popülasyonda kanama riskini değerlendiren somut bir klinik aracı temsil etmektedirler.

Hastanede yatan hastalarda CRUSADE kanama skorunu belirlemek için kullanılan algoritma	
Öngördürücü faktör	Skor
İlk hematokrit değeri, %	
<31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥40	0
Kreatinin klirensi, ml/dk	
≤15	39
>15-30	35
>30-60	28
>60-90	17
>90-120	7
>120	0
Dakika kalp atım sayısı	
≤70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥121	11
Cinsiyet	
Erkek	0
Kadın	8
Başvuruda KKY tablosu	
Yok	0
Var	7
Damar hastalığı öyküsü	
Yok	0
Var	6
Diabetes mellitus	
Yok	0
Var	6
Sistolik kan basıncı, mm/Hg	
≤90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
180-200	3
≥201	5

Tablo 6: CRUSADE kanama skoru

Risk sınıfı	Puan	Risk(%)
Düşük	21-30	5.5
Orta	31-40	8.6
Yüksek	41-50	11.9
Çok yüksek	51-91	19.5

Tablo 7: CRUSADE kanama skoruna göre görülebilecek kanama yüzdeleri



Şekil 2: CRUSADE kanama skoru ile kanama arasındaki ilişki(ESC 2011, NSTEAKS kılavuzu)

2.5.6.3. Uzun dönemde risk

Erken dönemdeki risk faktörlerine ilaveten yıllar süren izlem sırasında birçok başka faktör de uzun dönemde oluşan riskle ilişkilidir. Belirlenmiş risk skorları üzerine erken risk sınıflandırmasını ayrıntılı tanımlamak için bu faktörler önem taşımakta olduğu gibi başlangıçta tedavi ve girişimsel stratejilerin yoğunlaştırılmasına yol açabilmektedir. Bu faktörler, komplike olmuş klinik süreci, sol ventrikül sistolik fonksiyonu, KAH'ın şiddet derecesini, revaskülarizasyon durumunu, girişimsel olmayan testlerle belirlenen arta kalmış iskemi kanıtlarını içerir.

2.6. Tedavi

2.6.1. Antiiskemik ilaçlar

Antiiskemik ilaçlar ya miyokardın oksijen talebini (kalp hızını, kan basıncını, önyükü düşürerek veya miyokardın kasılma yetisini zayıflatarak) azaltmakta ya da (koroner vazodilatasyonu tetikleyerek) miyokarda giden oksijen miktarını artırmaktadır.

Beta blokerler

Beta-blokerler miyokardın oksijen gereksinimini ve kalbin iş yükünü azaltır. Sağkalımı iyileştirir, infarkt büyüklüğünü, ventriküler aritmileri ve tekrarlayan iskemiyi azaltır(64). NSTEAKS hastalarının tedavisini takip eden CRUSADE kayıtlarında, akut beta blokaj tedavisi almak üzere seçilen hastaların, hastanede ölüm oranlarının %34 oranında azaldığı görülmüştür(65).

Nitratlar

Nitratlar koroner arterleri dilate ederek miyokarda olan kan akımını artırır. Genellikle iskemik göğüs ağrısı ve kan basıncının kontrolü için kullanılmaktadır. Kararsız anjinada nitratların kullanılması geniş ölçüde fizyopatolojik düşünceler ve klinik deneyime dayanmaktadır.

Hastaneye kabulü gerektiren NSTEAKS hastalarında semptomların giderilmesi ve ST çökmesinin düzelmesi açısından intravenöz (IV) nitratlar dil altı nitratlardan daha etkilidir(66). Yan etkiler oluşmadıkça (kayda değer baş ağrısı ve hipotansiyon) semptomlar (anjina ya da nefes darlığı) geçene kadar doz arttırımı yapılır. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda nitratların mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir(67,68).

Hipotansiyon ve 24 saat içinde fosfodiesteraz-5 inhibitörü (sildenafil, tadalafil veya vardenafil) kullanımı nitrat kullanımı için kontrendikasyonları oluşturmaktadır.

Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri miyokardın oksijen gereksinimini azaltır, kan basıncını düşürür, koroner ve periferik vazodilatasyona neden olur. Beta blokerler için kontrendikasyonu bulunan ya da tam doz nitrat ve beta blokerlere rağmen sürekli veya tekrarlayan semptomları olan hastalarda kullanılması önerilmektedir. AKS'li hastalarda, kalsiyum kanal blokerleri mortaliteyi azaltmamaktadır(69,70).

HINT (Hollanda Üniversitelerarası Nifedipin/Metoprolol çalışması) çalışmasında, metoprolole göre nifedipinle daha fazla sayıda reenfarktüs oluşumu nedeniyle nifedipin kesilmiş, ilacın daha fazla zarar verme eğilimi erken dönemde engellenmiştir(71). Aksine, Danimarka Çalışma Grubunun Miyokart Enfarktüsünde Verapamil Çalışmalarında (DAVIT-I ve DAVIT-II) en büyük yararı sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kişilerde gözlenmek üzere verapamilin ani ölüm, yeniden enfarktüs oluşumu ve total mortalitede önemli azalmalara yol açtığı gösterilmiştir(72). Diltiazem çalışmalarında da benzer eğilimler görülmüştür(73).

2.6.2. Statinler

Yapılan çalışmalarda statinlerin STEMI ve NSTEMI hastalarında yararlı oldukları gösterilmiştir. Cannon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya ortalama yaşı 58 ± 11 olan hastalar alınmış ve yaş gruplarına (< 65 yaş ve > 65 yaş hastalar) göre analiz yapılmıştır(74). Ray ve arkadaşları, AKS sonrası sekonder koruma amacıyla Ulusal kolesterol eğitim programı- erişkin tedavi paneli III(NCEP ATP III)'ün önerdiği ideal LDL hedeflerine ulaşmak için yoğun statin tedavisinin etkinlik ve güvenliğinin yaşlı ve genç hastalarda karşılaştırılabilir olduğunu göstermişlerdir(75). Sonuç olarak, özellikle yaşlı hastalarda yoğun lipid düşürücü tedavinin herhangi bir nedene bağlı ölüm, miyokart infarktüsü, kararsız anjina, revaskülarizasyon ve inme gibi son noktalar açısından minimum yararlı olduğu saptanmıştır.

2.6.3. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACEİ ler) ve Anjiotensin II reseptör blokerleri(ARB ler)

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACEİ), MI sonrası sol ventrikül sistolik işlevi azalmış(klinik olarak kalp yetersizliği ile birlikte veya değil) hastalarda remodelingi azaltma ve sağ kalımı iyileştirmede yararlıdır(76,77,78) ayrıca ACEİ'lerin antiaterojenik etkileri de vardır(79,80,81). Ramipril ve perindoprilin bu etkinlikleri gösterilmiştir. ACEİ lerin MI sonrası iskemik olayların yinelenmesinin önlenmesi için tüm hastalara kontrendikasyon olmadığı müddetçe verilmesi düşünülmelidir.

Son çalışmalarda anjiotensin II reseptör blokerlerinin sol ventrikül sistolik işlevi azalmış MI hastalarında kullanılabileceği gösterilmiştir(82,83). ACEİ leri tolere edemeyen kalp yetersizliği semptomları(EF <%40) olan MI hastalarında hasta kabulden hemen sonra kontrendikasyon olmadığı müddetçe verilmelidir.

2.6.4. Aldesteron reseptör antagonistleri

Spironlakton(84) ve Eplerenon(85) MI sonrası kalp yetersizliği gelişen yada EF düşüklüğü (<%40) gelişmiş hastalarda verilebilen ajanlardır.

2.6.5. Antitrombositer ilaçlar

Hem akut iskemik komplikasyonlar hem de yinelenen aterotrombotik olayların gelişme riskini azaltmak amacıyla NSTEMI-AKS tanısı konduğunda mümkün olduğu kadar erkenden antitrombositer tedaviye başlanmalıdır. Trombositler her biri farklı etki mekanizması olan üç sınıf ilaç grubu Örn; aspirin, P2Y12 inhibitörleri ve glikoprotein IIb/IIIa ile inhibe edilebilmektedir.

2.6.5.1. Aspirin

Aspirin, platelet siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz olarak bağlanarak tromboksan A2 sentezini ve böylece platelet agregasyonunu inhibe eder. Kararsız anjina ve NSTEMI hastalarında, aspirin ölüm ve tekrarlayan MI riskini %51 oranında azaltmaktadır(86,87,88).

2.6.5.2. P2Y12 reseptör inhibitörleri

Klopidoğrel ve prasugrel gibi tiyenopiridin grubu ön ilaçlar P2Y12 reseptörüne geri dönüşsüz bağlanan moleküller oluşturmak üzere aktif biçimde biyolojik dönüşüme uğramaktadır. Pirimidin türevi yeni bir ilaç sınıfından olan tikagrelor biyolojik dönüşüme uğramaksızın, ADP sinyal iletisini ve trombositlerin aktivasyonunu antagonize edip geri dönüşlü olarak P2Y12'e bağlanır.

Klopidoğrel

CURE (Kararsız Anjinada Yinelenen Olayları Önlemek için Klopidoğrel) alışmasında NSTEMI olan hastalarda aspirin ve klopidoğrel kullanımının yalnızca

aspirin kullanımına göre kardiyovasküler mortalite, nonfatal MI ve inme gibi kombine son noktalarda %20 rölatif risk azalması sağladığı gösterilmiştir(89). Bu yarar 65 yaş üzerindeki hastaları da içine alan tüm hasta popülasyonunda gözlenmesine rağmen, yaşlı popülasyondaki önemi azalmaktadır. Klopidoğrelle önemli kanamaların oranında artış gözlenmiştir.Yaşamı tehdit edici olaylar ve ölümcül kanamaların oranlarında ise önemsiz artışlar olmuştur(90).

Kanama, mide-bağırsak bozuklukları (diyare, karında rahatsızlık hissi) gibi klopidoğrelin olumsuz etkilerine ilaveten ara sıra deri döküntüleri de görülmektedir. Nadiren trombotik trombositopenik purpura ve kan diskrazileri de oluşmaktadır.

Prasugrel

TRITON-TIMI -38 (Prasugrel ile trombosit inhibisyonunu optimal düzeye çıkararak tedavi sonuçlarında elde edilen iyileşmenin değerlendirmesi–Miyokart enfarktüsünde tromboliz çalışması) çalışmasında prasugrel ile klopidoğrel karşılaştırılmış, klopidoğrel ile tedavi edilen hastaların % 11,2'si ve prasugrel hastalarının % 9,3'ünde birincil bileşik son nokta (kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme) gerçekleşmiş ve esasen bunu MI riskinde anlamlı düşüş sağlamıştır, ölümcül olmayan inme veya kardiyovasküler nedenli ölüm oranları arasında hiçbir farklılık saptanmamıştır(91).

Prasugrel'in yan etkileri: İstenmeyen etkiler klopidoğrel ile benzer saptanmıştır, trombositopeni klopidoğrel ile eşit sıklıkta oluşurken, prasugrel'e göre nötropeni daha az görülmüştür.

Tikagrelor

Tikagrelor, oral yolla alınan, geri dönüşlü olarak P2Y₁₂ inhibitörüne bağlanan, plazma yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olan yeni bir moleküldür. Prasugrelle olduğu gibi klopidoğrelle karşılaştırıldığında etkisi daha çabuk ve tutarlı biçimde başlar, bu sebeple trombosit fonksiyonunun normale dönmesi de daha hızlı olmaktadır(92).

PLATO (Trombosit inhibisyonu ve hasta sonuçları) çalışmasında hastalar klopidoğrel veya tikagrelor alacak şekilde randomize edilmiştir. Toplamda 11 067 hastaya kesin olarak NSTEMI veya kararsız anjina tanısı konmuştur. Primer bileşik etkinlik son noktasının (damar hastalıklarından ölüm, miyokart enfarktüsü veya inme) görülme sıklığı klopidoğrel grubunda % 11,7 iken, tikagrelor grubunda %

9,8'e inmiştir. Önemli kanama oranları açısından klopidoğrelle tikagrelor grupları arasında hiçbir anlamlı farklılık mevcut değildi(93).

Yan etki olarak; nefes darlığı, ventriküler pause sıklığında artış ve ürik asit düzeylerinde asemptomatik artışlar olabilir(93). Tikagrelorla tetiklenen nefes darlığı en büyük sıklıkla (% 15'e kadar) tedavinin ilk haftası içinde meydana gelmektedir. Nadiren tedavinin kesilmesine neden olacak derecede şiddetlenmektedir(93,94) Gastrointestinal rahatsızlıklar ve deri döküntüleri açısından tikagrelor ve klopidoğrel benzerlik göstermiştir(93). Küçük çaplı veya KABG ile ilişkili olmayan önemli kanama oranlarında artış görülebilir.

2.6.6. Glikoprotein(GP) IIb/IIIa reseptör antagonistleri

İntravenöz yolla verilen GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri (absiksimab, eptifibatit ve tirofiban) trombosit kümeleşmesinin son ortak yolağını hedefler. Klinik kullanım için onaylanmış üç GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü farklı ilaç sınıflarına ait IV ilaçlardır. Absiksimab bir monoklonal antikor parçacığı, eptifibatit bir siklik peptit ve tirofiban bir peptidomimetik moleküldür.

EARLY-ACS (ST- segment yükselmesiz akut koroner sendromda erken dönemde glikoprotein IIb/IIIa inhibisyonu) çalışmasında invaziv strateji kapsamına alınmış hastalar eptifibatit veya plasebo kollarına ayrılmış, PKG için yapılan anjiyografi sonrasında gerekli görüldüğünde eptifibatit kullanılmıştır(95). Bu çalışmada, invaziv strateji uygulananlarda rutin önceden eptifibatit tedavisi verilmesinin ertelenmiş seçici eptifibatit tedavisine kıyasla, hiçbir avantajı olmadığını göstermiştir. Önceden uygulanan GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri tedavisiyle daha yüksek kanama oranlarına rastlanmıştır. O halde anjiyografi sonrasına kadar GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerini kullanmamak makul bir yaklaşımdır.

TARGET(Tirofiban ve ReoPro benzer etkinlik sonuçları sağlıyor mu?) çalışmasında PKG ortamında absiksimab ile tirofiban karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın 3 te 2 sini NSTEMI tanılı hastalar oluşturmakta idi(96). Otuz gün içinde ölüm, miyokart enfarktüsü ve acil revaskülarizasyon riskini azaltmada absiksimabın standart dozlarda tirofibana üstün olduğu gösterilmiş olmasına rağmen 6. aylara gelindiğinde farklılık anlamlı saptanmamıştır(97). Sonraki çalışmalarda daha yüksek

tirofiban dozları kullanılmıştır. Metaanalizlerin sonuçları yüksek bolus tirofiban dozunun (25 mg/ kg, ardından infüzyon) absiksimabla benzer etkinliğe sahip olduğunu düşündürmektedir(98,99). Eptifibatit ile karşılaştırmalı veriler yoktur.

2.6.7. Antikoagölan ilaçlar

Trombüsle ilişkili olayları azaltmak için NSTEAKS'nin tedavisinde antikoagölan ilaçlar kullanılır. Trombositlerin inhibisyonuna ilaveten antikoagölan tedavinin etkili, hatta iki yaklaşımın kombinasyonunun tekil tedaviye göre daha etkili olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur.

2.6.7.1. Pıhtılaşmayı indirekt olarak engelleyenler

Fondaparinux

OASIS-5 çalışmasında NSTEAKS tanılı hastalar fondaparinux ve enoksaparin ile randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak kabul edilen ölüm, MI veya refrakter iske mi oranlarının enoksaparin ve fondaparinux için benzer olduğu görüldü. Kanama oranları ve altıncı aylarda ölüm, MI veya inme son noktasının görülme sıklığı ise enoksaparine göre fondaparinuxta anlamlı derecede azalmıştı(100). Enoksaparine göre fondaparinux ile kateter trombüsü daha sık gözlenmiş olmasına rağmen PKG sırasında deneyimlere göre dozu belirlenmiş bir bolus UFH enjeksiyon ile bu sorun ortadan kaldırılmıştır.

Fondaparinux ile ilgili heparinin indüklediği trombositopeni tanısı bildirilmemiştir. Doz ayarlaması veya anti-Xa aktivitesinin izlenmesi gerekmemektedir. Fondaparinux pıhtılaşmayı önleyici aktivitenin izlemi için kullanılan etkinleşmiş parsiyel tromboplastin zamanı (a PTT), etkinleşmiş pıhtılaşma zamanı (ACT), protrombin ve trombin zamanları gibi olağan değişkenleri etkilememektedir. Başlıca böbrek yoluyla atıldığından CrCl < 20 mL/dk olduğunda kullanılması sakıncalıdır. AKS'de günde sabit 2,5 mg'lık dozlarda fondaparinux kullanılması önerilmektedir.

Fraksiyonlanmamış heparin (UFH)

Plasebo veya tedavi edilmemiş kontrol deneklere karşı kısa süreli UFH'yi inceleyen altı çalışmanın topluca analizi UFH ile ölüm ve MI riskinde % 33 oranında

bir azalma olduğunu göstermiştir(101). Yararlı etkilerinin hemen hemen tümünü MI'da risk azaltımı oluşturur. Dar bir terapötik pencereye sahip olduğundan sık sık aPTT'nin izlenmesi gerekmektedir. Hedeflenen optimal aPTT düzeyi 50-75 saniye olup normal değerinin 1,5-2,5 katına tekabül etmektedir. Daha yüksek aPTT değerlerinde, ek bir antitrombotik yararlar sağlamaksızın kanama komplikasyonları riski artmaktadır. aPTT değerleri <50 sn olduğunda antitrombotik etki kısıtlanmaktadır. Başlangıçta bolus dozu 60-70 İU/kg (maksimal doz 5000 IU), ardından 12-15 IU /kg/saat dozunda ilk infüzyon (maksimal doz 1000 IU/saat) uygulanır. PKG uygulamasında UFH, ACT kılavuzluğu altında (ACT, 200- 250 sn veya bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü veriliyorsa 200-250 sn) veya hastanın kilosuna göre (genellikle 70-100 IU/kg veya bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörüyle birlikte veriliyorsa 50-60 IU/kg) düzenlenerek i.v. bolus dozu şeklinde verilir(102).

NSTEMI hastalarını içeren iki çalışmada, 65 yaşın altında ve 65-75 yaş arasındaki hastalarda UFH ile düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) arasında etkinlik ve güvenlik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(103,104).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler(DMAH)

DMAH'ler UFH'ye göre birkaç avantaja sahiptir. Özellikle deri altı uygulamadan sonra hemen hemen tamamen emilirler, proteinlere daha az bağlanır, trombosit aktivasyonu daha düşük düzeyde olduğundan daha çok öngörülebilir doz-etki ilişkisine sahiptirler(102). Ayrıca, UFH ile karşılaştırıldığında heparine bağlı trombositopeni açısından daha düşük bir risk söz konusudur. DMAH'ler en azından kısmen böbrekler yoluyla atılmaktadır. Böbrek işlev bozukluğunun azalmasıyla birlikte ilacın birikim riski kanama riskinin artmasıyla sonuçlanmaktadır. DMAH'lerin çoğu böbrek yetmezliğinde (GFR< 30 mL/dk) kontrendikedir. Ancak, GFR <30 mL/dk olan hastalarda enoksaparin dozunun ayarlanması savunulmaktadır (günde iki kez 1 mg/kg yerine günde tek doz 1 mg/kg). NSTEMI'de kullanılan DMAH dozları hastaların kilolarına göre ayarlanmakta olup genellikle günde iki kez deri altı yolla uygulanmaktadır. Yüksek riskli hastalarda başlangıçta IV bolus doz uygulanabilir(105-108)

2.6.7.2. Pıhtılaşmayı direk olarak engelleyenler(bivalirudin)

Bivalirudin doğrudan trombine (faktor IIa) bağlanarak trombinle tetiklenmiş fibrinojenin fibrine çevrim sürecini engeller. Fibrine bağlanmış ve yine sıvı fazlı trombini etkinsizleştirir. Bivalirudin böbreklerden atılmaktadır. Pıhtılaşma testleri (aPTT ve ACT) plazma konsantrasyonlarıyla iyi bir korelasyon gösterdiğinden bivalirudinin pıhtılaşmayı engelleyen aktivitesini izlemek için kullanılabilir. Bivalirudini spesifik olarak NSTEAKS ortamında karşılaştıran tek çalışma olan ACUITY(Akut Kateterizasyon ve Acil Girişim Önceliklerini Belirleme Stratejisi) çalışmasında 30. günlerde standart UFH/DMAH'lerle GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kombinasyonu ile bivalirudinle GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü kombinasyonu arasında bileşik iskemi son noktası veya önemli kanamalar açısından anlamlı bir farklılık yoktu(109).

2.6.8. Koroner revaskülarizasyon

NSTEAKS için uygulanan revaskülarizasyon semptomları giderir, hastanede yatış süresini kısaltır ve prognozu iyileştirir. Miyokart revaskülarizasyonun endikasyonları, zamanlaması ve tercih edilen yaklaşımın seçimi (PKG veya KABG) hastanın durumu, risk faktörleri, eşlik eden hastalıkların varlığı ve koroner anjiyografi ile belirlenmiş lezyonların yaygınlık ve şiddet derecesine bağlıdır. En uygun tedavi stratejisinin seçimi için risk sınıflandırması kritik önem taşımaktadır. Genellikle kabul edilebilir yüksek risk kriterlerinin değerlendirilmesi ya da GRACE risk skoru gibi önceden tanımlanmış risk skorlarını uygulayarak hastanın risk profili analiz edilmelidir(110).

2.7. Girişimsel ve Konservatif Yaklaşımın Karşılaştırması

Sekiz RKÇ'nin daha güncel bir metaanalizi 1. yıllarda AKS için uygulanan girişimsel stratejiyle ölüm,MI veya yeniden hastaneye yatış oranlarında anlamlı bir düşüş olduğunu göstermiştir(111). Ancak bu yararın büyük bir bölümü biyolojik belirteçleri pozitif (yüksek riskli) hastalarda sonuçların iyileşmesiyle ilişkiliydi. Rutin invaziv ve selektif invaziv stratejileri karşılaştıran FRISC-2, ICTUS (Kararsız Koroner Sendromlarda İnvaziv Veya Konservatif Tedavi) ve RITA-3(Koroner Atardamar Hastalığında Kararsızlık Durumunu Araştırma Grubu-3) çalışmalarının

bireysel hasta verilerine dayanan güncel bir metaanaliz en belirgin farklılık yüksek riskli hastalarda görülmek üzere 5 yıllık izlemde ölüm ve ölümcül olmayan MI oranlarında bir azalma olduğunu göstermiştir(112).

2.8. Anjiyografi ve Girişimin Zamanlaması

NSTEAKS'de anjiyografi ve revaskülarizasyonun optimal zamanlaması yaygın biçimde incelenmiştir. Yaşam kurtarma potansiyeli olan tedaviden vazgeçmemek için çok yüksek riskli hastalar (örn. Tedavilere yanıt vermeyen anjina, ağır kalp yetersizliği, yaşamı tehdit edici ventrikül ritim düzensizlikleri veya hemodinamik durumu değişken hastalar) genellikle bu RKÇ'lere dahil edilmemiştir. Bu hastalarda MI gelişmiş olabildiğinden EKG veya biyolojik belirteçlerin sonuçlarına bakılmaksızın acilen (< 2 saat) invaziv değerlendirmeye alınmaları gerekir. Yüksek risk profiline sahip hastalarda 24 saat içinde müdahalenin yararlı olduğunu düşündüren kanıtlar giderek artmaktadır. TIMACS(Akut koroner sendrom hastalarında girişimin zamanlaması) çalışması, yüksek riskli hastalarda (GRACE skoru >140) ertelenmiş (≥ 36 saat) müdahale stratejisine göre erken girişimin (≤ 24 saat) ölüm, MI veya inme olaylarında anlamlı (% 38) bir azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur. Düşük-orta risk profiline (GRACE skoru <140) sahip olan hastalarda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir(113).

Özetle anjiyografi ve revaskülarizasyonun zamanlaması hastanın risk profiline göre ayarlanmalıdır. Çok yüksek risk altındaki hastalar (yukarıda tanımlandığı gibi) için acil (< 2 saat) koroner anjiyografi düşünülmelidir. GRACE risk skoru >140 veya en azından bir önemli yüksek risk kriteri olan hastalar için erken dönem girişimsel strateji makul bir zamanlama ile 24 saat içinde uygulanabilir. Bu tespit kateterizasyon olanakları olmayan hastanelere kabul edilmiş hastaların acilen sevk edilmeleri anlamı taşır. Daha düşük riskli (GRACE risk skoru < 140), en azından bir yüksek risk kriteri olan hasta alt gruplarında (*Tablo 8*) riski artırmaksızın girişim geciktirilebilir. Yine de bu değerlendirme aynı hastanede tercihen hastaneye kabulden sonraki 72 saat içinde gerçekleştirilmelidir. Bu hastalarda acil sevk zorunlu olmamakla birlikte yine de 72 saat içinde (örn: diyabet hastaları) organize edilmelidir. Yinelenen semptomları olmayan diğer düşük riskli hastalarda hastaneden çıkıştan önce tetiklenebilir iskeminin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirmesini

yapmak gerekir. Sonuçlar geri dönüşlü iskemiye gösteriyorsa koroner anjiyografi yapılmalıdır.

Birincil kriterler
• Troponinde anlamlı artış ve düşüşler
• Dinamik ST veya T dalga değişiklikleri (semptomatik veya asemptomatik)
İkincil kriterler
• Diabetes mellitus
• Böbrek yetersizliği (GFR <60 ml/dk/1.73 m ²)
• SV işlevinde azalma (ejeksiyon fraksiyonu <%40)
• Enfarktüs sonrası erken dönemde geçirilmiş anjina
• Yakın zamanda geçirilmiş PKG
• Eskiden geçirilmiş KABG
• Orta-yüksek GRACE risk skoru (<i>Tablo 3</i>)

Tablo 8: Girişimsel tedavi endikasyonu taşıyan yüksek risk kriterleri

2.8.1. Girişimsel strateji

Bir girişimsel yöntemin uzun vadede faydasını öngörmek için birkaç tanımlanmış risk faktörünün varlığı bilinmelidir(*Tablo 8*)

Riskin aciliyetine göre anjiyografinin zamanlaması dört gruba ayrılır:

- **İnvaziv** (<72 s);
 - **Acil invaziv** (<120 dk);
 - **Erken invaziv** (<24 s);
- Birincil olarak **konservatif**

Acil invaziv strateji (ilk tıbbi temastan sonraki 2 saat içinde)

Çok yüksek risk altındaki hastalarda uygulanır. Bu hastaların karakteristik özellikleri:

- Refrakter anjina
- Yoğun antianjinal tedaviye rağmen ST çökmesi (2 mm) veya derin negatif T dalgalarıyla birlikte yinelenen anjina atakları

- Kalp yetersizliği veya hemodinamik kararsızlığın ('şok') klinik semptomları
- Yaşamı tehdit edici aritmiler (ventriküler fibrilasyon veya ventriküler taşikardi)

Bu özellikleri bulunan hastalar için kateterizasyona geçiş süreci sırasında GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin(eptifibatit veya tirofiban) kullanılması düşünülebilir.

Erken invaziv strateji (ilk tıbbi temastan sonraki 24 saat içinde)

GRACE skorunun 140 üstü ve/veya en azından bir birincil yüksek risk kriterine sahip oldukları belirlenmiş hastalara (Tablo 2-3) 24 saat içinde invaziv strateji uygulanmalıdır.

İlk tıbbi temastan sonraki 72 saat içinde invaziv strateji

Tablo 8'e göre semptomları yinelenmemiş, aciliyeti o kadar fazla olmayan hastalara 72 saat içinde anjiyografi uygulanabilir. O halde bu hastalar yerel koşullara göre ilk fırsatta elektif invaziv değerlendirmeye alınmalıdır.

2.8.2. Konservatif strateji (endikasyon olmaması veya elektif anjiyografi seçenekleri)

Aşağıdaki kriterleri tümünü yerine getirmiş hastaların düşük riskli oldukları düşünülebilir. Bu hastalar rutin olarak erkenden invaziv değerlendirmelere tabi tutulmamalıdır:

- Göğüs ağrısı yinelenmemişse;
- Herhangi bir kalp yetersizliği belirtisi yoksa;
- İlk ve daha sonra çekilen EKG'de (6.-9. saatte) hiçbir anormallik yoksa;
- Troponin düzeyi yükselmemişse (hastaneye başvuruda ve 6.-9. saatlerde)
- Tetiklenebilir iskemi yoksa

Risk skoruyla değerlendirilen düşük risk, konservatif strateji lehine karar verme sürecini desteklemelidir.

2.9. Perkütan Koroner Girişim

Koronerlere stent implantasyonu ve modern antitrombotik-antitrombositer tedavilerin kullanılması kılavuzlarda da belirtildiği üzere NSTEAKS'de sonuçları iyileştirmiştir(son güncelleme ESC-2011 NSTEAKS klavuzu). NSTEAKS'de randomize çalışmaların yapılmamış olması nedeniyle çıplak metal stent veya ilaç salınımlı stent arasındaki seçim yarar ve risklerin bireysel değerlendirilmesine

dayanmalıdır. Stentin tipinden bağımsız olarak ikili antiplatelet tedavisine 12 ay devam edilmelidir.

2.10. Koroner Arter Baypass Cerrahisi

NSTE-AKS hastalarında PKG'den sağlanan yarar erken girişime bağlı olmakla birlikte bireysel riske göre hastalar sağlık durumları stabilize olduktan sonra ameliyat edildikleri takdirde KABG'den en büyük yararı sağlamaktadır. AKS nedeniyle hastaneye kabul edilmiş seçilmemiş hastaların geniş veri tabanlı analizinde, yüksek riskli hastalarda bile erken dönemde KABG çok düşük hastane içi ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir(114).

3. YAŞLI HASTALARDA AKUT KORONER SENDROMLAR

Yaşlı tabiri izafi olarak farklı yaş gruplarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Geleneksel sınır değer 65 yaş olmasına rağmen yaşlanan toplumda 75 hatta 80 yaşın daha uygun olduğu söylenebilir. Biyolojik yaşı dışında, eşlik eden hastalıklar, zafiyet, bilişsel ve fonksiyonel bozukluk ve fiziksel bağımlılık da göz önüne alınmalıdır.

Her yıl kardiyovasküler hastalıklardan ölenlerin içinde yarısından fazlasını 70 yaşın üzerinde olanlar oluşturmaktadır(115). Altmış beş yaş üzerinde tüm ölümlerin ise yaklaşık %85'i koroner arter hastalığına bağlı olmaktadır(116).

Avrupa NSTEAKS kayıtlarında hastaların % 27-34'ü 75 yaşından büyüktür(3,117,118). Kayıtlarda yüksek oranda yaşlı hasta bulunmasına rağmen 75 yaş üstü hastalar güncel NSTEAKS çalışmalarına katılan tüm hastaların % 20'sinden fazlasını temsil etmemektedir. Klinik çalışmalara yaşlı hastalar alınsa bile randomize edilenlerde eşlik eden hastalıkların sayısı günlük klinik pratikte rastlanılan hastalara göre belirgin derecede daha azdır(119). Yaşlı AKS hastalarının nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusundaki bilgiler sınırlıdır(120,121). Bu çalışmaların hemen hepsinde yer alan 75 yaş üstü hasta yüzdesi günlük klinik uygulamada karşılaşılanı temsil etmekten uzaktır. Çalışmalara alınan hastalar daha düşük kardiyovasküler risk faktörleri, daha az komorbiditeleri, daha iyi hemodinamik ve renal fonksiyonları olan hastalardan seçilmiştir. O halde klinik çalışmalardaki bulguların rutin klinik pratikte rastlanılan yaşlı hastalara uygulanabilme durumu sorgulanabilir.

3.1. Yaşlılarda Tanı ve Risk Sınıflandırması

Yaşlı hastalarda NSTE-AKS, genellikle atipik klinik belirtiler göstermekle birlikte, bu hastalarda kliniğin hafif semptomlarla seyretme olasılığı daha yüksektir(122). Atipik belirtiler gösteren yaşlı hastalar arasında nefes darlığı önde gelen semptom olurken senkop, halsizlik ve bilinç bulanıklığı daha az görülmektedir. EKG sonuçlarının belirgin ST segment sapması gösterme olasılığı daha düşüktür. Sessiz ve tanı konulamayan AKS görülme sıklığı genel popülasyonda %25 iken >85 yaş üstü hastalarda bu değer % 60'a çıkmaktadır (120). Yaşlı hastalar STEMI'den çok NSTEAKS tablosu gösterirler. Yaş, AKS sonrası kötü prognoz için güçlü bir

göstergedir. AKS'lerde mortalite, yaştaki her 10 yıllık artma ile % 70 yükselir(57). Bir yıllık mortalite hızı 75 yaş üstünde %20 iken, 85 yaş üstünde %25 olarak gerçekleşmektedir(122).

Belirtildiği üzere NSTEAKS'de yaş, riskin en önemli öngördürücü faktörlerinden biridir(59). Yetmiş beş yaş üstü hastalarda ölüm oranları 75 yaş altı hastalara göre iki kat daha yüksektir. Kalp yetersizliği, kanama, inme, böbrek yetmezliği ve enfeksiyonlar gibi AKS ile ilişkili komplikasyonların yaygınlığı yaşla birlikte belirgin derecede artmaktadır.

AKS de, hastane içi ölümlerin %80'i 65 yaş üzerindeki hastalarda olmaktadır(123). Ek olarak, hastane içi mortalite, inme ve yıllık mortalite yaşla birlikte artmaktadır. MI geçiren yaşlı hastalarda en sık görülen komplikasyonlar kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyondur(123).

3.2. Tedaviye İlişkin Düşünceler

Yaşlılar yüksek riskli olmaları ve bu nedenle yoğun tedaviden en çok yararı görecektir hasta grubunu oluşturmalarına karşılık uygulamada daha düşük yoğunluklu ve konservatif yöntemlerle tedavi edilmektedirler.

Yaşlı popülasyonda kardiyak risk artmaktadır. Bu nedenle uygulanacak tedavinin olası riskleri tedavinin getireceği yararları aşmadığı zamanlarda, bu yaşlı hasta grubunda tedaviden elde edilecek yararın genç hastalardan daha fazla olacağı öngörülmektedir. Kılavuzlar bu gerçekleri göz önünde bulundurarak yaşlı hastaların tedavi kararlarının kronolojik yaştan daha çok her hastanın genel sağlığı, kognitif durumu ve hayat beklentisi dikkate alınarak yapılması gerektiğini vurgulamıştır(124).

Gençlerde olduğu gibi yaşlılarda da aspirin, beta-blokerler, nitrat, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, antikoagülanlar ve antiplatelet ajanların AKS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak yaşlılarda bu ilaçlara bağlı yan etki görülme olasılığı daha fazladır. Bu tespit özellikle antitrombositer ve antikoagülan ilaçlarla oluşan kanama riski, hipotansiyon, bradikardi ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar için doğrudur. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi komorbiditeler de ilaçların yan etkilerini arttırabilmektedir. İlk 24 saat içinde antiplatelet ve antitrombotik tedavi kullanımı yaşla birlikte azalmaktadır. Taburculuk sırasında yaşlı

hastalara klopidoğrel ve lipid düşürücü tedavi daha az reçete edilmektedir. Hastane içi mortalite ve komplikasyon oranları yaşla birlikte artmasına rağmen önerilen tedaviyi kullanan hastalar daha düşük mortaliteye sahiptir.

Yaşlıların doğasıyla ilişkili kanama riskine ilaveten yaşlı hastalar böbreklerden atılan aşırı antitrombositler ilaç dozlarına daha sık maruz kalmaktadır(124). Fraksiyonlanmamış heparin, enoksaparin, GP IIb/IIIa reseptör ve P2Y₁₂ inhibitörleri ile önemli kanama riski yaşlı hastalarda belirgin derecede artmıştır. SYNERGY çalışmasında 75 yaş üstü hastalarda 30. günlere gelindiğinde ölüm veya MI, yine 30 günlük ve 1 yıllık ölüm oranları açısından UFH ve enoksaparin grupları arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak TIMI ve GUSTO(tıkalı koroner arterlerde streptokinaz ve tPA kullanımı) tanımlamalarına göre enoksaparin grubu sırasıyla daha yüksek önemli ve ağır kanama oranlarına sahipti. Sonuç olarak yaşlılarda enoksaparin ihtiyatla kullanılmalı ve doz böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Yetmiş beş yaş üstü hastalar için doz günde bir kez 1 mg/kg'a düşürülmeli ve anti-Xa aktivitesi izlenmelidir(125). OASIS-5 çalışmasında 65 yaş üstü hastalarda enoksaparine göre fondaparinuksla kanama riskinin anlamlı derecede daha düşük düzeylerde olduğu gözlenmiştir(100).

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, NSTEMI olan ve perkütan koroner girişim uygulanacak hastalarda absiksimab kullanımının genç hastalarda yararlı olduğu fakat yaşlılarda bu yararın saptanamadığı gösterilmiştir(126).

3.3. Girişimsel ve Konservatif Değerlendirme

Yaşlı hastaların erken kateterizasyon ya da revaskülarizasyon yapılma olasılığı da daha düşüktür. Bununla birlikte, bireysel çalışmalardan gelen raporlar ise girişimsel tedavi strateji yararlarının esasen 65 yaş üstü hastalarda gözlendiğini ileri sürmüştür(127,128). TACTICS TIMI 18 (Aggrestat ile anjina tedavisi, invaziv veya konservatif stratejiyle tedavinin maliyetinin belirlenmesi) çalışmasının alt grup analizinde 75 yaşından büyük NSTEMI hastalarının önemli kanamaların riskinde artış ve transfüzyon gereksinimine rağmen, hem göreceli hem de mutlak risk azaltımı açısından girişimsel stratejiden en yüksek yararı sağladıkları gösterilmiştir(129). Güncel bir metaanalizle bu tespit doğrulanmıştır(112). TACTICS TIMI 18 çalışmasında ayrıca, yaşın 6 aylık mortalite üzerindeki etkisi de araştırılmıştır.

Girişimsel tedavi ile mortalite 65 yaşın altındaki hastalarda %6, 65-75 yaş arasındaki hastalarda %39 ve 75 yaşın üzerindeki hastalarda %56 olarak saptanmıştır.

RITA(Koroner Atardamar Hastalığında Kararsızlık Durumunu Araştırma Grubu)-3 çalışmasında kararsız anjina ve NSTEMI olan hastalar girişimsel ve konservatif stratejilere randomize edilmiştir. Dördüncü ay sonucunda, erken girişim yapılan grupta ölüm, reenfarktüs ve refrakter anjina daha az görülmüştür (%9.6 vs. %14.5)(130). Bu etkiler yaşlı ve genç grupta benzer olarak saptanmıştır. FRISC II çalışmasında da kararsız anjina ve NSTEMI olan hastalar girişimsel ve konservatif stratejilere randomize edilmiştir. İnvaziv grupta, 6. aydaki ölüm ve miyokard infarktüsü oranları anlamlı derecede daha az olarak saptanmıştır (%9.4 vs. %12.1). Altmış beş yaşın üzerindeki hastalar için girişimsel ve konservatif stratejiler karşılaştırıldığında 6. aydaki ölüm ve MI rölatif riski 0.66 olarak saptanmıştır(131).

TIME(Trial of Invasive versus Medical Therapy in Elderly Patients) çalışmasında, 75 yaşın üzerinde ve ciddi anjinası olan hastalar medikal tedavi ve anjiyoplasti gruplarına randomize edilmiştir(132,133,134). Dört yıllık takip sonucunda, anjiyoplasti asıl olarak ciddi anjina nedeniyle yeni hospitalizasyonda azalma ile birlikte kardiyovasküler olaylar ve sağkalımda iyileşmeye neden olmaktadır. Hastaların başlangıçta ya da ilaç tedavisi başarısız olduktan sonra kateterize edilmesine bakılmaksızın, eğer ilk yıl içinde revaskülarizasyon yapılırsa sağkalım oranlarının daha iyi olduğu saptanmıştır.

Yaşlı hastaya uygulanacak tedaviye ilişkin kararlar iskemi ve kanama riski, tahmini yaşam beklentisi, eşlik eden hastalıklar, yaşam kalitesi, hastanın istekleri, revaskülarizasyonun riskleri ve yararlarına dayanmalıdır. Bu hastalar hakkında karar verirken, kronolojik yaşları yanında fizyolojik yaşları (fiziksel durum ve diğer komorbiditeler) da göz önünde bulundurulmalıdır(135).

4. MATERİYAL VE METOD

4.1. Hasta Seçimi

Çalışmamızda; Ocak 2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde yatan NSTEAKS tanılı 65 yaş ve üstü 300 hasta retrospektif olarak incelendi.

Hasta dosya kayıtları ve hastane sistemi üzerinden hastaların adı, soyadı, protokol numarası, telefon numarası, adres bilgileri, yatış tarihleri, yaşı, fizik muayene bulguları, vital parametreleri, kullandıkları ilaçlar, rutin biyokimyasal ve hematolojik parametreleri, kardiyak biyobelirteçleri, EKG ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(EF)(ekokardiyografi ile) kayıtlarına ulaşıldı.

Her hastanın GRACE risk skoru ve CRUSADE kanama skoru hesaplandı. MDRD ile GFR değerleri hesaplandı. Hastalar, girişimsel tedavi yapılanlar ve konservatif tedavi alanlar olarak gruplara ayrıldı. Her grupta hastaların UAP ve NSTEMI olarak ayırıcı tanıları yapıldı. 6. ay sonunda tüm hastalara, kayıtlardaki bilgilerinden ulaşıldı ve sağkalımları hakkında bilgi alındı.

4.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS(Statistical Packagefor Social Sciencefor Windows)-18 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya Fischer Extact testi kullanıldı. Bağımsız değişkenler analizinde Independent sample test kullanıldı. Çok değişkenli analizde değişkenlerin ilişkisi Multivariate lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı. $p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 300 hasta alındı. Bu hastaların 150 tanesi girişimsel tedavi yapılanlar, 150 tanesi de konservatif tedavi yapılan hastalardı. Çalışmaya katılan hastaların 143'ü erkek(%48), 157'si kadındı(%52). Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması $74,72 \pm 6,42$ olup, girişimsel tedavi yapılanlarda bu değer $73,67 \pm 5,92$ konservatif grupta $75,77 \pm 6,87$ olarak saptandı.

65-74 yaş arasında 154 hasta(%51), 75-85 yaş arasında 127 hasta(%42), 85 yaş ve üstünde 19 hasta(%7) bulunmaktaydı.

Çalışmaya alınan girişimsel grup ve konservatif grup hastaları; GRACE ve CRUSADE skorları, EF değerleri, bilinen KAH öyküsü varlığı, diyabet varlığı, tansiyon arteryel değerleri, kalp hızı, troponin(+) olan hasta sayısı(NSTEMI tanılı hasta sayısı), kanama oranları açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

	Girişimsel(n=150)	Konservatif(n=150)	p değeri
Yaş(yıl)	73,67±5,92	75,77±6,78	0,050*
Yaş grup			
65-74	88(%59)	66(%44)	0,050*
75-85	58(%39)	69(%46)	0,040*
>85	4(%2)	15(%10)	0,020*
HT(%)	115(%76)	92(%61)	0,006*
Kadın cinsiyet(%)	88(%58)	69(%46)	0,037*
DM(%)	58(%38)	44(%29)	0,113
Sigara(%)	44(%29)	62(%41)	0,040*
Bilinen KAH(%)	61(%40)	65(%43)	0,726
CABG öyküsü(%)	19(%13)	21(%14)	0,865
PCI öyküsü(%)	28(%19)	26(%17)	0,440
NSTEMI	104(%69)	92(%61)	0,182
EF	49±10,81	46,8±12,04	0,11

Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri

	Girişimsel(n=150)	Konservatif(n=150)	p değeri
Sistolik tansiyon(mmHg)	140±23,17	134,3±26,60	0,640
Kalp hızı(atım/dk)	83,33±19,4	86,45±20,9	1,180
Troponin değeri	6,88±14,15	9,22±20,17	0,011*
Tn(+) hasta(%)	104(%69)	92(%61)	0,182
Geliş kreatinini(mg/dl)	0,95±0,43	1,16±0,52	<0,001*
MPV	8,33±1,08	8,67±1,57	0,034*
RDW	16,13±1,58	16,53±1,94	0,010*
NLR	4,74±5,92	6,75±8,73	0,025*
Hct geliş	38,13±4,01	36,8±6,03	<0,001*
MDRD(ml/dk)	77,99±21,1	74,05±25,08	0,040*
GRACE skor	145,47±28,09	147,17±29,71	0,608
CRUSADE skor	33,73±13,18	37,21±14,68	0,760
Kanama(%)	8(%5)	8(%5)	0,601
Ölüm(%)	13(%8,6)	28(%18,6)	0,018*

Tablo 10: Hastaların laboratuvar, vital ve risk parametreleri

65-74 yaş arasındaki 154 hastanın 88'ine(%57), 75-85 yaş arası 127 hastanın 58'ine(%45), 85 yaşından büyük olan 19 hastanın 4'üne(%21) girişimsel tedavi stratejisi uygulandı. Yaş grupları arasında konservatif tedavi lehine istatistiksel anlamlı fark mevcuttu(p değerleri sırasıyla 0.050, 0.040 ve 0.020). Yaş ortalamaları bakımından da konservatif tedavi kolunda, girişimsel tedavi koluna göre istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek daha düşük bir ortalama yaş değeri mevcuttu(p:0,05). Girişimsel tedavi alan HT tanılı hasta sayısı 115(%76), konservatif tedavi verilen HT tanılı hasta sayısı 92(%61) olarak saptandı, iki grup arasında girişimsel tedavi lehine istatistiksel anlamlı fark mevcuttu(p:0,006).

Kadınlarda girişimsel tedavi alanların sayısı 88(%58), konservatif tedavi alanların sayısı ise 69(%46) idi(p:0,040). Kadın hasta cinsinde girişimsel tedavi lehine anlamlı fark mevcuttu. Girişimsel kolunda sigara içenlerin sayısı 44(%29) konservatif tedavi kolunda ise 62(%41) olarak saptandı, iki grup arasında istatistiksel

anlamli fark mevcuttu(p:0,040). Konservatif tedavi kolunda sigara içme oranı daha fazlaydı.

Kardiyak biyobelirteçleri (+) olan başka bir deyişle NSTEMI tanılı hastalarda girişimsel kolunda ortalama Tn değeri $6,88 \pm 14,15$ olarak, konservatif tedavi kolunda ise $9,22 \pm 20,17$ olarak saptandı(p:0,011). Konservatif tedavi kolunda troponin değerleri anlamlı olarak daha yüksekti.

Girişimsel tedavi kolunda MPV ortalama değeri $8,33 \pm 1,08$, konservatif tedavi kolunda $8,67 \pm 1,57$ olarak görüldü(p:0,034). Aynı şekilde RDW değeri sırası ile $16,13 \pm 1,58$ ve $16,53 \pm 1,94$ olarak görüldü(p:0,010). MPV ve RDW de her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü. Konservatif tedavi kolunda MPV ve RDW daha yüksek saptandı.

NLR değerleri girişimsel grupta $4,74 \pm 5,92$ ve konservatif $6,75 \pm 8,73$ şeklinde saptandı(p:0,025). Geliş hematokrit değerleri sırası ile $38,13 \pm 4,01$ ve $36,8 \pm 6,03$ olarak saptandı(p<0,001). NLR değeri girişimsel grupta konservatif gruba göre anlamlı olarak daha düşük, geliş hematokrit değeri ise anlamlı olarak daha yüksek olarak görüldü. MDRD değeri girişimsel grupta ortalama $77,91 \pm 21,1$, konservatif grupta $74,05 \pm 25,08$ olarak ölçüldü, her iki grup arasında girişimsel tedavi lehine istatistiksel anlamlı fark mevcuttu(p:0,040).

Girişimsel tedavi kolunda geliş kreatinin değeri, konservatif tedavi koluna göre anlamlı olarak daha düşüktü($0,95 \pm 0,43$ mg/dl vs $1,16 \pm 0,52$ mg/dl, p<0,001).

6. ay sonunda hasta bilgilerinden, hastalara veya yakınlarına ulaşarak prognozları hakkında bilgi alındı. 6 aylık dönemde 300 hastanın 41'i exitus oldu(%13,6), 259 hastanın ise sağkalımı mevcuttu(%86,4). Girişimsel grupta exitus sayısı 150 hastada 13(%8,6), konservatif tedavi alan grupta ise 150 hastada 28 olarak gerçekleşti(%18,6)(p:0,018). Girişimsel tedavi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az exitus görüldü.

6 ay sonunda exitus olan 41 hastanın yaş gruplarına göre dağılımı şu şekilde gerçekleşti; 65-74 yaş arasında 14 hasta(%34), 75-85 yaş grubunda 24 hasta(%59), 85 yaşından büyük olan grupta 3 hasta(%7) exitus oldu. Bu yüzdeleri, yaşayan hasta kolundaki yaş gruplarına göre karşılaştırdığımızda anlamlı fark yoktu. Yaş ortalamasına göre baktığımızda, exitus grubunun yaş ortalaması, yaşayan hasta grubuna göre daha büyüktü(p: 0,020). Exitus olan hastaların 16 sında DM(%39),

25'inde HT(%61), 17'sinde sigara içme öyküsü(%41), 17 sinde(%41) KAH öyküsünün olduğu biliniyordu. Bu parametrelerin yaşayan hasta grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı bir fark izlenmedi. EF değerleri ve EF'nin subgruplarının karşılaştırılmasında da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı(p:0,257 ve 0,337).

Exitus olan 41 hastanın 37'sinin NSTEMI tanısı mevcuttu yani troponin yüksekliği vardı(%90). Sağkalımı olan 259 hastanın ise 159'unda NSTEMI tanısı mevcuttu(%61). Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı(p<0,001). Troponin değerleri açısından bakıldığında, exitus grubunda yaşayan hasta grubuna göre troponin değeri daha yüksekti(p:0,012).

	Exitus (n=41)	Yaşayan (n=259)	p değeri
Yaş	76,66±5,39	74,41±6,6	0,020*
Kadın cinsiyet(%)	20(%49)	137(%53)	0,737
DM(%)	16(%39)	86(%33)	0,481
HT	25(%61)	182(%70)	0,275
Bilinen KAH(%)	17(%41)	109(%42)	0,100
CABG öyküsü(%)	7(%17)	33(%13)	0,459
PCI öyküsü(%)	3(%7)	51(%19)	0,77
Sigara öyküsü(%)	17(%41)	89(%34)	0,384
Tn(+) liği(%)	37(%90)	159(%61)	p<0,001*
Tn değeri	19,20±30,88	6,29±13,47	0,012*
Kanama(%)	6(%15)	10(%4)	0,013*
Girişimsel tedavi(%)	13(%32)	137(%53)	0,018*
EF	46,02±11,38	48,22±11,49	0,257
GRACE skoru	161,15±32,81	143,97±27,55	0,003*
CRUSADE skoru	42,20±14,85	34,41±13,63	0,001*
MDRD	66,05±24,0	77,60±22,74	0,003*

Tablo 11: Exitus ve yaşayan hasta gruplarında demografik, ekokardiyografik, laboratuvar parametrelerinin ve risk skorlarının karşılaştırılması

Hastaların GRACE ve CRUSADE kanama skoru karşılaştırıldığında exitus grubu lehine bu değerlerin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü(p değerleri sırası ile 0.003 ve 0.001). MDRD değeri exitus kolunda, yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı(p:0,003).

Çalışmamızda 300 hastada toplam 16 hastanın herhangi bir kanaması söz konusu oldu. Exitus olan 41 hastanın 6 sında(%15), yaşayan 259 hastanın 10'unda (%4) kanama oranları saptandı, iki grup arasında bu bağlamda istatistiksel anlamlı fark mevcuttu(p:0,018).

	Exitus(n=41)	Yaşayan(n=259)	p değeri
YAŞ(grup)			
>65	14(%34)	140(%54)	0,560
75-84	24(%59)	103(%40)	0,550
>85	3(%7)	16(%6)	0,410
GFR(evre)			
<30	2(%5)	4(%1)	0,059
30-60	14(%34)	57(%22)	0,061
60-90	19(%46)	118(%46)	0,061
>90	6(%15)	80(%31)	0,007*
GRACE RİSK(sınıf)			
Düşük	0(%0)	25(%10)	0,033*
Orta	13(%32)	104(%40)	0,038
Yüksek	28(%68)	130(%50)	0,303
EF(grup)			
<30	5(%13)	17(%7)	0,164
30-45	16(%40)	92(%35)	0,372
>45	20(%49)	150(%58)	0,337
CRUSADE RİSK(sınıf)			
Yok	3(%7)	33(%13)	0,020*
Düşük	6(%15)	78(%30)	0,321
Orta	13(%32)	55(%21)	0,124
Yüksek	5(%12)	59(%23)	0,137
Çok yüksek	14(%34)	34(%13)	0,040*

Tablo 12: Tablo 11'in devamı(EF,yaş, GFR, GRACE ve CRUSADE alt gruplarının exitus ve yaşayan hasta populasyonunda dağılımı)

Exitus olanları ve yaşayan hastaları karşılaştırmaya devam ettiğimizde; GFR'si>90 ml/dk olan hasta sayısı yaşayan hasta grubunda, exitus olanlara göre belirgin olarak daha fazlaydı(p:0,007). Aynı şekilde CRUSADE kanama riski olmayan ve GRACE riski düşük olan hastaların sayısı yaşayan hasta grubunda, exitus olan hasta grubuna göre belirgin olarak daha fazlaydı(p değeri sırası ile 0,020 ve 0,033).

CRUSADE kanama riski çok yüksek olan hasta yüzdesi exitus olan grupta, yaşayan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu(p:0,040).

Çalışmamızda, mevcut veriler ve parametreler değerlendirildiğinde 6. ay sonunda çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile bazı mortalite öngördürücülerini saptandı. Bunlar; çok yüksek CRUSADE kanama riski olan hastalar, konservatif tedavi stratejisinin benimsenmesi ve kardiyak biyobelirteçlerinin(troponin) pozitifliği şeklindeydi. 6 aylık mortalite, girişimsel strateji belirlenmesine göre konservatif tedavi yönteminde anlamlı olarak daha fazla saptandı. CRUSADE kanama riski çok yüksek olan hastalarda ölüm oranları CRUSADE riski daha düşük hasta grubuna göre anlamlı olarak daha fazla görüldü. Kardiyak biyobelirteçlerin(troponinler) (+) olduğu hastalarda başka bir ifade ile NSTEMI hastalarında, UAP hastalarına göre 6 ay sonunda exitus oranı daha fazla görüldü.

	Odds oranı	%95 CI	p değeri
Troponin (+)liği	1,837	1,928-25,391	0,030*
CRUSADE çok yüksek risk	1,911	1,964-28,186	0,030*
Konservatif tedavi	1,127	0,131-0,799	0,014*

Tablo 13: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile mortalite öngördürücülerinin değerlendirilmesi.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

6.1. Tartışma

Günümüz koşullarında yaşlı hasta nüfusunun artış göstermesi neticesi olarak, yaşlı AKS hasta sayısı da buna paralel olarak artmaktadır. Genel nüfustaki yaş dağılımı ile ilişkilendirildiğinde ve genç yaş grubunun daha geniş olduğu ülkemiz ölçülerine göre, NSTEAKS ile başvuran hastalar içinde yaşlı hastalar oldukça fazla bir yer tutmaktadır(137).

Kayıtlarda yüksek oranda yaşlı hasta bulunmasına rağmen 75 yaş üstü hastalar güncel NSTEAKS çalışmalarına katılan tüm hastaların % 20'sinden fazlasını temsil etmemektedir. Klinik çalışmalara yaşlı hastalar alınsa bile randomize edilenlerde eşlik eden hastalıkların sayısı günlük klinik pratikte rastlanılan hastalara göre belirgin derecede daha azdır(119). Yaşlı AKS hastalarının nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusundaki bilgiler sınırlıdır(120,121).

AKS tanısı konduktan sonra hekim tarafından risk/yarar ilişkisi değerlendirilirken, yaşlı hastalarda tedavi yan etkileri konusundaki çekinceler karar verme sürecini etkileyebilir.

Hekim hastayı bir bütün olarak değerlendirerek, orta-yüksek risk özelliklerine göre tanısal ve tedavi işlemlerinde tercihini yapmaktadır. Fakat, yaşlı hastalarda girişimsel işlemler gene de daha az uygulanmaktadır. Yaşlı hastalarda girişimsel tanısal işlemlerin uygulanması, sonrasında revaskülarizasyon yapılması gereken riskli hastaların seçilmesi ve revaskülarizasyonun uygulanması ile belirgin bir prognostik düzelme sağlanabilmektedir. Ancak, yaştan kardiyak kateterizasyona karar vermede diğer yüksek risk faktörlerinden bağımsız bir öngördürücü olarak belirlenmiş olması, hekimlerin halen yaşlı hastaları erken girişimsel tedaviye yönlendirmede tereddütlü olduklarına işaret etmektedir(120,121)

Tamamen yaşlı popülasyonu ele alarak yapılmış olan ve yaşlı hastaları, girişimsel ve konservatif tedavi grupları ile mukayese eden çalışma sayısının tatmin edici düzeyde olmaması, beklentileri karşılayamaması nedeni ile karar verme süreci daha subjektif olmaktadır.

TACTICS-TIMI 18 çalışmasında, AKS ile başvuran ve girişimsel tedavi uygulanan 70 yaş üzeri hasta grubunda kısa dönemde yeniden hastaneye yatış ve ölüm daha az görülmüştür(136). Bach RG. ve arkadaşlarının güncel konservatif stratejiler ile girişimsel tedavilerin karşılaştırıldığı en büyük ölçekli, rastgele yöntemli çalışmasında girişimsel strateji lehine sonuçlar elde edilmiştir(129). Bu çalışmada 65 yaş ve üstü NSTEMI hastalarında girişimsel tedavi yöntemi ile 6 ayda ölüm ve MI' da %39 rölatif risk azalması görülmüştür(p:0,018). Yaşı >75 olan hastalarda ise, ölüm ve ölümle sonuçlanmayan MI sıklığında %56 görece risk azalması sağlanmıştır(p:0,016). Yaşın getirmiş olduğu kanama ve morbidite riskine rağmen taburculuk sonrası izlemler ve takiplerde girişim lehine sonuçlar ön plana çıkmıştır.

FRISC II çalışmasında da kararsız anjina ve NSTEMI olan hastalar girişimsel ve konservatif stratejilere randomize edilmiştir. Girişimsel grupta, 6. aydaki ölüm ve MI oranları anlamlı derecede daha az olarak saptanmıştır (%9.4 vs. %12.1). Altmış beş yaşın üzerindeki hastalar için girişimsel ve konservatif stratejiler karşılaştırıldığında 6. aydaki ölüm ve MI rölatif riski 0.66 olarak saptanmıştır(131).

Wallentin L. ve arkadaşlarının yapmış olduğu FRISC II çalışmasının 1 yıllık sonuçlarında yaşlı hasta popülasyonunda ölüm ve MI sıklığı, girişimsel tedaviye göre konservatif stratejide anlamlı olarak daha fazla görülmüştür(127)(5.2% vs 15.4% RR 0.34, 95% CI 0.15 to 0.78, p = 0.006).

Lagerqvist B. ve arkadaşlarının yapmış olduğu FRISC II'nin 5 yıllık sonuçlarını yayınlayan analizde beş yıllık takipte ölüm ve ölümle sonuçlanmayan MI riskindeki azalma en fazla 65 yaş üstü hastalarda görülmüştür (%31.5 ve %24.4, OR 0.77, %95 GA 0.64-0.93)(128).

Fox K.A. ve arkadaşlarının yaptıkları RITA-3 çalışmasında kararsız anjina ve NSTEMI olan hastalar girişimsel ve konservatif stratejilere randomize edilmiştir. Dördüncü ay sonucunda, girişim yapılan grupta ölüm, reenfarktüs ve refrakter anjina daha az görülmüştür (%9.6 vs. %14.5)(p:0,001)(130). Çalışmanın altgrup analizinde yaşlı hastalar da incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, yaşlı ve genç grupta benzer olarak saptanmıştır.

RITA-3 çalışmasının uzun dönem takiplerinde 5 yıllık kardiovasküler ölüm veya MI, rutin girişimsel tedavi yapılan 65-74 yaş aralığındaki hastalarda ve 75

yaşından büyük hastalarda daha düşük bir risk ile ilişkili bulunmuştur(HR 0.72, 95%, CI 0.58 ve 0,90).

Bizim yaptığımız çalışmada; hipertansif durum(p:0,006) ve kadın cinsiyet(p:0,037) varlığı gibi durumlarda girişimsel tedavi stratejisi, konservatif tedaviye göre daha fazla oranda yapılmıştır. Girişimsel tedavi grubun yaş ortalaması, konservatif gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Yaş gruplandırmasında da(65-74, 75-85, >85 yaş) girişimsel tedavi aleyhine anlamlı sonuçlar görülmüştür(p değeri sırası ile 0,05, 0,04 ve 0,02). Yani yaş grupları dağılımları arasında da girişimsel tedavi kolu daha düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda daha yaşlı bireylerde oransal olarak daha fazla konservatif strateji benimsenmiştir, yaş arttıkça girişimden uzaklaşmıştır gibi bir ifade, bu çalışmanın verilerine dayanılarak çıkarılabilir.

Laboratuar parametrelerine göre karşılaştırma yapıldığında; geliş kreatinini(p<0,001) ve troponini düşük(p=0,011), geliş hematokriti yüksek(p<0,001) olan hastalara, orantısal olarak konservatif tedaviye göre girişimsel strateji tercihimiz daha fazla olmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Aynı şekilde MPV(p=0,034), NLR(p=0,025), RDW(p=0,01) değerleri düşük ve MDRD(p=0,040) değerleri yüksek olan hastalar orantısal olarak daha fazla girişimsel tedavi stratejisinden faydalanmıştır. Bu değerler de istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Çalışmamızda troponin pozitifliği bulunan hastalar, troponini negatif olan hastalara göre daha fazla oranda exitus olmuştur(p<0,001). Aynı şekilde CRUSADE kanama risk skoru(sayısal değer) ve GRACE risk skoru(sayısal değer) yüksek olan hastalar da düşük olan hastalara göre orantısal olarak daha fazla exitus olmuştur(p değerleri sırası ile 0,001 ve 0,003)

Al Suwaidi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada böbrek işlevlerinde bozulma AKS hastalarında daha uzun sürede oluşan mortalitenin güçlü bir bağımsız öngördürücü faktörü olduğu ifade edilmiştir(47). GFR'de azalma ile birlikte uzun dönemde ölüm oranlarının arttığı belirtilmiştir. Çalışmamızda MDRD ortalaması exitus grubunda, yaşayan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti(p:0,003)

Kanama sıklığına baktığımızda; exitus grubunda herhangi bir nedene bağlı kanama görülme sıklığı, yaşayan hasta grubuna göre daha fazlaydı(p:0,013). Troponin değerleri bakımından karşılaştırdığımızda; exitus grubunda troponin

miktarı, yaşayan hasta grubuna göre daha yüksekti(p:0,012). Çalışmamız sonucunda troponin miktarı arttıkça hastaların 6 aylık dönemde exitus olma riskinin daha yüksek olacağı sonucuna varılabilmektedir.

Bizim çalışmamızda 300 hastanın hepsi de 65 yaş ve üzeri yani yaşlı populusyona ait bireylerdi. Herhangi bir risk faktörü olmasa bile sadece yaşlı olmanın getirmiş olduğu mortalite riski bu hasta grubunda bulunmaktadır. Genç populusyona göre yaşlı bireylerde daha fazla konservatif stratejinin benimsendiği bilinmektedir, bunun nedeni olarak yaşlılarda kronolojik yaşı yanında fizyolojik yaşı da değerlendirme kapsamına alınmasıdır. Yaşlı hastaların kliniği genelde daha kompleks olup komorbiditeleri daha fazla olmaktadır(135).

Biz, yapmış olduğumuz bu çalışma ile yaşlı hastalarda 6 aylık sürede mortalitenin öngördürücülerinin hangi parametreler olduğunu saptadık. Çok yüksek CRUSADE kanama riskinin olması, troponin pozitifliğinin olması ve girişimsel tedavi yönteminin yapılmaması-konservatif stratejinin benimsenmesi, mortalite öngördürücüsü olarak çalışmamızda belirlendi. Bu bahsedilen durumlarda, yaşlı NSTEMI hastalarında exitus olma riski istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır.

Geniş hasta populusyonlu prospektif çalışmalara göre hasta sayısının azlığı ve bu çalışmanın retrospektif oluşu, çalışmamızın kısıtlılığının en önemli sebebi olmaktadır. Bizim hastanemizde yaşlı hasta populusyonunda AKS ye yaklaşımda girişimsel tedavi stratejisi, konservatif tedavi stratejisine göre daha sık uygulanmaktadır. 6 aylık dönem mortalitesinin yanında uzun süreli takiplerde mortalitenin tahmini veya bilinmesi daha fazla ve daha kapsamlı çalışma yapılması ihtiyacını doğurabilir. Geçmişe dönük araştırmamızı prospektif ve daha geniş ölçekli çalışmalarla desteklemeyi belirtmemiz gerekmektedir.

6.2. Sonuç

Yaşlı hastalar, komobiditelerinin genç popülasyona göre fazla olması ve ileri yaştan bizzat getirmiş olduğu ek risk faktörleri nedeni ile AKS tedavisinde ihtimam gösterilmesi gereken grubu oluşturmaktadırlar. ESC 2011 NSTEAKS klavuzunda, “Özel hasta popülasyonları ve klinik durumlar” başlığı altında yaşlı hastalardan da bahsedilmiştir.

Yaşlı hastaya uygulanacak tedaviye ilişkin alınan kararlarda; iskemi ve kanama riski, tahmini yaşam beklentisi, eşlik eden hastalıklar, yaşam kalitesi, hastanın istekleri, revaskülarizasyonun riskleri ve yararları göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamız yaşlı hastalarda girişimsel tedavinin mortalitede azalmayla ilişkili olduğunu ve girişimsel tedavinin 6 aylık sağkalımın bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar yaşlı hastaların da kapsamlı bir değerlendirmeden sonra girişimsel tedaviyi hak ettiğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Cheitlin MD, Zipes DP. Cardiovascular disease in the elderly. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Part VII, Chapter 57. Philadelphia: Saunders Company, 2001: 2019-37.
2. Kochanek KD, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2002. Natl Vital Stat Rep 2004;52:1-47.
3. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, Juenger C, Heer T, Vogel C, et al. Different treatments and outcomes of consecutive patients with non-ST-elevation myocardial infarction depending on initial electrocardiographic changes (results of the Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). Am J Cardiol 2004;93:1543-6.
4. Praz L, Cook S, Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe in 2005. EuroIntervention 2008;3:442-6.
5. Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, Granger CB, Steg PG, Van de Werf F, et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. Eur Heart J 2008;29:609-17.
6. Rathore SS, Mehta RH, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Effects of age on the quality of care provided to older patients with acute myocardial infarction. Am J Med 2003;114:307-15.
7. Alexander KP, Newby LK, Bhapkar MV, White HD, Hochman JS, Pfisterer ME, et al. International variation in invasive care of the elderly with acute coronary syndromes. Eur Heart J 2006;27:1558-64.
8. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Allemann U, Amann W, Angehrn W, et al. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. JAMA 2003;289:1117-23.
9. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Coronary artery disease progression and acute coronary syndromes: psrt 1. N Eng J Med 1992;326:242-50.
10. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European

Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.

11. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362:2155–2165.

12. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–713.

13. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285–2293.

14. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.

15. Kozan Ö. Temel Kardiyoloji, 1.Basım, Bölüm 12, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011.

16. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C. Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet* 1996; 348: 1264-1268.

17. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.

18. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144: 1012– 1017.

19. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, Ornato JP, Barron HV, Kiefe CI. Prevalance, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *J Am Med Assoc* 283: 3223-29, 2000.

20. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr., Kirk JD, Smith SC Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram.10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437– 442.
21. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634– 2653.
22. Rouan G, Lee T, Cook E. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with normal or nonspecific electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1989;64:1087-92.
23. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 31: 3-11, 1998.
24. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. *Heart Disease. ed:A textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001:1131-5.
25. Newby LK, Gibler B, Chritenson RH, Serum markers for diagnosis and risk stratification in Acute Coronary Syndromes, ed; Cannon CP, Humana Press, NJ, 1999:147-71.

26. Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR, Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 1978;61:1048-56.
27. Jaffe AS, RavkildeJ, Roberts R, et al:It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-20.
28. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al: Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
29. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations:A report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (commitee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000;102:1193-209.
30. Storrow AB, Gibler BW. Chest pain centers: Diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2000;35:449-61.
31. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;56:642–650.
32. Weber M, Bazzino O, Estrada JJN, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:81–88.
33. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relationship between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-7.
34. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106:2941–2945.

35. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047–2052.
36. Roberts R, Ambos HD, Sobel BE. Estimation of infarct size with MB rather than total CK. *Int J Cardiol* 1983 ; 2: 479-92.
37. Spadaro JJ, Ludbrook PA, Tiefenbrunn AJ, et al. Paucity of subtle myocardial injury after angioplasty delineated with CK-MB. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986;12:230-4.
38. Harrington RA, Lincoff AM, et al. CAVEAT Study. *JACC* 1995; 25: 1693-9.
39. Jaffe AS. Biochemical detection of acute myocardial infarction. In: Gersh , Rahimtoola eds. *Acute myocardial infarction*, 2 nd ed. New York: Chapman, Hall; 1996:136-62.
40. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.
41. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2011;10.1093/eurheartj/ehq509.
42. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)- IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–281.
43. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535-1542.

44. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *TIMI. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–1465.
45. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–1147.
46. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008;94:457–462.
47. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974–980.
48. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr., Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.
49. Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, Pettinati G, Astarita C, Vysniauskas V, Gregori D, Ilerigelen B, Marinigh R, Fioretti PM. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007;100:1068–1073.
50. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:531–537

51. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693– 2700.
52. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J.Am.Coll.Cardiol* 2009;53:1642-1650. ESC Guidelines Page 47/56
53. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, Kogan A, Shapira R, Peled N, Lewis BS. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007;115:1762–1768.
54. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, van Pelt N, Cademartiri F, Vourvouri E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ 64- Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007;93:1386–1392.
55. Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Collin MJ, Walsh KM, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 2009;16:693–698.
56. Chang SA, Choi SI, Choi EK, Kim HK, Jung JW, Chun EJ, Kim KS, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Chang HJ. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 2008;156:375–383
57. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.

58. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
59. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
60. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865–872.
61. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4:e7947.
62. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174–2181.
63. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873–1882.
64. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998; 280: 623-9.
65. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr., Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007;120:685– 692.

66. Cotter G, Faibel H, Barash P, Shemesh E, Moshkovitz Y, Metzkor E, Simovitz A, Miller R, Schlezinger Z, Golik A. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998;16:219–224.
67. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
68. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
69. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259-63.
70. Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, et al. Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996; 335: 1660-7.
71. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial(HINT). *Am.J.Cardiol* 1987;60:18A-25A.
72. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991;42 Suppl 2:43–53.
73. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, Brown M. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1991;68:429–433.
74. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
75. Ray KK, Bach GR, Cannon PC, et al. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J* 2006; 27: 2310-6.

76. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;**342**: 821–828.
77. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *NEJM* 1992;**327**:669–677.
78. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet* 1999;**354**:9–12.
79. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:145–153.
80. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;**351**:2058–2068.
81. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;**362**:782–788.
82. Dickstein K, Kjekshtus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;**360**:752–760.
83. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893–1906.

84. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:709–717.
85. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309–1321.
86. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
87. Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
88. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
89. The CURE Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
90. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502. ESC Guidelines Page 49-56
91. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson C, Antman E. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
92. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Paris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSet of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with

stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.

93. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.

94. Storey RF, Bliden K, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel P. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:185–193.

95. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK, the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176–2190.

96. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann F-J, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SJ, DeLucca PT, Demopoulos L, the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888–1894.

97. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann F-J, Ardissino D, Bassand J-P, Borzi L. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002;360:355–360.

98. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1668–1673.

99. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AWJ, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2010;31:35–49.
100. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, Johnston M, Afzal R, Mehta SR, Fox KA, Budaj A, Eikelboom JW. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost* 2010;8:243–249.
101. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936–1942.
102. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, Steg G, Guyatt GH, Goodman SG. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133: 670S–707S. ESC Guidelines Page 51 of 56
103. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: Primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45-54.
104. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
105. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premeureur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/ non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593–1601.
106. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premeureur J, Bigonzi F. A comparison of low-

molecularweight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447–452.

107. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronaryartery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:701–707.

108. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Lowmolecular- weight heparin during instability in coronary artery disease *Lancet* 1996;347:561–568.

109.Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–2216.

110. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, Fitchett D, Grima E, Langer A, Goodman SG. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol* 2005;96:913–916.

111. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E,Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:71–80.

112. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B,Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a metaanalysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 2435–2445.

113. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–2175.

114. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006;114:I467–I472.
115. Mathers CD, Bernard C, Iburg KM, et al. Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. [<http://www.who.int/healthinfo/paper54.pdf>]. GPE Discussion Paper No 54 Geneva, Switzerland:WHO; 2003, pp 1-118.
116. Wenger NK. Cardiovascular disease in the elderly. *Curr Probl Cardiol* 1992; 17: 609-90.
117. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;27:789–795.
118. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28: 2873– 2878.
119. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549–2569.
120. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461– 469.
121. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *Am Heart J* 2006;152(4):607-10.
122. Eagle KA, Brieger D, 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* 2004;126:461–469.

123. Lichtman JH, Krumholz HM, Wang Y, et al. Risk and predictors of stroke after myocardial infarction among the elderly: Results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Circulation* 2002; 105: 1082-7.
124. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108–3116.
125. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J, Aylward PE, Califf RM, Mahaffey KW. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008;29:1827–1833.
126. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. Age-dependent effect of abciximab in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2006; 114: 2040-6.
127. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a noninvasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet* 2000;356:9-16
128. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998–1004.
129. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;141:186–195.
130. Fox KA, Poole-Wilson P, Henderson R, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with UAP or non-ST-elevation myocardial infarction: The British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 743-51.
131. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast

Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-15.

132. TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): A randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 951-7.

133. Matthias Pfisterer for the TIME Investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: Four-year follow-up of the randomized trial of invasive versus medical therapy in elderly patients (TIME). *Circulation* 2004; 110: 1213-8.

134. Claude J, Schindler C, Kuster GM, et al. Cost-effectiveness of invasive versus medical management of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease: Findings of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients with chronic angina (TIME). *Eur Heart J* 2004; 25: 2195-203.

135. Kyriakides ZS, Kourouklis S, Kontaras K. Acute coronary syndromes in the elderly. *Drugs Aging* 2007; 24: 901-12.

136. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344:1879-87.

137. Onat A, Karabulut A, Esen AM, Uyarel H, Özhan H, Albayrak S, Keleş İ, Sansoy V; TEKHARF çalışması, 2005 taramasına ilişkin mortalite ve koroner olay analizi, *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 2006; 34:149-53

