

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI



AKUT KORONER SENDROM BAŞVURULARI İLE  
HAVA KALİTE İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SERDAL BALCI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. OKHAN AKDUR

ÇANAKKALE/2017

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROM BAŞVURULARI İLE  
HAVA KALİTE İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SERDAL BALCI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. OKHAN AKDUR

ÇANAKKALE/2017

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Acil Tıp A.D. uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Serdal BALCI'nın Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/6/2017

**TEZ KONU BAŞLIĞI**

**AKUT KORONER SENDROM İLE HAVA KALİTE İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Okhan AKDUR

**Tez Jürisi Üyeleri:**

**Adı Soyadı**

Prof. Dr. Okhan AKDUR

Yrd. Doç. Dr. Ömer SALT

Yrd. Doç. Dr. Murat DAŞ

**İmzası**

.....  
.....  
.....

**ONAY:**

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 08.10.6.12017 tarih ve 1.28.1.4... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Halil İbrahim TAŞ  
Dekan

.....  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan ve asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bizi aydınlatan anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof.Dr. Okhan Akdur'a teşekkür eder saygılar sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyeleri Yrd.Doç.Dr. Ahmet Yıldırım, Yrd.Doç. Dr. Murat Daş ve Yrd.Doç. Dr. Canan Akman'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince daima yakın dostluk ve desteklerini gördüğüm tüm asistan doktor arkadaşlarıma, acil servisin yoğun çalışma temposunda beraber çalıştığım tüm hemşire ve acil personeline, teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Doç. Dr. Coşkun BAKAR ve Arş. Gör. Dr. Buse YÜKSEL 'e teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren hep desteklerini arkamda hissettiğim aileme, hayatımdaki mutluluk ve sevginin temeli olan canım eşim Ayşe Balcıya , kızlarım Zeynep ve Melek 'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serdal Balcı

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı acil serviste akut koroner sendrom (AKS) tanısı konulan hastalar ile hava kalite indeksi parametreleri olan partiküler madde (PM<sub>10</sub>) ve kükürtdioksit (SO<sub>2</sub>) arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

**Yöntem :** Çalışmaya 18 yaş ve üzeri 01.12.2016-28.02.2017 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Acil Servisinde Akut Koroner Sendrom (AKS) tanısı konulan olguların hava kirliliği maruziyeti değerlendirmesinde PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> ölçümü yapılabilen Çanakkale merkez ,Biga ve Çan ilçesinden yapılan başvurular alındı. Lapseki ilçesinde PM<sub>2,5</sub> ölçümü yapılması nedeniyle bu bölgeden ve diğer ölçüm yapılamayan merkezlerden gelen hastalar çalışma dışında bırakıldı. PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> verileri T.C. Çevre Şehircilik Bakanlığı hava kalite izleme istasyonları web sitesinden alındı. Bu süreçte istasyonların arıza veya bakım nedeniyle ölçüm yapamadığı günlerde gelen başvurularda çalışmaya alınmadı.

**Bulgular ve Sonuçlar:** Toplam 123 hasta 3 aylık dönemde prospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınana hastaların 45'i (%36,6) kadın 78'i (%63,4) erkek idi. Başvuru merkezleri arasında cinsiyet açısından fark yoktu (p>0,05). Tüm hasta grubunda yaş ortalaması 65±15 dir. Olguların başvurduğu merkezler arasında yaş ortalamaları açısından fark yoktu (p=0,597).Olguların 78'i (%63,4) ambulans ile 45'i (%36,6) ise ayaktan başvurulardı. Merkezlerin biribiri ile olan ilişkisi incelendiğinde anlamlı fark vardı(p<0,001).Risk faktörleri incelendiğinde ise 78 (%63.4) hastada hipertansiyon, 40 (%32,5) hastada diyabet hikayesi mevcut olup literatür ile uyumlu idi. Merkezlere göre şikayet süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,006).Bigadan başvuranların şikayet süresi ortalaması, merkezden basvuranların şikayet süresi ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,005). Merkezlere göre troponin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,037).Bigadan gelenlerin troponin ortalaması, merkezden başvuranların troponin ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,014). Çanakkale merkezde yapılan PM<sub>10</sub>

ölçümleri ile merkez başvuruları arasında korelasyon saptanamamıştır ( $p=0,083$  ,  $r=0,264$ ).Çanakkale merkezde yapılan  $SO_2$  ölçümleri ile merkez başvuruları arasındada korelasyon saptanmadı ( $p=0,354$  ,  $r=0,143$ ).Biga ilçesinde yapılan  $PM_{10}$  ölçümleri ile aks başvuruları arasında korelasyon saptanmadı ( $p=0,963$  ,  $r= -0,01$ ). Biga ilçesinde yapılan  $SO_2$  ölçümleri ile AKS başvuruları arasında korelasyon saptanmadı ( $p=0,837$  ,  $r= -0,048$ ). Çan ilçesinde yapılan  $PM_{10}$  ölçümleri ile AKS başvuruları arasında korelasyon saptanmadı ( $p=0,227$  ,  $r= -0,276$ ). Çan ilçesinde yapılan  $SO_2$  ölçümleri ile AKS başvuruları arasında korelasyon saptanmadı ( $p=0,180$  ,  $r= -0,304$ ). Çalışmamızda AKS ile hava kalite indeksi arasında ilişki bulunmamıştır.

**Anahtar sözcükler:** Akut koroner sendrom, Çanakkale, Kükürt Dioksit, Partiküler Madde

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this research is to investigate the correlation between the air quality parameters (particular matter(PM<sub>10</sub>) and sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>)) and the patients who were diagnosed acute coronary syndrome in the emergency department.

**Method:** Study was conducted with patients over 18 years old who were diagnosed Acute Coronary Syndrome(ACS) and admitted to Çanakkale Onsekiz Mart University Research Hospital Emergency Department directly or referred from another institution by ambulance between the dates 01.12.2016-28.02.2017. Only the admissions from Çanakkale, Biga and Çan Districts where the air pollution exposure (PM<sub>10</sub> an SO<sub>2</sub>) can be measured, were included. Patients referred from Lapseki district where PM<sub>2,5</sub> values were measured and the other districts were excluded from the study. PM<sub>10</sub> and SO<sub>2</sub> values were obtained from the website of the Ministry of Environment and Urbanization Air Quality Monitoring Station data. Patients who admitted to the hospital when there was a malfunction or maintenance in the monitoring stations, were not included because of the lack of data.

**Findings and Results:** 123 patients in duration of three months were included in the study prospectively. Of all the patients who were included, 45(%36.6) of them were male and 78(%63.4) of them were female. There was not any statistical significance between genders ( $p>0.05$ ). The mean age was calculated 65 and the standard deviation(SD) was  $\pm 15$ . There was not any differences in the mean ages of cases between the institutions ( $p=0.597$ ). 78(%63.4) of the cases were brought in an ambulance and 45(%36.6) of the cases applied directly to the ER. 78(%63.4) of the cases had hypertension; 40(%36.6) of the patients had diabetes and this was conformable with the literature data. There was statistically significant difference between duration of symptoms in different institutions ( $p=0.006$ ). The mean duration between the symptom outset and hospital admission was far longer in patients from Biga than from Çanakkale City and it was statistically significant ( $p=0.005$ ). Mean troponin levels were statistically significant different between institutions

( $p=0.037$ ). Mean troponin levels were significantly ( $p=0.014$ ) higher in patients from Biga than the patients in Çanakkale City. No correlation was found between  $PM_{10}$  values and ACS from the admissions in Çanakkale City ( $p=0.083$ ,  $r=0.264$ ). No correlation was found in  $SO_2$  data and ACS from the admissions in Çanakkale City ( $p=0.345$ ,  $r=0.143$ ). No correlation was found between  $PM_{10}$  values and ACS from the admissions in Big District ( $p=0.963$ ,  $r=-0.01$ ). No correlation was found in  $SO_2$  data and ACS from the admissions in Biga District ( $p=0.837$ ,  $r=-0.048$ ). No correlation was found in  $PM_{10}$  values and ACS from the admissions in Çan District ( $p=0.227$ ,  $r=-0.276$ ). No correlation was found in  $SO_2$  data and ACS from the admissions in Çan District. ( $p=0.180$ ,  $r=-0.304$ ) In our study, there was no relationship between AKS and air quality index.

**Key Words:** Acute Coronary Syndrome, Çanakkale, Particulate Matter, Sulfur Dioxide



## İÇİNDEKİLER

<b><u>DİZİN</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
İÇ KAPAK.....	i
KABUL ONAY SAYFASI .....	ii
ÖZET .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ .....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKUT KORONER SENDROM.....	3
2.1.1.Akut Koroner Sendrom Tanım ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Patofizyolojisi .....	4
2.1.2.1 Ateroskleroz.....	5
2.1.2.2. Endotelial Disfonksiyon.....	6
2.1.2.3. Tromboz .....	7
2.1.3. Risk Faktörleri.....	7
2.1.4. Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması .....	13
2.4.1. ST Segment Yükselmesi Olan Akut Koroner Sendrom.....	14
2.4.2. ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendrom.....	15
2.1.5. Tanı .....	19
2.1.5.1. Klinik Tablo .....	19
2.1.5.2. Fizik Muayene .....	20
2.1.5.3. Elektrokardiogram ( EKG ).....	20
2.1.5.4. Biyokimyasal Belirteçler .....	22
2.1.5.5. Görüntüleme Yöntemleri.....	26

2.1.5.6. Ayırıcı Tanı .....	27
2.2. HAVA KİRLİLİĞİ .....	28
2.2.1. Tanım .....	28
2.2.2. Hava Kirliliğinin Kaynakları .....	29
2.2.3. Hava Kirliliğine Sebep Olan Parametreler .....	30
2.2.3.1. Partikül madde (PM) .....	30
2.2.3.2. Kükürtdioksit (SO <sub>2</sub> ) .....	33
2.2.3.3. Azot Oksitler (NO <sub>x</sub> ) .....	33
2.2.3.4. Ozon (O <sub>3</sub> ) .....	34
2.2.3.5. Uçucu Organik Bileşikler (UOB) .....	34
2.2.4. Hava Kirlenici Maddelerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	37
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	57
7. KAYNAKLAR.....	58

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

AKS	: Akut Koroner Sendrom
ATS	: Acil Tıbbi Sistem
BNP	: B-tip natriüretik peptid
CCS	: Kanada Kardiyovasküler Topluluğu
CK	: Kreatin kinaz
CK-MB	: Kalp Tipi Kreatin kinaz
cTnI	: Kardiyak troponin I
cTnT	: Kardiyak troponin T
CRP	: C-reaktif Protein
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HKİ	: Hava Kalite İndeksi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mb	: Myoglobin
MS	: Metabolik Sendrom
NO <sub>x</sub>	: Azot Oksitler
NSTEMI	: ST Segment Elevasyonsuz Miyokart Enfarktüsü
O <sub>3</sub>	: Ozon
PM <sub>10</sub>	: Partiküler Madde
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SO <sub>2</sub>	: Kükürt Dioksit
STEMI	: ST Segment Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü
USAP	: Kararsız Angina Pektoris
UOB	: Uçucu Organik Bileşikler

## TABLolar DiZini

- Tablo 1. NCEP ATP III Metabolik Sendrom tanı kriterleri
- Tablo 2. Kanada kardiyovasküler topluluğu kararsız Angina sınıflandırması
- Tablo 3. Kararsız angina için Braunwald sınıflama sistemi
- Tablo 4. Kararsız Anginası Olan Hastalarda Risk Sınıflaması
- Tablo 5. Akut koroner sendromları taklit edebilen kalp ve kalp dışı rahatsızlıklar
- Tablo 6. Çevre Koruma Ajansı Hava Kalite İndeksi
- Tablo 7. Çalışma grubunun merkezlere göre demografik özellikleri
- Tablo 8. Çalışma grubunun ilçelere göre yaş ortalamaları
- Tablo 9. Başvuruların merkezlere göre dağılımı
- Tablo 10. Merkezlere ve aylara göre başvuru sayısı dağılımı
- Tablo 11. Çalışma grubunun ilçelere göre başvuru şekli, eski MI öyküsü ve risk faktörlerini dağılımı
- Tablo 12. Çalışma grubunun ilçelere göre şikayet ve şikayet süresi dağılımları
- Tablo 13. Çalışma grubunun aks tipi ve troponin değerleri dağılımı
- Tablo 14. Çalışma grubunun laboratuvar ve EKG sonuçları
- Tablo 15. Çanakkale il merkezinde PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> parametrelerinin dağılımı
- Tablo 16. Çanakkale merkez sınır SO<sub>2</sub> değerine göre başvurularının dağılımı
- Tablo 17. Biga ilçesinde PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> parametrelerinin dağılımı
- Tablo 18. Çan ilçesinde PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> parametrelerinin dağılımı
- Tablo 19. Çan sınır PM<sub>10</sub> değerine göre Çan başvurularının dağılımı
- Tablo 20. Çan sınır SO<sub>2</sub> değerine göre Çan başvurularının dağılımı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. PM<sub>10</sub> değerlerinin merkezlere göre dağılımı

Şekil 2. SO<sub>2</sub> değerlerinin merkezlere göre dağılımı

Şekil 3. Çanakkale SO<sub>2</sub> verileri ile AKS başvuruları arasındaki ilişki

Şekil 4. Çan PM<sub>10</sub> değerleri ve hasta başvuruları arasında ilişkinin grafiği

Şekil 5. Çan SO<sub>2</sub> değerleri ve hasta başvuruları arasında ilişkinin grafiği



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hava kirliliği, canlıların sağlığını olumsuz yönde etkileyen havadaki yabancı maddelerin, normalin üzerinde miktar ve yoğunluğa ulaşmasıdır. Hava kirliliğinin insan sağlığına olumsuz etkileri olması sebebiyle, hava kalitesi konusunda tüm dünyada büyük bir hassasiyet ile ele alınmaktadır. Ancak farklı kirleticilere ait ölçümleri anlamak bu konuda çalışan bir bilim insanı için mümkün olsa bile genel halk ve yerel otoriteler için oldukça zor olmaktadır. Bu sebeple, hava kirliliğinin/hava kalitesinin durumunu kamuoyuna açıklarken halkın kolayca anlayabileceği bir sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan, Hava Kalitesi İndeksi (HKİ) denilen bu sınıflama sistemi ile havadaki kirleticilerin konsantrasyonlarına göre hava kalitesini iyi, orta, hassas, sağlıksız, kötü, tehlikeli şekilde derecelendirme yapılmaktadır. Dünyanın pek çok ülkesinde indeks hesaplanmasında kullanılan yöntem ve kriterler, kendi ülkelerinde uygulanan hava kalitesi standartlarına uygun şekilde oluşturulmuştur(1).

Hava kirliliğine maruz kalma ile kalp ve damar hastalıkları arasındaki pozitif ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır (2). Yapılmış olan çalışmaların sonuçlarında Akut Myokard Enfarktüsü (AMI) ve kardiyak arrestler dahil akut kardiyak olaylar artmış hastane başvuruları ile ilişkilendirilmiştir (3). Epidemiyolojik bulgular, hava kirliliği seviyelerinin tüm mortalite nedenlerinde artışla ilişkili olduğunu göstermesine karşılık çalışmalar kalp ve damar hastalıklarından daha çok solunum sistemi hastalıklarına odaklanılmaktadır (4,5). Buna karşılık son yıllarda hava kirliliğinin kalp ve damar sistemi üzerine olan esas etkinin iskemik kalp hastalıklarında ortaya çıktığı belirtilmektedir (4). Hava kirliliği inflamasyonda artış, oksidatif stres, fibrinolitik sistem aktivasyonu, plak destabilizasyonu, otonomik disfonksiyon ve endotel disfonksiyonu gibi patofizyolojik mekanizmalarla iskemik etki ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak ise sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı yüksekliği, EKG değişiklikleri, aritmiler, hipertrofi, damar duvarında kalınlaşma, ateroskleroz, plazma vizkozitesinde ve trombüs formasyonunda artışa bağlı olarak miyokardiyal enfarktüs oranlarında artma gösterilmiştir (6).

Hava kirliliği ile kalp ve damar hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalite oranları arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma olup farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlardan bazıları, metropollerde artmış  $PM_{2.5}$  konsantrasyonları koroner kalsifikasyonların ilerlemesiyle ilişkilidir ve bu durumda aterosklerozu hızlandırmaktadır (7). inde yapılan başka bir araştırmada kükürt dioksit ( $SO_2$ ) oranının  $63.8\mu g/m^3$  den yüksek olması kalp hastalıkları ile ilişkli bulunmuştur fakat partiküler madde ( $PM_{10}$ ) değeri ile korelasyon tespit edilememiştir (8). Türkiye'de Kocaeli'nden yapılan bir çalışmada  $SO_2$  düzeylerindeki her  $10\mu g/m^3$ 'lk artışın kış mevsiminde akut miyokard enfarktüsü nedenli yatış riskini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır fakat  $PM_{10}$  değerleri ile anlamlı korelasyon izlenmemiştir (9).

Çalışmamızın ncelikli amacı hava kalite indeksi parametrelerinin AKS ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Bu bilgiler işığında toplumsal yönden farkındalık oluşturmak, sağlık harcamalarının ciddi bir bölümünü oluşturan AKS giderlerinin azalması yönünde katkıda bulunmak daha sonra gelecek olan morbidite ve mortaliteyi azaltacak çalışmaların nn açmak amaçlarımız arasındadır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

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

#### **2.1.1.Akut Koroner Sendrom Tanım ve Epidemiyolojisi**

Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerde en önde gelen ölüm sebebidir. AKS koroner bakım ünitelerine yatışların %30-50'sinden sorumlu olup, en sık yatış nedenini oluşturmaktadır (10). Akut koroner sendrom, herhangi bir koroner arterin kan akımındaki ani bozulmaya bağlı olarak, beslediği miyokard bölgesinde oluşan iskeminin neden olduğu klinik durumdur (11).

Akut koroner sendromlar, tedavi yaklaşımı, mortalite oranlarının farklılıklar göstermesi nedeniyle, miyokart hasarının tanımlayıcı biyokimyasal belirteçleri ve elektrokardiyografik (EKG) değişikliklere göre ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü (STEMI), ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) ve kararsız anginadan oluşan alt gruplara ayrılmıştır (12).

Avrupa'da 75 yaş altı ölümlerin kadınlarda %45, erkeklerde %38'den kardiyovasküler hastalıklar sorumludur(13). Türkiye İstatistik Kurumu'nun ICD 10 ana tanı kodlarına göre yaptığı 2015 yılına ait araştırmada dolaşım sistemi hastalıkları toplamda %40.25 ile (kadınlarda %44.31, erkeklerde %36.85) ölüm nedenleri arasında açık ara en üst sıradadır.Dolaşım sistemi hastalıklarından sonra neplazmlar toplamda %20,04 ile ikinci sırada iken solunum sistemi hastalıkları toplamda %11.1 ile üçüncü sıra en sık ölüm nedenleri arasındadır(14).

Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, % 28,9'dan % 36,3'e yükseleceğini göstermektedir (15). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre halen tüm ölüm sebepleri arasında, iskemik kalp hastalıkları, her iki cinsiyette de ilk sırada yer almaktadır (16). Koroner arter hastalıkları (KAH), ABD'deki kadın ve erkeklerin her ikisinde de tek başına en büyük mortalite ve sakatlık nedenidir.(15,17) Kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı ülkeden ülkeye



değişmektedir. ABD'de tek başına yıllık mortalitenin %42'sinden sorumludur(18). Ayrıca ABD'de her yıl 1,7 milyon insan AKS tanısı ile hastaneye yatırılmaktadır. Hastane kayıtlarından elde edilen veriler NSTEMI AKS nin STEMI AKS den daha sık görüldüğünü göstermektedir(19). Yıllık görülme sıklığı 1000 kişide yaklaşık 3 kişi olmasına rağmen ülkeden ülkeye değişmektedir. NSTEMI olanlara göre STEMI hastalarında hastanede ölüm oranları daha yüksek (sırasıyla % 3-5 ve 7) olmasına rağmen 6. aylardaki oranlar her iki hastalıkta da birbirlerine çok benzemektedir (sırasıyla % 12 ve 13).(20,21)Uzun süreli izlem sonuçlarında ise STEMI ile karşılaştırıldığında NSTEMI hastalarında ölüm oranlarının daha yüksek olduğu hatta dördüncü yılda ölüm oranlarındaki farklılık 2 kata ulaşmaktadır(22). Orta ve uzun dönemde bu gelişme farklı hasta profillerine bağlı olabilir. Gerçekten NSTEMI hastaları daha yaşlı, daha fazla komorbiditeli (özellikle diyabet ve böbrek yetmezliği) olma eğilimindedir.

Epidemiyolojik çalışmalardan çıkarılacak önemli derslerden birisi de AKS tedavi stratejilerinin yalnızca akut döneme değil aynı ciddiyet ve yoğunlukta uzun süreli tedavide ele alınması gerekmektedir.

### **2.1.2. Patofizyolojisi**

Patolojik, anjiyoskopik ve biyolojik gözlemlere dayanarak AKS'un değişik klinik görünüşlerinin ortak patofizyolojik mekanizmaları mevcuttur. Aterosklerotik plak rüptürü veya erozyonu buna değişik derecelerde eklenmiş trombozisin, distal embolizasyon ve vazospazm olarak sınıflanabilir.

Ateroskleroz çok sayıda mekanizmanın bir araya gelmesi ile oluşan dinamik bir süreçtir .Bu süreçte hipoksi , endotel disfonksiyonu, aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, erozyonu veya kopması, miyokard kan akımının azalmasına veya miyosit nekrozuna neden olarak AKS tablosunu oluşturmaktadır (23,24).

Hipoksi dokularda oksijen eksikliği ya da oksijen bulunmaması durumudur. İskemi ise azalmış perfüzyon sonucu oksijen ( $O_2$ ) olmaması ve metabolitlerin yeterince uzaklaştırılamaması durumudur. İskemi ve hipoksi

değişken tanımlardır çünkü bir hastada iskemiye yol açan bir durum bir diğerinde iskemiye yol açmayabilir. İskemi oksijen ihtiyacı ile oksijen sunumu arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar. Oksijen tedariki ise kanın oksijen taşıma kapasitesi ve koroner arter kan akımından etkilenir. Kanın O<sub>2</sub> oksijen taşıma kapasitesi O<sub>2</sub> saturasyonu ve hemoglobin miktarı ile saptanır. Koroner kan akımı ise kalbin diyastolik gevşeme suresi ve periferik vasküler direnc ile saptanır. Humoral, nöral, metabolik, ekstravasküler komprese edici faktörler ve lokal otopregülasyon mekanizmaları koroner vasküler direnci belirler.

Miyokardiyal iskemi ve sekeli sıklıkla sabit aterosklerotik lezyon sonucu oluşur. AKS, aterosklerotik lezyonun bulunduğu bölgede koroner arteriyel spazm, aterosklerotik lezyonun erozyon ya da rüptürü ve platelet agregasyonu ya da trombüs formasyonuna bağlı koroner kan akımının azalması sonucu oluşur. AKS'nin aterosklerotik olmayan etiyolojisi oldukça azdır. Miyokardiyal iskeminin sekonder nedenleri koroner arterleri uyaran ve miyokardiyal oksijen ihtiyacını artıran (Ateş, taşikardi, tirotoksikoz) koroner kan akımını azaltan (hipotansiyon) ya da O<sub>2</sub> sunumunu azaltan (anemi, hipoksemi) durumlar olarak sayılabilir. Sekonder iskemi varlığında global iskemi oluşabilir ya da sabit bir koroner lezyon varlığında lokal iskemi oluşabilir (25).

Aterosklerotik plak formasyonu damar duvarının tekrarlayan hasarlanmaları nedeniyle oluşabilir. Plak rüptüre olduğunda dolaşan trombositleri güçlü trombojenik materyallere maruz bırakır. Oluşan trombüsün büyüklüğü, oluşan klinik tablonun kararlı (stabil) ya da kararsız (unstabil) oluşunu belirler. Trombüs yeterince büyükse ve kollateral dolaşım yeterli değilse AKS ortaya çıkar(26)

### **2.1.2.1 Ateroskleroz**

Ateroskleroz, aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterlerin etkilendiği kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz primer olarak tunika intimadan başlar. İntima tabakasının endotel ve subendotelial bölgelerinde lipit birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve

değişik derecelerde fibrozis izlenir. Ateroskleroz, damarlarda daha çok fokal tutulum eğilimi gösterir. Aterosklerozun karakteristik özelliği, birbirinden ayrı intimal plaklar şeklindeki lezyonlardır. Ancak ileri evrelerde çeşitli lezyon tipleri bir arada görülebilmektedir

Ekstrasellüler lipit, köpüksü sitoplazması olan hücrelerdeki lipid ile düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği, plaktan plağa farklılık gösterir.

Ateroskleroza bağlı olarak oluşan klinik belirti ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve plak boyutlarındaki artıştan ziyade oluşmuş plakların dejenerasyonu, plakta fissür gelişmesi yada plak rüptürü gibi, plağa bağlı komplikasyonlarla ilişkilidir. Ayrıca damar duvarının lipit içeriğine karşı verdiği inflamatuvar yanıt yada tamir cevabı aterosklerotik plağın vazgeçilmez bir bileşenidir(27).

Ateromatöz plağın çatlama ya da yırtılması, trombositleri ve koagülasyon sistemini aktive ederek trombüs oluşumuna yol açan subendotelial dokuların açığa çıkmasına neden olur. Sonuçta oluşan trombüs tam yada kısmi bir obstrüksiyona yol açar. Trombüsün yol açtığı darlık oranı, hastaların yarısında %40ın altında olduğu tespit edilmiştir. Trombüs, hastaların 2/3ünde kendiliğinden erirken 1/3ünde ise trombüse bağlı tıkanıklık devam eder. Obstrüksiyonun düzeyine, süresine, reperfüzyonun gerçekleşip gerçekleşmemesine, kollaterallerin sıklığına bağlı olarak miyokarda iskemiden nekroza kadar değişiklikler meydana gelebilir. Aterosklerotik plak dışında miyokardın kanlanması bozukluk yaratacak arteriyel emboli gibi herhangi bir klinik durum da akut olarak iskemiye yol açabilir. STEMI da tıkanma çoğunlukla görülürken USAP ve NSTEMI da genellikle tıkanma görülmez veya tıkanmaya yol açan trombüs kısa sürede çözülür (28).

### **2.1.2.2. Endotelial Disfonksiyon**

Endotel, damar sistemi içerisinde yer alan, tek katlı yassı epitelyum yapısında olan ve birçok düzenleyici etkiye sahip olan hücrelere verilen isimdir. Fizyolojik fonksiyonları vücutta çeşitli düzen ve koruma işlevleridir. Ancak bu

düzensizlik yönüne değiştiği zaman vücut için olumsuz sonuçlar doğuracak patolojik işlevler de endotel sayesinde olmaktadır. Endotel bu gibi işlevleri bazı mediatörler (Nitrik Oksit, Endotelinler, Prostaglandinler, Anjiyotensin 2 gibi) aracılığıyla yapmaktadır. Endotel disfonksiyonu nitrik oksit (NO) salıverilmesindeki azalma , yıkımın artması veya vazokonstriktör mediatörlerin salıverilmesindeki artış sonucu endotele bağlı vazodilatasyonun bozulması olarak tanımlanabilir. Ayrıca endotel disfonksiyonunda hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta ve antikoagülan özellik de kaybolmaktadır. Disfonksiyone olmuş endotel koroner arterler için anlatılan mekanizmaların etkisi ile olumsuz sonuçlar meydana getirmektedir (29).

### **2.1.2.3. Tromboz**

Plak rüptürü ile plak geometrisi değişir ve trombosit agregasyonu ile trombüs oluşarak komplike bir plak halini alır. Trombüsün lumeni daraltma derecesine bağlı olarak akut koroner sendromlar gelişebilir. Trombüsün spontan litik mekanizmalarla erimesi ve vasküler tamir olayının başlaması da mümkündür. Trombüs oluşumunda lokal ve sistemik trombojenik risk faktörleri etkilidir (30).

### **2.1.3. Risk Faktörleri**

Akut Koroner Sendromlar için çok sayıda risk faktörü mevcuttur. 2002 de amerikada yayınlanan Ulusal kolesterol eğitim Programı (NCEP) Yetişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Saptanması, Değerlendirilmesi ve Tedavisine İlişkin Uzman Panelinin Üçüncü Nihai Raporunda risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır.

**1. Lipid risk faktörleri** (Düşük dansiteli lipoprotein (LDL  $\geq$ 130 mg/dl), trigliseridler, yüksek dansiteli lipoprotein dışındaki kolesterol (Non-HDL Kolesterol), HDL-kolesterol düşüklüğü (HDL  $<$ 40 mg/dl aterojenik dislipidemi)

## **2. Nonlipid risk faktörleri**

### **A. Modifiye edilebilen risk faktörleri**

1. Hipertansiyon
2. Sigara içiyor olmak
3. Diyabetes Mellitus
4. Fazla kiloluluk/Obezite
5. Fiziksel inaktivite
6. Aterojenik diyet
7. Trombojenik/ hemostatik durum

### **B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri**

1. Yaş
2. Erkek cinsiyeti
3. Etnik grup
4. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü (31)

## **3.Potansiyel risk faktörleri.**

### **A. Potansiyel lipid risk faktörleri**

- 1) Trigliseridler
- 2) Lipoprotein kalıntıları
- 3) Lipoprotein (a)
- 4) Küçük LDL partikülleri
- 5) HDL alt grupları
- 6) Apolipoproteinler

a) Apolipoprotein B

b) Apolipoprotein A-I

7) Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı

## **B. Potansiyel nonlipid risk faktörleri**

1) Homosistein

2) Trombojenik/ hemostatik faktörler

3) İnflamatuvar markerlar (C-Reaktif protein)

4) Bozulmuş açlık glukozu ( AKŞ:110–125 mg/dL).

## **C. Subklinik aterosklerotik hastalık varlığı**

1) Ayak bileği-kol kan basıncı indeksi (ABI)

2) Miyokardiyal iskemi için testlerin pozitifliği (EKG, MPS, stres EKO)

3) Aterosklerotik plak yoğunluğu için testler

a) Karotis intima-media kalınlığı

b) Koroner kalsiyum skrolama

Türk kardioloji derneği koroner arter hastalığı korunma ve tedavi klavuzunda kabul edilen önemli risk faktörleri şunlardır: (32)

1. Yaş (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$  veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)

5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol  $\geq 200$  mg/dl, LDL-kolesterol  $\geq 130$  mg/dl)
6. Düşük HDL-kolesterol değeri (<40 mg/dl)
7. Diabetes mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

### **Yaş ve Cinsiyet**

AKS oluşumunda yaş, en güçlü bağımsız risk faktörü belirleyicisidir. Her iki cinsiyette de yaşla birlikte AKS oluşma riski artar. Erkeklerde aynı risk oranı kadınlara göre 10 yıl daha önce başlamaktadır (33). Erkek cinsiyet, KAH için değiştirilemez risk faktörlerindedir. Yaş açısından KAH riski kadında 55 yaş ve üzerinde erkekler içinse 45 yaş ve üzerinde başlamaktadır Cinsiyet farkının bir yönü de hormonal farklılıklarla ilgili olabilir. Östrojenler plazma lipoproteinleri üzerinde olumlu bir etkiye sahiptirler ve bu şekilde postmenopozal döneme kadar kadınlardaki koroner hastalığı riskindeki artmayı geciktirmektedirler. Ancak cinsiyet farkının nedenleri halen iyi bilinmemektedir(34).

### **Aile Öyküsü**

Koroner arter hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri aile öyküsüdür. Aile öyküsü olan kişilerde erken KAH riski 12 kat artar. Bu yatkınlığın bir kısmı genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozukluklarından başka, hipertansiyon, diabetes mellitus ve diğer metabolik bozukluklar gibi daha karmaşık polijenik bozukluklar da sayılabilir. Bilinen risk faktörlerinin kalıtımla geçiş özellikleri dışında da, bazı ailesel faktörlerden söz edilebilir. Bunlar arasında aynı çevreyi ve olumsuz yaşam alışkanlıklarını paylaşmak sayılabileceği gibi, henüz tanımlanmamış genetik faktörler de söz konusu olabilir (35).

## **Sigara**

Ülkemizde de sigara içme alışkanlığı yaygın olup, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında sigara tüketiminde üçüncü sırada, dünya ülkeleri arasında ise yedinci sıradadır (35). Sigara sempatik sinir sistemini uyarır, kan basıncını artırır ve miyokard oksijen sunumunu azaltır. Bunun yanında aterotromboz üzerine de birçok etkileri vardır. Sigara düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırır ve endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Ayrıca hemostatik ve inflamatuvar süreçte etkili olan C-reaktif protein (CRP), intersellüler adezyon molekülleri, fibrinojen ve homosistein seviyelerinde artışa yol açar. Sigara içiciliği KAH riskini 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha fazla artışına neden olur. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü (MI) ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7 ve kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur. Sigara kullanımının bırakılması ile KAH'a bağlı olaylarda azalma gözlenir (36).

## **Diyabetes Mellitus (DM) ve Metabolik Sendrom (MS)**

Obezitenin artışı ile tip 2 diyabet ve MS görülme oranı toplumda belirgin şekilde artmıştır. AKS'a bağlı ölümler aynı zamanda DM'u olan hastalarda 2-6 kat oranında artmıştır. Yeni gelişen AKS ve buna bağlı ölümler incelendiğinde, bu hastaların %25' inde Tip II DM saptanmıştır. Toplumda obezite görülme oranının artması ile MS'un görülme sıklığı %50'lere yükselmiştir (37). The Framingham Heart Study and the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) bulguları göstermiştir ki diyabet yaşa göre düzeltilmiş kardiyovasküler hastalık riskinin erkeklerde iki kat bayanlarda üç kat arttığını göstermiştir (38). Metabolik sendrom tanısının konması için hastalarda aşağıdaki kriterlerden 3'ünün olması gereklidir. (Tablo 1)



Tablo 1. NCEP ATP III Metabolik Sendrom tanı kriterleri (31).

<b>Risk Faktörleri</b>	<b>Tanım</b>
Abdominal Obezite (bel çevresi): Erkek Kadın	>102cm >88cm
Trigliserid	
HDL Erkek Kadın	<40 mg/dl <50 mg/dl
Kan basıncı	>130/85 mmHg
Açlık Plazma Glukozu	>110 mg/dl

### **Hipertansiyon**

Sistolik kan basıncı (SKB) ( $\geq 140$  mmHg) ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) ( $\geq 90$  mmHg) olarak tanımlanan hipertansiyon en önemli önlenilecek nedenlerinden biridir. Hipertansiyon ile KAH arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Framingham Kalp Çalışmasında 130-139/ 85-89 mmHg'lık kan basıncı değerleri 120/80mmHg'dan düşük değerlerle karşılaştırıldığında kardiyovasküler risk oluşumu yönünden iki kat daha fazla risk taşıdığı görülmüştür (39). İskemik Kalp Hastalığı olan kişilerin en azından yarısında hipertansiyon mevcuttur (40). Hipertansiyon tedavisi ile ilgili çalışmaların meta analizinde tansiyonun kontrolü ile ölüm oranlarında ve KAH oluşumunda önemli derecede azalma olduğu saptanmıştır (41).

### **Lipid Bozukluğu**

Yapılan büyük çalışmalarda LDL nin damar duvarında depolanarak aterosklerotik lezyonun gelişmesine katkıda bulunduğu ve serum kolesterolü ile KAH gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu da Framingham çalışmasında tanımlanmıştır. LDL düzeylerindeki %1'lik artış KAH riskinde %2-3'lük artış sağlamaktadır. Yapılan primer ve sekonder koruma

çalışmalarında lipid düşürücü tedavi ile kalp damar hastalığı ile ilgili komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (42).

### **Diğer Risk Faktörleri**

Sistemik enflamasyonun artması aterogenezi hızlandırır ve buna bağlı komplikasyonların oluşumunu artırır. Homosistein, fibrinojen, CRP gibi biyokimyasal belirteçler sistemik inflamasyonu gösterir. Yaşam tarzı da KAH gelişimini etkilemektedir. Sedanter yaşam, beslenme alışkanlığı, sigara içimi bunlardan bazılarını oluşturmaktadır. Egzersizle ilgili güncel öneri, şiddetli fiziksel aktiviteden ziyade, orta düzeyde fiziksel aktiviteyi vurgular ve haftanın çoğu günlerinde, 30 dakikalık orta düzeyde aktiviteyi hedefler (43). Ayrıca enfeksiyon ajanları da enflamasyon artışına neden olarak aterogenezi hızlandırabilir. Akut koroner sendromu olan hastalarda intrakoroner trombüs olsun ya da olmasın birçok bölgede plak rüptürünün varlığı, enflamasyon ve trombozun çeşitli sistemik belirteçlerinin yüksek seviyeleri ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir (44,45). Bu hastalarda hiperkolesterolemi, sigara kullanımı ve yüksek fibrinojen seviyelerinin trombotik komplikasyonlara neden olan plak instabilitesine katkı sağladığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak şu söylenebilir, bölgemizde hipertansiyon ve sigara içiciliği en sık KAH risk faktörüdür. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü gibi modifiye edilemeyen risk faktörlerinin aksine modifiye edilebilir risk faktörleri olan DM, hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperlipidemisinin kontrol altına alınmasıyla KAH ve buna bağlı gelişen komplikasyonların önüne geçilebileceği aşıkardır (46).

#### **2.1.4. Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması**

Akut koroner sendromlar terimi ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü(STEMI), ST segment yükselmez miyokart enfarktüsü (NSTEMI), stabil olmayan anjina pectoris (Kararsız anjina=USAP) ve ani kardiyak ölüm olmak üzere geniş spektrumlu bir dizi klinik tabloyu içeren başlangıç tanısı olarak kullanılır (47). Akut koroner sendromlar farklı klinik belirtileriyle çok yaygın görülen ortak bir fizyopatolojik temeli paylaşırlar. Patoloji, görüntülemeler ve biyolojik gözlemler farklı derecelerde örtüşen tromboz ve distal

embolizasyonla birlikte ateroskleroz plağının yırtılması ve aşınmasının miyokardın yetersiz kanlanmasına neden olduğunu göstermiştir. İşte bu fizyopatolojik mekanizmalar AKS'deki klinik durumlardan çoğunun temelini oluşturmaktadır. Bu durum aterosklerotik hastalığın yaşamı tehdit edici formunu oluşturabilmesi nedeniyle, klinisyenin bireysel hastaya göre düzenlenmiş farmakolojik tedavi ve koroner revaskülarizasyon stratejilerine ilişkin zamanında karar vermesine olanak tanımak amacıyla risk sınıflandırma ölçütleri geliştirilmiştir. Tanı ve tedavi süreçlerini başlatan öncü belirti göğüs ağrısı olmakla birlikte hastaların sınıflandırılması elektrokardiyografiye (EKG) dayanmaktadır. AKS' li hastalar ST yükselmesinin olup olmamasına göre 2 farklı gruba ayrılabilir

#### **2.4.1. ST Segment Yükselmesi Olan Akut Koroner Sendrom**

Tipik akut göğüs ağrısı olup persistan (>20 dk) ST elevasyonu olan hastalardır. Bu duruma ST yükselmeli akut koroner sendrom (STE-AKS) denilir ve genellikle akut total tıkalı koroneri yansıtır. Bu hastaların çoğunda STEMI gelişir. Bu hasta grubunda temel tedavi yaklaşımı primer anjioplasti ya da fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyondur. İskemik karakterde göğüs ağrısı ve EKG'de birbirini izleyen 2 derivasyonda > 1 mm ST segment elevasyonu görülür. Serum kardiyak markerlarında mevcut yükseklikler de tanı koymak için gerekli şartlardan birini oluşturmaktadır. STEMI gelişen segmentte önemli kollateral gelişmesine izin verecek derece ve sürede oklüzyon öncesi darlık süreci bulunmaz (48). Non ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde görülen klinik belirti ve bulgular STEMI'de de görülür. Nekroz epikarda kadar geliştiğinden NSTEMI tablolarına göre erken dönemde perikardit daha sıktır. Nekrozun daha fazla olması papiller adele rüptürü, VSD, serbest duvar rüptürü ve anevrizma gelişimi gibi komplikasyonların STEMI'de daha sık görülmesinin nedenidir. ST elevasyonları infarktüs gelişen segmenti gören derivasyonlarda görülür (49).

ST segment elevasyonuna göre infarkt lokalizasyonu şu şekilde yapılabilir:

- Anteroseptal : V1-3
- Anteroapikal: V2-4
- Lateral: D1, aVL, V6
- Yüksek Lateral: D1, aVL
- Anterolateral: D1, aVL, V3-6
- Yaygın Anterior: D1, aVL, V1-6
- İinferior: D2, D3 ve aVF
- Sağ Ventrikül: V1 , V3R , V4R
- Posterior: V1-2 (ST depresyonu) (50)

#### **2.4.2. ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendrom**

Tipik akut göğüs ağrısı olup ST elevasyonu olmayan hastalar bu grupta ele alınır. Bu hastalarda persistan ya da geçici ST segment depresyonu ve/veya T dalga inversiyonu, T dalga düzleşmesi, T dalga psödonormalizasyonu olabilmekteyken bazı hastalarda EKG değişiklikleri olmayabilir. Bu gruptaki hastalarda ise genel yaklaşım iskeminin hafifletilmesi, seri EKG çekimi ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin bakılmasıdır. Ölçülen troponin düzeylerine göre hastalar NSTEMI ya da Kararsız angina (Unstabil angina) olarak sınıflandırılabilir. Patofizyolojileri, klinik tabloları ve tedavi yaklaşımları ortak olduğu için birlikte değerlendirilmektedirler. NSTEMI'de USAP'a göre iskemi daha şiddetli, daha yaygın ve daha uzun sürelidir

NSTEMI, STEMI'dan daha sık görülmektedir. Hastanede ölüm oranları NSTEMI'da STEMI'ya göre daha düşük olmasına rağmen 6. ayda ölüm oranları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (20,21,51). Dördüncü yılın sonunda ise NSTEMI'da ölüm oranı STEMI'ya göre 2 kat daha fazladır (22). İstirahatta uzamış göğüs ağrısı (>20 dakika), kararlı (stabil) anginanın şiddetinin artması, yeni başlangıçlı Kanada Kardiyovasküler Topluluğu (CCS) sınıf II-III angina gelişmesi baskın klinik belirtilerdir. Hastaların %80'inde uzun süreli ağrıda şiddetlenme, %20'sinde ise yeni ortaya çıkmış angina gözlenir (52). Tanı EKG'de ST elevasyonunun olmaması ve kardiyak biyobelirteçlerde yükselme olması ile konur (53). EKG'de ST segment çökmesi, geçici yükselmesi ve/veya

T dalgası değişiklikleri olabilir veya EKG tamamen normal olabilir (20,54). EKG ilk başvurudan sonra 15-30 dk sonra kontrol çekilmeli ve hastanın semptomları nüks ettiğinde tekrarlanmalıdır.

Kararsız anjina, stabil anjina ve AMİ arasında bulunan bir sendromu tanımlar. Göğüs ağrısı, EKG ve kalp enzimleri ile AMİ tanısının dışlanması temeline dayalı olarak konulan klinik bir tanıdır. USAP, 20 dakikadan uzun süren istirahat anjinası, son iki ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anjinası veya var olan stabil anjinanın son zamanlarda şiddetinin artması şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kararsız anjina pectoris hastanın tipik anjina niteliğinde fakat atakları daha şiddetli ve uzun süreli olan, dinlenmede oluşabilen veya öncesinden daha düşük bir efor düzeyiyle başlayabilen bir göğüs ağrısıyla başvurduğu anlamına gelir (55).

Kararsız anjinanın tanımı ve kararlı anjinadan farkı CCS sınıflandırmasıyla derecelendirilen anjina süresi ve yoğunluğudur (56) . (Tablo 2)

Tablo 2. Kanada kardiyovasküler topluluğu Anjina Pectoris sınıflandırması

<b>Kanada kardiyovasküler topluluğu Angina Pectoris sınıflandırması</b>	
Sınıf I	Yürüme veya merdiven çıkma gibi olağan aktivite anjinaya yol açmaz. Ağır, hızlı veya uzamış egzersizle anjina olabilir
Sınıf II	Fizik aktivite hafif kısıtlanmıştır. Hızlı yürürken veya merdiven çıkarken; yokuş yukarı yürürken; yemek sonrası yürüme veya merdiven çıkarken; soğuk ve rüzgarlı havada veya emosyonel stresle; veya uyandıktan sonra yalnızca birkaç saat sonra anjina görülür. Normal hızda anjina olağan şartlarda 2'den fazla blok veya 1'den fazla kat çıkıldığında oluşur.
Sınıf III	Fiziksel aktivite belirgin olarak kısıtlanmıştır. Normal hızda 1-2 blok yürüyünce veya 1 kat merdiven çıkınca anjina oluşur
Sınıf IV	Hasta şikayetsiz fiziksel aktivite yapamaz. Anjinal semptomlar oluşur

Kararsız anjınının üç sunusu bulunmaktadır: Uzamış istirahat anjinası (>20 dakika süren), yeni başlangıçlı anjina (en azından CCS III yoğunluğunda) ve akselere anjina (aktivitesi daha önce oluşan, CCS sınıfı daha intens olan ya da süresi uzun olan). Semptomların kronolojik yapısına, klinik durumuna ve tedaviye yanıtı dayanarak USAP'ın nesnel bir tanımını geliştirmek için Braunwald sınıflaması geliştirilmiştir (57). (Tablo 3).

Tablo 3. Kararsız angina için Braunwald sınıflama sistemi

<p><b><u>1. Şiddetine göre</u></b></p> <p>a) Sınıf I: Yeni başlayan şiddetli anjina veya akselere anjina, istirahat ağrısı yok b) Sınıf II: Son 1 ay içinde istirahat anjinası var, ancak son 48 saat içinde ağrı yok c) Sınıf III: Son 48 saat içinde olan istirahat halinde anjina</p>
<p><b><u>2. Klinik duruma göre</u></b></p> <p>a) A (sekonder anjina): Myokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar mevcut b) B (primer anjina): Myokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar yok c) C (postinfarkt anjina): AMI sonrası 2 hafta içinde gelişen anjina</p>
<p><b><u>3. Tedavi yoğunluğuna göre</u></b></p> <p>a) Kronik kararlı anjina için tedavi almayan veya minimal tedavi alanlarda görülen anjina b) Kronik kararlı anjina için standart tedavi alırken oluşan anjina c) İntravenöz nitrat dahil maksimal antiiskemik tedaviye rağmen ağrısı olanlar</p>
<p><b><u>4. EKG değişikliklerine göre</u></b></p> <p>Ağrı sırasında geçici ST-T değişikliği olanlar ve olmayanlar</p>

Kararsız anginalı hastalarda mutlaka risk sınıflaması yapılmalıdır. Risk sınıfına göre tedavi yaklaşımı, tanı yöntemleri ve revaskülarizasyon zamanlaması saptanır.(Tablo 4)

Son 48 saat içerisinde istirahat anginası ya da EKG değişikliği olan veya herikisi birlikte olan hastalar mutlaka hastaneye yatırılmalıdır.

Düşük riskli hastalar erken taburcu edilebilir, noninvaziv değerlendirme için poliklinik kontrolü önerilir. Orta riskli hastalara antitrombotik tedavi verilmeli ve yakın takip yapılmalıdır, iskemik belirtiler devam eder veya kardiyak biyobelirteçlerde artma olursa koroner angiografi ve revaskülarizasyon gündeme gelir. Yüksek riskli hastalara ise yoğun antitrombotik tedavi ve acil revaskülarizasyon uygulanmalıdır (58).

Tablo 4. Kararsız Anjinası Olan Hastalarda Risk Sınıflaması\*

<b>YÜKSEK RİSK</b>	<b>ORTA RİSK</b>	<b>DÜŞÜK RİSK</b>
Aşağıdakilerden birisi mutlaka olmalıdır	Yüksek risk özellikleri yok , aşağıdakilerden birisi var	Orta veya yüksek rizk özellikleri yok
<ul style="list-style-type: none"> <li>*Son 48 saat içinde iskemik semptomların hızlanması</li> <li>*Uzamış istirahat ağrısı (&gt;20 dakika)</li> <li>*Akciğer ödemi</li> <li>*Dinamik , 0,5mm den büyük ST depresyonu ve istirahat anjinası</li> <li>*Yeni gelişen veya kötüleşen ral, S<sub>3</sub> veya mitral yetmezlik üfürümü</li> <li>*Hipotansiyon, bradikardi, taşikardi</li> <li>*Dal bloğu, yeni veya yeni kabul edilen</li> <li>*Sustained ventriküler taşikardi</li> <li>*Pozitif serum kardiyak biyobelirteçleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Geçirilmiş MI, SVO hikayesi</li> <li>*Uzamış ancak düzelen istirahat ağrısı</li> <li>* İstirahat ağrısı &lt;20dk altında süren veya nitrat ile geçen ağrı</li> <li>* Orta veya yüksek koroner arter hastalığı riski olanlarda iki hafta içinde başlayan şiddetli anjina</li> <li>* T dalga değişiklikleri</li> <li>*Birçok derivasyonda patolojik Q dalgası veya istirahatte ST depresyonu</li> <li>* Hafif yükselmiş kardiyak biyobelirteçler</li> <li>* 70 yaş üzeri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Anjina sıklığı ve süresinde artış</li> <li>* Hafif eforla ortaya çıkan anjina</li> <li>* Yeni başlayan anjina (2 hafta-2 ay içinde)</li> <li>* Normal ekg</li> <li>* Normal kardiyak biyobelirteçler</li> </ul>

\*Manual of Cardiovascular Medicine 4th. Edition, Brian P. Griffin, Türkçe çeviri, Bölüm 124

## 2.1.5. Tanı

### 2.1.5.1. Klinik Tablo

AKS'nin klinik tablosu çok çeşitli semptomları içermektedir. Klasik olarak birkaç klinik belirti ayırt edilmiştir;

- İstirahatte uzun süreli göğüs ağrısı (>20 dk);
- Yeni başlangıçlı anjina (CCS sınıf II veya III);
- Daha önce kararlı durumda olan anjinanın yakın zamanda kararsız hale gelmesi ve en azından CCS sınıf III anjina (şiddeti giderek artan anjina) şiddetine ulaşması
- Miyokart enfarktüsü sonrası postinfarkt anjina.

Hastaların % 80 inde uzun süreli ağrı, geri kalan % 20 sinde ise yeni ortaya çıkmış veya hızlı seyirli anjina gözlemlenir (52). AKS' nin tipik klinik belirtisi sternum arkasında algılanan, sol kol, boyun ve ceneye yayılan, aralıklı gelip genellikle birkaç dakika süren veya kalıcı ağrı veya baskı hissidir. Bu yakınmalara aşırı terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilmektedir. Ancak atipik belirtiler de seyrek görülmemektedir (59). Bu belirtiler epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır gibi veya bir miktar akciğer zarı yangısı belirtileriyle birlikte göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığını içerir. Atipik belirtiler daha çok yaşlı (> 75 yaş) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan kişilerde gözlenmektedir (60). Göğüs ağrısının olmaması hastalığın yeterince tanınmaması ve tedavi edilememesine yol açar (61). EKG özellikle normal veya normale yakın olduğunda tanı ve tedavi açısından zorlukla karşılaşılır. Aksine ventrikul içi ileti kusurları veya sol ventrikul hipertrofisi gibi altta yatan patolojiler nedeniyle kontrol EKG' si anormal olduğunda tanı kolaylaşır.



### **2.1.5.2. Fizik Muayene**

Fizik muayene genellikle normaldir. Hemodinamik kararsız durum veya Kalp yetmezliği izlenen hastalar hekimi tanı ve tedaviyi hızlandırmaya teşvik etmelidir. Fizik muayenenin önemli bir hedefi de göğüs ağrısı, iskemiye bağlı olmayan kalp bozuklukları (örnek olarak akciğer embolisi, aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapağı hastalıkları) veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalp dışı nedenleri dışlamaktır. Bu açıdan üst ve alt ekstremitelerden ölçülen kan basınçları arasında farklılıklar, düzensiz nabız, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonla ağrı ve karın içi kitleler AKS dışı tanılara işaret eden fiziksel bulgulardır (62).

### **2.1.5.3. Elektrokardiogram ( EKG )**

EKG, akut koroner sendromun farklı fizyopatolojik evrelerini yansıtan iskemi, lezyon ve nekrozu küçük bir zaman farkıyla aynı anda yansıtmaktadır. Göğüs ağrısı ile başvuran hastanın 12 derivasyonlu EKG'si, başvurudan itibaren maksimum 10 dakika içinde çekilmeli ve uzman bir hekim tarafından yorumlanmalıdır (63). NSTEMI'nin karakteristik EKG anormallikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir (54). Miyokard enfarktüsünün erken evrelerinde sivrileşmiş hiperakut T dalgaları tek bulgu olabilir. Israrcı ST-yükselmesi (> 20 dk) farklı bir tedaviyi gerektiren STEMI'yi düşündürür (64). İlk çekilen EKG normale 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.

Miyokard infarktüsü (Mİ) gelişmiş bir hastada EKG normal bulunabileceği gibi, benzer şekilde EKG'nin normal olması yüksek derecede Mİ tehdidinin olduğu bir kararsız angina pectoris ihtimalini ortadan kaldırmaz. Bu özellik, akut koroner sendromda seri EKG takibinin önemini vurgulamaktadır (65). Yapılan birçok çalışmada normal EKG nedeni ile acil servisten taburcu edilen hastaların

%5'inde, ya akut miyokard infarktüsü ya da kararsız angina pectoris olduğu gösterilmiştir (66,67). Sirkumfleks arterin alanındaki iskemik değişiklikler, standart EKG kaydında saptanamayabilirken, V4R V3R veya V7 – V9'da saptanabilir. İskemik ataklar sırasında nadiren geçici dal blokları da ortaya çıkabilir. EKG çekimleri ilk başvurudan sonraki en azından 3.6.9. ve 24. saatte, göğüs ağrısı veya semptomlar nüks ettiğinde hemen yinelenmelidir.

Acil serviste sadece tipik anginalı veya akut koroner sendrom olması muhtemel hastaların değil, yanı sıra atipik klinik tablolarla epigastrik ağrı, presenkop, senkop, bulantı, kusma, konjestif kalp yetersizliği semptomları veya anjina eşdeğeri semptomlarla (göğüste sıkıntı hissi, tıkanma hissi, nefes darlığı vs) başvuran hastaların da EKGleri ayırıcı tanı amaçlı çekilmeli bu hastaların acil serviste takip ve çıkışlarında kontrol ekleri alınmalıdır (65).

NSTE-AKS' deki EKG anomalisi, yeni gelişen horizontal veya downsloping tarzında 0.5 mm' den fazla ST depresyonu ve/ veya 1 mm' den fazla T dalga inversiyonu olarak belirtilmektedir ancak bazal EKG kaydında sol dal bloğu (LBBB), LVH ve pre-eksitasyon olmamalıdır (68).

STEMİ için yeni gelişen ST yükselmesi, 2 ardışık derivasyonda J noktasında yeni ST elevasyonu:V2-V3 için erkeklerde cut-off değeri  $\geq 0,2$  mV, kadınlarda  $\geq 0,15$  mV ve/veya diğer elektrotlarda  $\geq 0,1$  mV olması anlamlı kabul edilmektedir.

ST segment depresyonu olan derivasyon sayısı ve ST segment depresyonunun büyüklüğü, iskeminin yaygınlığı ve prognoz ile ilgili bilgi verebilmektedir (69). Aynı yüzeyi gösteren iki ve daha fazla derivasyonda 0,5 mm' den fazla ST segment depresyonu klinikle uyumlu ise AKS' yi göstermede yüksek değer taşır ve prognoz ile ilişkilidir (70).

Miyokard infarktüsünün tanısında sık karşılaşılan EKG tuzakları

#### **Yanlış pozitiflik**

- Erken repolarizasyon
- Sol dal bloğu

- Pre-eksitasyon
- Brugada sendromu
- Peri/miyokardit
- Pulmoner emboli
- Subaraknoid kanama
- Hiperkalemi gibi metabolik bozukluklar

#### **Yanlış negatiflik**

- Geçirilmiş Q dalgalı ve/veya ST elevasyonunun devam ettiği miyokard infarktüsü
- Pace ritmi,
- Sol dal bloğu

#### **2.1.5.4. Biyokimyasal Belirteçler**

Biyokimyasal belirteçler AKS'ların tanı, tedavi ve prognozunun değerlendirilmesinde önem taşımaktadır (71). Miyokardiyal hücre hasarını göstermede klasik kardiyak enzimler olan miyogloblin, kreatinin kinaz (CK) ve izoenzimi (MB) kullanılmaktayken günümüzde sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksek olan kardiyak troponin-T (cTnT) ve kardiyak troponin-I (cTnI) kullanımı daha ön plandadır. Miyokart iskemisi ortamında (göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri veya yeni oluşmuş kalp duvarı hareket anormallikleri) troponin düzeylerindeki artış miyokart enfarktüsünün göstergesidir (69).

#### **Miyogloblin (Mb)**

Tüm çizgili kas lifleri ve kalp kası kitlesinin % 2'sini oluşturan bir hem proteindir. Düşük molekül ağırlıklı olması nedeniyle kas hasarında hızla dolaşımına geçmektedir. Miyokardiyal hasarın başlangıcından 2-4 saat sonra salınır ve 6-12 saatte pik yapar. 24-36 saatte normale döner. Mb'in serum düzeylerindeki artış, özellikle infarkt alanının yeniden kanlanmasından (reperfüzyon) sonra hızlanır (72). Miyogloblin (Mb)'in kandaki 50-120 µg/mL kan düzeylerinin AMİ göstergesi olabileceği dile getirilmiştir (73). Miyogloblinin miyokard hasarını belirlemede sensitivitesi oldukça yüksek olmasına rağmen

kardiyak spesifitesinin düşük olması nedeniyle tek başına ölçümü, diagnostik olmayan EKG ile başvuran iskemik göğüs ağrılı hastalarda AMI tanısı koymada yeterli olmayıp, seri CK-MB, cTnT veya cTnI ölçümleriyle desteklenmelidir (74).

### **Kreatin Kinaz (CK-MB)**

Kreatin kinaz CK-BB, -MM ve -MB için 3 izoenzim vardır. CK-MB'nin ana kaynağı miyokarddır, ancak iskelet kasında da bulunur. Miyokardiyal hasarla birlikte CK-MB seviyeleri artar. Kreatin kinaz MB (CK-MB) göğüs ağrısının başlangıcından 3 ila 8 saat içinde tespit edilebilir, 12 ila 24 saat arasında pik yapar ve genellikle 48-72. saatlerde normale dönmektedir. AMİ sonrası azalmaya başladıktan sonraki tekrarlanan artışlar reinfarktı düşündürür.

CK-MB'nin aşırı yükselmesi, polimiyositte, rabdomiyolizde , karbon monoksit zehirlenmesi, ezilme yaralanmaları, pulmoner emboli, hipotiroidizm ve kas distrofisi vakalarında da yükselebilir.

Akut göğüs ağrısı olan birçok hastanın tedavisinde CK-MB yerini troponin testleriyle değiştirirken, başlangıç troponin tespiti anormal veya hastaneye yatırılan bir hastada şüphe uyandıran restenoz şüphesi varsa CK-MB yararlı olabilir (75).

### **Troponinler**

Troponin C (TnC), troponin I (TnI), troponin T (TnT) olarak adlandırılan 3 protein kompleksinden oluşan kas liflerinin ince filamanlarında bulunan yapısal proteinlerdir. Kas kontraktıl proteinlerinin hareketini düzenlerler. Kardiyak troponinler kalp kası hasarının duyarlı ve özgül belirteçleridir. 2000 yılında European Society of Cardiology/American College of Cardiology (ESC/ACC) tarafından Akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısında, ACC / American Heart Association (AHA) tarafından ise anstabil anjina pectoris tanısı ve takibinde standart belirteç olarak kabul edilmişlerdir. Klinik duyarlılıklarının yüksekliği, kalp dokusunda diğer belirteçlere kıyasla yüksek düzeyde bulunmaları, sağlıklı kişilerde ise dolaşım düzeylerinin çok düşük olmasına bağlıdır . Özgüllüklerinin çok yüksek olması, kalbe spesifik kardiyak troponin T ve kardiyak troponin I izoformlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle iskelet kası hasarına bağlı olarak kreatinin kinaz (CK) ve CK-MB'de görülen yüksek değerlere bağlı olarak

gelişen sorunlar kardiyak troponinler için söz konusu olmamaktadır (76-79). cTnT, AMİ'de göğüs ağrısından yaklaşık 3 saat sonra dolaşımda yükselmeye başlar, reperfüzyon başarılıysa 14. ve 96. Saatte, reperfüzyon başarılı değilse 4.günde pik yapar. Yüksek değerler 2 hafta devam eder. Troponin I , AMİ'de göğüs ağrısından yaklaşık 4-8 saat sonra serumda yükselmeye başlar, 14-36. saatte pik yapar ve yüksek değerler 7-10 gün devam eder. Troponinlerin dolaşımdaki yarı ömürleri 120 dakika civarındadır (80). Troponin için ilk 24 saatte normal referans popülasyon değerlerinin 99. persentillerini aşan değerler Mİ olarak kabul edilmektedir (81).

### **Akut koroner sendrom dışında, troponin yüksekliği ile seyreden klinik durumlar**

- Kalp yetersizliği (akut ve kronik)
- Aort diseksiyonu, aort kapak hastalıkları veya hipertrofik kardiyomiyopati
- Miyokardit ve perikardit gibi inflamatuvar hastalıklar
- Hipertansif kriz
- Taşiaritmi ve bradiaritmiler
- Pulmoner embolizm veya ciddi pulmoner hastalık
- Hipotroidizm
- Takatsubo sendromu
- Akut nörolojik olaylar (inme ve kanama, vb.)
- Kronik veya akut renal yetersizlik
- İnfiltratif hastalıklar (hemokromatozis, amiloidozis, vb.)
- Toksikite (adriamisin, yılan zehiri, vb.)
- Rabdomiyoliz
- Vücudun %30'undan fazlasını kapsayan yanık
- Ciddi genel durum bozukluğu (sepsis/septik şok, solunum yetersizliği, vb.)
- Kardiyak kontüzyon, kardiyoversiyon, ablasyon, pacing, endomiyokardiyal biyopsi (69,82)

## **Yüksek Duyarlıklı Kardiyak Troponin**

Troponin T nin güncellenen yeni formları ile daha düşük konsantrasyonlarda ölçüm yapılmaktadır. Hasta başvurusundan sonraki 3 saat içinde yapılan ikinci bir testle miyokart enfarktüsü için testin duyarlılığı % 100'e ulaşmaktadır (83,84). Bu test kararlı koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği ve kronik renal yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler mortalitenin öngörülmesinde de yardımcı olur (84-87).

## **Nörohümorale Aktivasyonun Belirteçleri**

NSTE-AKS'de B-tip natriüretik peptid ya da N-terminal prohormon fragmanı (NT-proBNP) düzeyleri artışının düşük düzeyler ile karşılaştırıldığında mortalite oranında 3 ila 5 kat artış ile ilişkili olduğuna dair veriler vardır (88). Hastanın yaşına, Killip sınıflamasına, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre düzenlenmiş sonuçlarına göre , BNP seviyesi ve mortalite arasında güçlü bir ilişki vardır (89). Natriüretik peptidler uzun dönem prognozu tayin etmesinden dolayı AKS hastalarının tanı ve tedavisinde kısıtlı bir değere sahiptir (90).

## **Böbrek İşlevi Belirteçleri**

AKS hastalarında böbrek fonksiyonlarında ki bozukluk uzun dönemdeki mortalitenin güçlü, bağımsız bir tahmin edici etmenidir. Sistatin C, kreatin klirensi veya glomerüler filtrasyon hızı hesaplamasından daha üstün kabul edilen bir böbrek işlevi yardımcı belirteçdir. Sistatin C düzeylerinin prognozun iyi bir belirteci olduğu gösterilmiştir ancak henüz yaygın kullanımda değildir (88,91).

## **Yeni biyolojik belirteçler**

Risk değerlendirmesini daha çok iyileştirme ve AKS tanısını daha erken dönemde dışlamak için çok sayıda biyolojik belirteç test edilmiştir. Vasküler enflamasyon süreçlerini daha spesifik biçimde yansıtan biyolojik belirteçler ve oksidatif stres belirteçleri altta yatan mekanizmaları yansıtmada çok yüksek potansiyele sahiptir. Bu belirteçler arasında miyeloperoksidaz, büyüme farklılaşma faktör-5 ve lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A-2 umut verici seçenekleri temsil etmektedirler (92-94). Yağ asidi bağlayıcı protein veya iskemiye modifiye edici albumin ve yine sistemik stres belirteçlerinin (koleptin) ölçümleriyle daha

erken dönemde AKS tanısı konulabilmektedir (95-97). Ancak bu testlerin özellikle yüksek duyarlıklı troponin testlerine kattıkları ilave yararın henüz değerlendirilmemiş olması şimdilerde bu testlerin rutin kullanım için önerilmelerini engellemektedir.

### **2.1.5.5. Görüntüleme Yöntemleri**

#### **İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri**

İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri içinde hızlı, ucuz ve yaygın biçimde bulunabilirliği nedeniyle ekokardiyografi en önemli görüntüleme yöntemidir. KAH hastalarında sol ventrikül fonksiyonu en önemli prognostik değişken olup ekokardiyografiyle kolayca ve doğru biçimde değerlendirilebilir. Ayrıca, ayırıcı tanılar arasında aort diseksiyonu, akciğer embolisi, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve perikart efüzyonu da tanımlanabilir (98). O halde acil servislerde veya göğüs ağrısı ünitelerinde rutin olarak ekokardiyografi olanağı bulunmalı ve her hastada kullanılmalıdır.

Kalbin manyetik rezonans görüntülemesi bir çekim seansında fonksiyonel durumu, perfüzyon ve nedbe dokusu varlığını hep birlikte değerlendirebilir. Ancak bu görüntüleme tekniği henüz yaygın biçimde kullanılmamaktadır. Ayrıca Kalbin manyetik rezonans görüntülemesi miyokart dokusunun canlılığını koruyup korumadığını ve miyokarditi de saptayabilmektedir (99).

Halen iskeminin belirlenmesi için birden fazla dedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı kullanılmakla birlikte bu cihaz koroner anatomisinin doğrudan görüntülenmesini sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalar tarama testleri normal olduğu halde yüksek negatif öngördürücü değerler ve/veya mükemmel sonuçlar bildirmişlerdir (100-103)

#### **İnvaziv Görüntüleme (Koroner anjiyografi)**

Koroner anjiyografi KAH'ın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından dolayı altın standart inceleme yöntemidir. AKS'deki

dinamik bileşeni dışlamak için koroner anjiyografinin koroner artere vazodilatör ilaçlar (nitratlar) vermeden önce ve sonra çekilmesi önerilir. Hemodinamik açıdan risk altında olan hastalar (örn: akciğer ödemi, hipotansiyon veya ağır yaşamı tehdit edici ritim düzensizlikleri) için koroner içi enjeksiyonların sayısını sınırlamak ve ventrikülografi uygulamasından kaçınmak için aort içine balon yerleştirdikten sonra anjiyografi yapılması önerilebilir. Yüksek riskli hastalarda acil anjiyografi yapılması gerekmektedir.

TIMI-3B ve FRISC-2 çalışmalarının verileri ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu hastaların % 30-38'inde tek, % 44-59'unda (damar çapında % 50'den fazla daralma) birden fazla damarın tutulduğunu göstermiştir (104,105). Sol ana koroner arterde daralma ise % 4-8 oranında görülmektedir. Çok damar tutulumu olan veya sol ana koroner arteri tutulmuş olan hastalar ciddi kardiyak olaylar açısından çok yüksek risk altındadırlar. Koroner anjiyografi bulguları sıklıkla sorumlu lezyonun tanımlanmasına olanak tanır. Düzensiz sınırlar, ülserasyon, flu görüntü ve dolma defektleri gibi anjiyografik görüntüler koroner arter içinde trombus varlığını düşündürür.

### **2.1.5.6. Ayırıcı Tanı**

Çok sayıda hayatı tehdit eden kalp ve kalp dışı hastalık akut koroner sendromları taklit edebilir ayırıcı tanı yapılırken dikkatli olunmalıdır (tablo 5). Bunlar arasında pulmoner emboli de dispne ve göğüs ağrısı ile prezente olabileceği gibi, akut koroner sendromdakine benzer EKG değişiklikleri, hatta kardiyak troponinlerde yükselmede saptanabilir. Diseksiyonun koroner arterlere kadar ilerlediği aort diseksiyonu da ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirmemiz gereken başka bir durumdur. Tanımlanamayan aort diseksiyonunda, akut koroner sendroma yönelik tedavi, hastanın durumunun ciddi bir şekilde kötüleşmesine ve istenmeyen sonuçlara yol açabilir. İnme de EKG değişiklikleri, kalp duvarı hareket anormallikleri ve kardiyak biyobelirtec düzeylerinde artış eşlik edebilir nadiren de olsa miyokart iskemisi yalnızca baş ağrısı ve baş dönmesi gibi atipik semptomlarla ortaya çıkabilir.



**Tablo 5. Akut koroner sendromları taklit edebilen kalp ve kalp dışı rahatsızlıklar**

<b>Kalp</b>	<b>Akciğer</b>	<b>Kan</b>
Miyokardit Perikardit Kardiyomiyopati Kapak hastalığı Kalp travmaları	Akciğer embolisi Akciğer enfarktüsü Pnömoni Plörit Pnömotoraks	Orak hücre krizi Anemi
<b>Vasküler</b>	<b>Gastrointestinal</b>	<b>Ortopedik durumlar/ Enfeksiyon</b>
Aort diseksiyonu Aort anevrizması Serebrovaskuler hastalık	Özofagus spazmı Özofajit Peptik ülser Pankreatit Kolesistit	Servikal diskopati Kosta kırığı Kas yaralanması/yanığı Kostokondrit Herpes zoster

## **2.2. HAVA KİRLİLİĞİ**

### **2.2.1. Tanım**

Hava, etrafımızı saran gaz karışımıdır. İçinde yaşadığımız hava katmanına atmosfer denir. Temiz hava içerisinde yaklaşık olarak %78 azot, %21 oksijen ve %1 oranında da diğer gazlar, toz, su buharı gibi maddeler bulunmaktadır. Hava canlılar için vazgeçilmezdir ve havanın kirlenmesi canlıların sağlığını olumsuz etkilemektedir.

Hava kirliliği, canlıların sağlığını olumsuz yönde etkileyen yabancı maddelerin, normalin üzerinde miktar ve yoğunluğa ulaşmasıdır. Bir başka

deyişle hava kirliliği; havada katı, sıvı ve gaz şeklindeki yabancı maddelerin insan sağlığına, canlı hayatına ve ekolojik dengeye zarar verecek miktar, yoğunluk ve uzun sũrede atmosferde bulunmasıdır. Şehirlerde nũfusun artması, kentsel bũyũme, endũstrinin gelişmesi ve yaygınlaşması, motorlu araç sayısının artması beraberinde hava kirliliği problemini de getirmiştir (106). Trafik, endũstri ve ısınmadan kaynaklanan antropojenik kirleticiler hava kirliliğinin en önemli parametreleri iken; meteoroloji, topoğrafik yapı, dispersiyon ve kimyasal dũnũřũm sũreçlerinin hava kirliliği ve iklim üzerindeki etkileri artık daha iyi bilinmektedir. Hava kirleticilerinin çevreye ve insan sağlığına etkilerinin zaman, mekan, etki sũresi, konsantrasyon bũyũklũđũ ve diğer karakteristiklerine bağlı olduğu bilinmektedir (107).

Tũrkiye' de hava kirliliği, özellikle 1950' li yıllardan sonra gũrũlmeye başlanmış olup hızlı nũfus artışı, hızlı kentleşme sonucu artan enerji talebinin daha çok dũřũk kaliteli fosil yakıtlarla karşılanmaya çalışılması başta bũyũk kentler olmak üzere şiddetli hava kirliliği epizotlarına yol açmıştır (108).

Hava kirliliğinin boyutları özellikle 20. yũzyılın ortalarından itibaren artan teknolojik gelişme, endũstrileřme faaliyetleri ve fosil kaynaklı yakıtların kullanılması ile hızla artmıştır.

### **2.2.2. Hava Kirliliğinin Kaynakları**

Hava kirletici kaynaklar, insan faaliyetleri sonucunda meydana gelen (antropojenik) kaynaklar ve doğal kaynaklar olmak üzere iki sınıfta ele alınmaktadır.

Hava kirleticilerinin doğal kaynakları; volkanik patlamalar, orman yangınları, toz fırtınaları, okyanuslar ve denizler ve bitkiler olarak gũsterilebilir.

Antropojenik kaynaklar ise ulaştırma (uçaklar, motorlu taşıtlar, demiryolları ve gemiler), endũstri (termik santraller, endũstriyel prosesler ve katı atık yakma tesisleri) ve ısınma (katı, sıvı, gaz yakıt sobaları ve kalorifer kazanları) olarak sıralanabilir.

Hava kirletici gazların etkileri; kũresel boyutta, bũlgesel olçekte ve lokal olçekte olmak üzere genel olarak ũç kategoride incelenmektedir (109). Örneğin, yeryũzũnũn tũmũnũ etkileyen sera etkisi ve ozon tabakasının

incelmesi gibi olaylar küresel boyuttaki etkilerdir. Dünyadaki belirli bölgelere tesir eden örneğin asit yağmurları ise hava kirliliğinin bölgesel ölçekteki etkilerindedir. Hava kirliliğinin lokal ölçekteki etkileri ise yerleşim ve sanayi bölgelerinde görülen hava kirliliği şeklindedir.

### **2.2.3. Hava Kirliliğine Sebep Olan Parametreler**

#### **2.2.3.1. Partikül madde (PM)**

Partikül madde (PM) tanımı havada yüzen katı ve sıvı damlacıkların karışımlarını ifade eder. Bazı partiküller belirli bir kaynaktan doğrudan salınırken bazıları atmosferdeki karmaşık kimyasal tepkimeler sonucu oluşmaktadır. Partikül boyutları çok geniş bir aralığa sahiptir. Gözle görülebilir partiküllerin (örn. toz, duman, is gibi) yanında bazı partiküller ancak mikroskopla görülebilecek boyutlardadır. Hava kaynaklı partikül madde (PM), kütle ve bileşimi yönünden; aerodinamik çapı 2.5 µm den büyük kaba partiküller, aerodinamik çapı 2.5 µm den küçük ince partiküller olarak iki gruba ayrılır. İnce partiküller; ikincil olarak oluşan aerosoller (gaz-partikül dönüşümü), yanma sonucunda oluşan partikülleri, yoğunlaşan organik ve metal buharlarını içerir. Büyük partiküller; genelde yer kabuğu materyalleri yol ve endüstrilerden atmosfere verilen tozları içerir. SO<sub>2</sub> ile birlikte kentsel alanlarda çok sık ve geniş çapta çalışılan bir kirletici parametredir (110-113).

Solunabilir partikül madde değişik kaynaklardan oluşmaktadır. Volkan patlamaları, fırtınalar, orman yangınları gibi doğal kaynaklardan oluşana göre, elektrik santralleri, endüstriyel prosesler, yakıtların yanması, dizel motorlar, inşaat ve endüstriyel faaliyetler, ikincil aerosoller bitki polenleri ve yerden kalkan tozlar gibi birçok yapay kaynaklardan oluşan partiküller, solunabilirlik açısından daha fazla önem gösterirler. Partikül madde, nitelik ve niceliği bakımından; tanecik boyutları, yoğunluğu, kimyasal bileşimi ve sağlık etkileri potansiyeline bağlı olarak geniş çapta değişim gösterir.

Kaba toz parçacıkları (PM<sub>10</sub>) çapı 2.5 ila 10 mikrometredir. Kaynak olarak ezme veya öğütme işlemleri, yollarda araçlarla karıştırılan tozları içerir.

İnce parçacıklar (PM<sub>2.5</sub>) çapı 2.5 mikrometre ve daha küçük parçacıklardır sadece elektron mikroskopu ile görülebilir. İnce parçacıklar, motorlu taşıtlar, enerji santralleri, konut odunları yakma, orman yangınları, tarımsal yanma ve bazı endüstriyel prosesler de dahil olmak üzere her türlü yanma sonucu oluşur (114).

Avrupa'da partiküler madde miktarlarının, kırsal alanlarda siyah duman olarak 0-10 µg/m<sup>3</sup>, büyük şehirlerde yıllık ortalama miktarının 10-40 µg/m<sup>3</sup> yoğunlaşmaları arasında değişim gösterdiği belirlenmiştir.

Partiküler madde boyutu ve konsantrasyonu sağlık üzerine olan etkisi direk olarak bağlantılıdır. Partikül çapı küçüldükçe olumsuz sağlık etkisi artar. 10 µm çaptan daha küçük partiküller en büyük etkiye sahiptir. Solunum yollarının en distal noktasına kadar ulaşabilen bu partiküller kan dolaşımına dahi karışabilir.

Partikül maddelerin kimyasal kompozisyonu da olumsuz etkileri açısından oldukça önemlidir. Partikül maddeler cıva, kurşun, kadmiyum gibi ağır metaller, kanserojen kimyasallardan oluştuğunda partikül madde kirliliği insan için olan tehdidi üst seviye çıkarmaktadır. Bu zehirli ve kanser yapıcı kimyasallar, akciğerlerde nemle birleşerek aside dönüşmektedir. Kurum, uçucu kül, benzin ve dizel araç egzoz partikülleri benzo(a)pyrene gibi kanser yapıcı maddeler içerdiğinden bunların uzun süre solunması kansere sebep olmaktadır. Distal hava yollarına kadar ulaşabilen partikül maddeler, karbondioksitin oksijene dönüşümünü yavaşlatarak nefes darlığına sebep olurlar. Gelişen hipoksi nin giderilebilmesi için kalp daha fazla çalışmak zorunda kalır ve bu durum kalp üzerinde ciddi baskı oluşturur. PM (özellikle ince partiküller PM<sub>2.5</sub>) konsantrasyonu ve maruziyet süresi ciddi sağlık problemlerine neden olmaktadır tablo 6 da kısaca özetlenmiştir (115,116).

Tablo 6. Çevre Koruma Ajansı Hava Kalite İndeksi

Hava Kalitesi İndeksi (HKİ / AQI)	Sağlık Seviyesi	Uyarılar
0 - 50 arasında	iyi	Yok
51 - 100 arasında	ORTA	Nadiren hassas olan kişiler, uzun süreli ve yoğun efor sarfını azaltmayı dikkate almalıdır.
101 - 150 arasında	HASSAS	Kalp veya solunum hastalığı (astım gibi) olan kişiler, yaşlılar ve çocuklar süreli ve yoğun efor sarfını uzun azaltmalıdır.
151 - 200 arasında	SAĞLIKSIZ	Kalp veya solunum hastalığı (astım gibi) olan kişiler, yaşlılar ve çocuklar uzun süreli ve yoğun efor sarfından kaçınmalıdır. Bunun dışında herkes, uzun süreli ve yoğun efor sarfını azaltmalıdır.
201 - 300 arasında	KÖTÜ	Kalp veya solunum hastalığı (astım gibi) olan kişiler, yaşlılar ve çocuklar dış ortamda yapılan tüm fiziksel aktivitelerden kaçınmalıdır. Bunun dışında herkes, uzun süreli ve yoğun efor sarfından kaçınmalıdır
301 - 500 arasında	TEHLİKELİ	Kalp veya solunum hastalığı (astım gibi) olan kişiler, yaşlılar ve çocuklar evlerinde kalmalıdır ve aktivite seviyelerini düşük tutmalıdır. Bunun dışında herkes, dış ortamda yapılan tüm fiziksel aktivitelerden kaçınmalıdır.

### 2.2.3.2. Kükürtdioksit (SO<sub>2</sub>)

Renksiz, keskin kokulu reaktif bir gaz olan kükürtdioksit; kömür, fueloil gibi kükürt içeren yakıtların yanması sırasında, metal eritme işlemleri ve diğer endüstriyel prosesler sonucu oluşur. Suda hemen çözünür, havadaki su damlacıkları ile okside olur. Hava kirliliği ve asit yağmurlarına neden olur. Bu gaz suda çözünmesinden dolayı ciddi bir kısmı burun ve farekste elimine edilmektedir (114). Orman yangınları, volkan patlamaları gibi doğal kaynaklardan da az miktarda kükürt dioksit havaya verilmektedir. Kükürt dioksitin havadaki varlığının en önemli sebebi, insanoğlunun gereksinimleri oluşturmaktadır. Ölçülen kükürt konsantrasyonunun en önemli kısmını fosil yakıtların yanması sonucunda oluşur ve özellikle kömürün yakıt olarak kullanıldığı termik santraller SO<sub>2</sub> emisyonunun en büyük kaynaklarıdır.

SO<sub>2</sub> nin sağlığımız üzerine olan etkilerine en çok maruz kalan hasta grubu astım, koah, kardiyovasküler hastalıklar ,çocuk ve yaşlı hastalardır. Sağlıklı bireylerde bile yüksek konsantrasyonlarda uzun süreli maruziyetler solunum sistemi tahribatı, kalp hastalıklarının tetiklenmesi gibi etkilere yol açmaktadır. SO<sub>2</sub> burun, geniz ve boğazdaki nemle reaksiyona girerek asidik bir gaz olmasından dolayı solunum sistemindeki sınırları tahriş eder. Astım ve koahlı hastalarda bronkokonstriksiyona neden olabilir. SO<sub>2</sub>'nin konsantrasyonu ve maruziyet süresine bağlı olarak sebep olabileceği diğer sağlık sorunları;

- Çocuk ve yaşlılarda solunum yolu hastalıklarında ilerleme,
- Yetişkinlerde kronik solunum yolu hastalıklarında ilerleme,
- Kalp ve akciğer hastalıklarında erken ölümlerde artış,
- Astım hastalarında solunum direncinin artması,
- Yüksek konsantrasyonlarda göz tahrişi ve öksürük olarak sayılabilir.

### 2.2.3.3. Azot Oksitler (NO<sub>x</sub>)

Azot oksitlerin iki önemli kaynağı vardır. Bunlardan birincisi; katı, sıvı veya gaz yakıt kullanarak 1200 °C üzerinde yanma yapan termik santraller, ikincisi ulaşımdaki motorlu taşıtlardır. Bu gazlar atmosferde doğal gaz dönüşümü sonucu nitrik asit (HNO<sub>3</sub>) oluşumuyla sonuçlanır. Atmosferdeki HNO<sub>3</sub> oluşumu

ise asit yağışının oluşmasını etkiler. Son zamanlarda yapılan bir araştırmayla amonyak buharlaşmasının güneş radyasyonuna maruz kaldığında atmosferdeki nitrik asit oluşumuna katkısının ihmal edilemeyecek boyutta olduğu belirlenmiştir. Yağmurun amonyum içeriği toprakta, su havzalarında ve göllerde nitrifikasyon yapan bakteriler ve oksijen sayesinde amonyum,  $\text{HNO}_3$  dönüştüğünde yağmurun asiditesini ayrıca 4 kat artırmaktadır.

Gelişmekte olan ülkelerde genel olarak kükürt dioksit ve partikül madde emisyonu azalırken azot oksit emisyonu artmaktadır. Çünkü bu tür ülkelerde taşıt sayısı ve sanayi artmaktadır.

#### **2.2.3.4. Ozon ( $\text{O}_3$ )**

Ozon, oksijen gazının içinden elektrik akımı geçirilerek üretilebilen, atmosferin çok küçük bir kesimini oluşturan, simgesi  $\text{O}_3$  olan, molekülünde üç oksijen atomundan oluşan, mavi renkli, ağır, kalıcı kokulu, zehirleyici ve oldukça reaktif bir gazdır. Ozon suda çözünmediğinden solunum sisteminin derinliklerine ulaşarak, akciğerlerdeki olumsuz etkilerini gösterir. Troposferde antropojenik aktiviteler sonucu üretilir. Kentsel ve kırsal atmosferde  $\text{NO}_2$ 'in ve güneş ışığının varlığında gerçekleşen fotokimyasal süreçlerden oluşur. 1950'lerde Los Angeles atmosferinde fark edilmeye başlanmıştır. Stratosferden taşınım da yaşadığımız atmosferdeki  $\text{O}_3$ 'ün artışına katkıda bulursa da büyük oranda antropojenik kaynaklardan üretilir.

#### **2.2.3.5. Uçucu Organik Bileşikler (UOB)**

Organik Uçucu Bileşikler alifatik veya aromatik yapıda, kaynama sıcaklığı  $250^\circ\text{C}$ ' ye kadar olan ve atmosferik fotokimyasal reaksiyon ile hava kirliliğine neden olan hidrokarbonlardır. Bu sınıfa çok sayıda kimyasal girer ve 300'ün üzerinde türü bulunmaktadır. Başlıca kaynakları motorlu taşıtlar, eksoz emisyonları, kimyasal üretim yapan endüstri ve güç santralleridir. Benzen, toluen, etilbenzen, ksilen, stiren en fazla sağlık riski oluşturan türlerdir. Kısa ve uzun dönemli olumsuz sağlık etkileri vardır. Atmosferdeki UOB konsantrasyonlarını emisyonlar, buharlaşma, depolanma ve güneş ışığı varlığında fotokimyasal reaksiyon süreçleri belirler.

## 2.2.4. Hava Kirletici Maddelerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Hava kirleticilerin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri üzerine son zamanlarda yapılmış olan birçok çalışmada farklı hava kirleticilerine maruz kalma ve kardiyovasküler etkiler arasında akut ve/veya kronik sonuçlar açısından bağlantıyı güçlendiren önemli miktarda bilimsel kanıt ortaya konmuştur (117).

Hava kirliliğinin, kalp hastalıkları ile ilişkilendiren biyolojik mekanizmaları, kirleticilerin kardiyovasküler sistem, kan ve akciğer reseptörleri üzerindeki doğrudan etkilerini içermektedir. Son zamanlarda hava kirliliğinin kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkilerin mekanizmalarının nedenlerine yönelik pek çok çalışma yapılmış olup birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları iskemi, endotel disfonksiyonu, otonomik disfonksiyon, inflamasyon, oksidatif stres, fibrinolitik sistem aktivasyonu ve plak destabilizasyonu gibi mekanizmalar çeşitli klinik kardiyovasküler olaylarda tetikleyici faktörlerin sebep olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalara ek olarak kronik süreçte erişkinlerde aterosklerozun progresyonu katkıda bulunabilmektedir (118,119).

Birçok farklı mekanizma ile farklı klinik sonuçların meydana gelmesine neden olan hava kirliliğinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini, oksidatif stres, hemodinamik etkiler, inflamasyon, ateroskleroz, kalp hızı değişkenliği, ST segment değişikliği, hemostatik sistem, sol ventrikül fonksiyonlarına olan etkileri ve genetik etkilerine göre alt başlıklar altında incelenmektedir.

Oksidatif stres hava kirliliğinin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinde önemlidir. 1 ay boyunca egzoz gazına maruz kalan farelerde yapılan bir araştırma sonucunda egzoz gazının kardiyak mitokondriyal oksidatif stresi artırarak gen ekspresyonuna neden olduğunu gösterilmiştir. 48 saatten daha az süreyle egzoz gazına maruz bırakılan hipertansif farelerde ise p dalga aritmileri gelişmiştir.



Hava kirliliği kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki en büyük etkisi ateroskleroz mekanizmasına olan etkisidir. Kısa süreli PM maruziyetinin özellikle riskli hasta gruplarında kardiyovasküler mortaliteyi arttırırken uzun süreli maruziyet aterosklerozun başlatıcı sebebi olarak düşünölmektedir. Bu konuyla ilgili öne sürölmüş görüşler bazıları şunlardır. İn hale edilen partiköllerin akciğerlerde inflamatuvar cevap oluşturması sonrasında gelişen protrombik ve inflamatuvar sitokinlerin dolaşıma salınması ve aterosklerozun başlatılmasıdır. Diğer bir görüş inhale edilen PM<sub>2.5</sub> ve altı boyuttaki maddelerin dolaşıma doğrudan karışarak hemostaz ve endotel bütönlüğüne etkisinin sonucunda aterosklerozu başlattığı yönünde görüş mevcuttur (120).

Hemodinamik etkileri açısından bakıldığında hava kirliliğinin PM<sub>10</sub> dan küçük maddelerin maruziyetinde vasküler endotelin-1 artışı ve endotelin bağımlı vazokonstriksiyonu değiştirdiği artmış sistolik ve diastolik kan basıncı artışı ile ilişkili olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (121).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30/11/2016 tarihinde izni alınarak gerçekleştirilmiştir.(Etik kurul proje no: 2011-KAEK-27/2016-E.124980)

Acil servise 1 Aralık 2016 ve 28 Şubat 2017 tarihleri arasında AKS tanısı konulan 18 yaş ve üzeri Çanakkale merkez, Biga ve Çan devlet ve özel hastanelerinden sevk veya ayaktan başvurular çalışmaya alınarak prospektif olarak gerçekleştirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru tarihleri, geldiği merkez, başvuru şekli, ilk başvuru şikayeti, şikayetin başlama zamanı, koroner girişim hikayesi, risk faktörleri, troponin değerleri ve ekg değerleri hazırlanan veri toplama formuna kayıt edildi.

Başvuran hastaların hava kirliliği maruziyeti değerlendirmesi PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> ölçümü yapılabilen Çanakkale merkez ,Biga ve Çan ilçesinden yapılan başvurular dahil edildi. Lapseki ilçesinde PM<sub>2,5</sub> ölçümü yapılması nedeniyle bu bölgeden ve diğer ölçüm yapılamayan ilçelerden gelen hastalar çalışma dışında bırakıldı. PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> verileri T.C. Çevre Şehircilik Bakanlığı hava kalite izleme istasyonları web sitesinden alınmıştır. Bu süreçte istasyonların arıza veya bakım nedeniyle ölçüm yapamadığı günlerde gelen olgular çalışmaya alınmadı.

Her hasta için oluşturulan formlardaki veriler SPSS Paket Program 20.0 sürümü ile analiz edildi. Verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Kategoriksel değişkenlerin analizinde Ki-Kare Testi kullanıldı. Niceliksel değişkenlerin analizinde Kruskal Wallis Testi ve Mann Whitney U Testi kullanıldı. Değişkenlerin korelasyonunun değerlendirilmesinde Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edildi. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) klavuz değer olarak önerdiği PM<sub>10</sub> için sınır değer 24 saatlik ortalama 50µg/m<sup>3</sup>; SO<sub>2</sub> için sınır değer 24 saatlik ortalama için 20µg/ m<sup>3</sup> kabul edildi (122).

## 4. BULGULAR

Araştırmamız süresince Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine 1 Aralık 2016 ile 28 şubat 2017 tarihleri arasında kapsayan 3 aylık dönemde 197 AKS tanılı hasta sevk veya ayaktan başvurmuştur. Bu başvurular değerlendirilmiş ve 123 hasta çalışmamıza alınmıştır. Tekrarlanan başvurular , PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> ölçümü yapılmayan ilçelerden gelen hastalar , çevre şehircilik bakanlığı ölçüm sisteminde gelişen arıza veya bakım nedeniyle sonuç alınamayan günlerde başvuran hastalar ve Çanakkale dışı sevklerin kayıtları ayıklanmış ve bu kayıtların 74 bireye ait olduğu gözlenmiştir..

Çalışmamızda dahil ettiğimiz 123 olgunun 45'i (%36,6) kadın , 78'i (%63,4) erkek idi. Başvuru merkezleri arasında cinsiyet açısından fark yoktu (p>0,05).

Yaş gruplarına göre genel dağılımda 65 yaş ve üstü 65 (%52.8) olgu ile en yüksek hasta içeren gruptu çalışmada yaş gruplarının merkezlere göre dağılımı arasında ilişki saptanmadı (p>0,05). Ayrıntılar tablo 7 de verilmiştir.

Tablo 7. Çalışma grubunun merkezlere göre demografik özellikleri

	<b>MERKEZ (n=71)</b>	<b>BİGA (n=25)</b>	<b>ÇAN (n=27)</b>	<b>p değeri</b>
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Cinsiyet</b>				<b>0,877</b>
Kadın	25 (35,2)	9 (36,0)	11 (40,7)	
Erkek	46 (64,8)	16 (64,0)	16 (59,3)	
<b>Yaş grubu</b>				<b>0,491</b>
<50	15 (21,1)	3 (12,0)	7 (25,9)	
50-64	16 (22,5)	8 (32,0)	9 (33,3)	
≥65	40 (56,3)	14 (56,0)	11 (40,7)	

%, sütun yüzdesi, p: Ki Kare Testi , n: olgu sayısı

Olgularımızdan en genç birey 24, en yaşlı birey 92 yaşında idi. Tüm hasta grubunda yaş ortalaması  $65\pm 15$  di. Olguların başvurduğu merkezler arasında yaş ortalamaları açısından fark yoktu ( $p>0,05$ ). Başvurulan merkezlerin ortalama değerleri tablo 8 de verilmiştir.

Tablo 8.Çalışma grubunun ilçelere göre yaş ortalamaları

	MERKEZ		BİGA		ÇAN		p
	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	
Yaş	65,9±15,8	68,0 (24,0-92,0)	64,4±14,2	65,0 (39,0-83,0)	62,7±15,5	63,0 (31,0-91,0)	<b>0,597</b>

ss: standart sapma, p:Kruskal Wallis Testi Ort: Ortalama min: minimum maks: maksimum

Hastanelere göre ilk başvuru merkez dağılımı incelendiğinde en fazla başvurunun üniversite hastanemiz ve Çanakkale devlet hastanesi acil sevisine olmuştur. Bu başvurulardan 60 hastanın üniversite hastanemiz acil servisine başvurmuş olup diğer başvurular tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Başvuruların merkezlere göre dağılımı

İLK BAŞVURULAN MERKEZ	HASTA SAYILARI	%
Merkez hastaneler	71	%57,7
Biga Devlet Hastanesi	25	%20,3
Çan Devlet Hastanesi	27	%22
Toplam	123	%100,0

%%: sütun yüzdesi

AMI tanısı ile yatışı yapılan hasta kayıtlarının başvurdukları aylara göre dağılımı incelendiğinde en çok yatışın 48 başvuru ile Aralık ayında yapıldığı izlenmektedir (tablo 10).

Tablo 10. Merkezlere ve aylara göre başvuru sayısı dağılımı

	<b>Merkez</b>	<b>Biga</b>	<b>Çan</b>	<b>Toplam</b>
<b>Aralık ayı başvuru sayısı</b>	27	8	13	48
<b>Ocak ayı başvuru sayısı</b>	26	11	6	43
<b>Şubat ayı başvuru sayısı</b>	18	6	8	32
<b>Toplam başvuru sayısı</b>	71	25	27	123

Olguların 78'i (%63,4) ambulans ile 45'i (%36,6) ise ayakta başvurulardır. Hastanemize olan başvuruların ise %60'ı ayakta olduğu görülmüştür.

Olguların 52'sinde (%42,3) kalp hastalığı öyküsü vardı öyküsü olan hastalar arasında 23 (%44,23) olguda Perkütan Balon Koroner Anjiyoplasti (PTCA) uygulandığı 17 (%32,69) olgunun koroner anjiyo ve 12 (%23,07) olgununda koroner bypass cerrahisi geçirdiği görülmüştür.

Olguların risk faktörleri incelendiğinde ise 78 (%63,4) hastada hipertansiyon , 41 (%33,3) hastada sigara , 40 (%32,5) hastada diyabet hikayesi mevcut olup en sık görülen risk faktörleri olarak izlendi tüm bu verilerin ayrıntıları tablo 11de verilmiştir.

Tablo 11. Çalışma grubunun ilçelere göre başvuru şekli, eski MI öyküsü ve risk faktörlerini dağılımı

	<b>MERKEZ (n=71)</b>	<b>BiGA (n=25)</b>	<b>ÇAN (n=27)</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Başvuru şekli</b>				<b>&lt;0,001*</b>
Ambulans	28 (39,4)	23 (92,0)	27 (100,0)	
Ayaktan	43 (60,6)	2 (8,0)	-	
<b>Eski MI öyküsü</b>				
Yok	38 (53,5)	18 (72,0)	15 (55,6)	
Koroner anjio	10 (12,7)	2 (8,0)	5 (18,5)	
PTCA+stent	16 (22,5)	1 (4,0)	6 (22,2)	
CABG	7 (9,9)	4 (16,0)	1 (3,7)	
<b>Risk Faktörleri</b>				
Sigara	22 (18,6)	9 (22,5)	10 (22,2)	
DM	20 (16,9)	9 (22,5)	11 (24,4)	
HT	47 (39,8)	15 (37,5)	16 (35,6)	
Hiperlipidemi	13 (11,0)	5 (12,5)	5 (11,1)	
Aile öyküsü	12 (10,2)	2 (5,0)	3 (6,7)	
Obezite	4 (3,4)	-	-	

#: sütun yüzdesi, ss: standart sapma, p:Ki Kare Testi, DM: Diabetes Mellitus, CABG: Koroner bypass cerrahisi, HT: Hipertansiyon, MI: Miyokard infarktüsü, PTCA: Perkütan Balon Koroner Anjiyoplasti,

Olguların ilk başvuru şikayetleri 84 (%68,3) hasta göğüs ağrısı , 19'u (%15,4) nefes darlığı ile en sık ilk iki şikayet olarak izlenmektedir.

Olguların şikayetlerinin başlama zamanı ortancası 4 saat en düşük süre 15 dakika en yüksek süre ise 48 saat idi.

Merkezlere göre şikayet süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,006). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre Bigadan başvuranların şikayet süresi ortalaması, merkezden basvuranların şikayet süresi ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,005). (Tablo 12)

Tablo 12. Çalışma grubunun ilçelere göre şikayet ve şikayet süresi dağılımları

	MERKEZ (n=71)		BİGA (n=25)		ÇAN (n=27)		
	n (%)		n (%)		n (%)		
<b>Şikayet</b>							
Göğüs ağrısı	55 (77,5)		15 (60,0)		14 (51,9)		
Nefes darlığı	8 (11,3)		6 (24,0)		5 (18,5)		
Senkop	2 (2,8)		-		1 (3,7)		
Çarpıntı	2 (2,8)		1 (4,0)		1 (3,7)		
Karın ağrısı (epigastrik)	1 (1,4)		1 (4,0)		2 (7,4)		
Bulantı kusma	-		2 (8,0)		2 (7,4)		
Diğer (baş ağrısı vs.)	3 (4,2)		-		2 (7,4)		
	<b>Ort. ±ss</b>	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>Ort. ±ss</b>	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>Ort. ±ss</b>	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>P</b>
<b>Şikayet süresi (saat)</b>	5,2 ±7,2	3,0 (0,25-48,0)	6,6 ±8,9	4,0 (2,0-48,0)	6,0 ±4,4	5,0 (2,0-24,0)	<b>0,006</b>

%, sütun yüzdesi, ss: standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi, %: sütun yüzdesi, Ort: Ortalama min: minimum maks: maksimum

Olgularımızın aks ayrıntılı tanıları incelendiğinde 123 hastanın 32'si (%26,5) ST eleve MI, 67'si (%54) NonST eleve MI , 24'ü (% 19,5) USAP tanısı ile yatışı yapılmıştır AKS tipleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,606). Merkezlere göre aks dağılımları arasındada anlamlı ilişki tespit edilmemiştir(p=0,066).

Olguların merkezlere göre troponin ortlamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,037). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bigadan gelenlerin troponin ortalaması, merkezden başvuranların troponin ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,014). Tablo 13 de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 13. Çalışma grubunun aks tipi ve troponin değerleri dağılımı

	<b>MERKEZ (n=71)</b>	<b>BİGA (n=25)</b>	<b>ÇAN (n=27)</b>	<b>P değeri</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Aks tipi</b>				0,066*
STEMI	16 (22,5)	11 (44,0)	5 (18,5)	
NSTEMI	36 (50,7)	13 (52,0)	18 (66,7)	
USAP	19 (26,8)	1 (4,0)	4 (14,8)	
	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>Ortanca (min-maks)</b>	
<b>Troponin</b>	0,8 (0,0-25,0)	2,4 (0,0-25,0)	1,5 (0,0-25,0)	0,037**

%, sütun yüzdesi, ss: standart sapma, p\*:Kİ Kare, p\*\* :Kruskal Wallis Testi  
STEMI: ST eleve miyokard enfarktüsü, NSTEMI:ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü, USAP: Kararsız Anjina

Olguların yaş gruplarına göre 3'e ayrılmıştır. 49 yaş ve altı 25 (%20,3) hasta , 50-64 yaş arası 33 (% 26,8) hasta ve 65 ve üstü 65 (%52,8) hasta mevcuttu. Bu hastaların yaş grupları ile akut koroner sendrom açısından anlamlı fark saptanmadı.(p=0,415)

Olguların ekg özellikleri arasında ensık tespit edileni 32 (%26,8) hasta ile ST elevasyonudur fakat NSTEMI bulgularının nonspesifik ST-T değişimleri, normal ekg ve diğer aritmiler ile başvurdukları unutulmamalıdır.

ST segment elevasyonu izlenen hastalarında içinde ensık olarak 15 (%50) olgu ile inferior STEMI ekgsi izlenmiştir.

Olguların sonuçları incelendiğinde 113 (%92) hastanın yoğunbakıma yatış yapıldığı 2 hastanın acil servisten yoğunbakım yeri olmaması nedeniyle sevki yapıldı diğer 8 (%6,5) hastada kardiyoloji servisine yatırılarak takip edilmiştir. (Tablo 14)



Tablo 14 . Çalışma grubunun laboratuvar ve EKG sonuçları

	<b>MERKEZ (n=71)</b>	<b>BİGA (n=25)</b>	<b>ÇAN (n=27)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>EKG</b>			
Özellik yok	23 (32,4)	3 (12,0)	7 (25,9)
ST elevasyonu	15 (21,1)	10 (40,0)	5 (18,5)
ST depresyonu	9 (12,7)	4 (16,0)	3 (11,1)
T dalga değişikliği	13 (18,3)	4 (16,0)	8 (29,6)
Yeni sol dal bloğu	1 (1,4)	1 (4,0)	-
Diğer	10 (14,1)	3 (12,0)	4 (14,8)
<b>ST elevasyonu</b>			
Anterior	8 (50,0)	4 (44,4)	-
İnferior	6 (37,5)	5 (55,6)	4 (80,0)
Posterior	2 (12,5)	-	-
Anterior+posterior	-	-	1 (20,0)
<b>ST depresyonu</b>			
Anterior	6 (60,0)	3 (100,0)	2 (66,7)
İnferior	3 (30,0)	-	1 (33,3)
Posterior	-	-	-
Anterior+inferior	1 (10,0)	-	-
<b>Troponin</b>			
<0,3	24 (34,3)	3 (12,0)	5 (18,5)
0,3-24	44 (62,9)	19 (76,0)	21 (77,8)
25≤	2 (2,9)	3 (12,0)	1 (3,7)
<b>Sonuç</b>			
Yoğun bakım yatış	64 (90,1)	25 (100,0)	24 (88,9)
Kardiyoloji yatış	5 (7,0)	-	3 (11,1)
Başka kuruma sevk	2 (2,8)	-	-

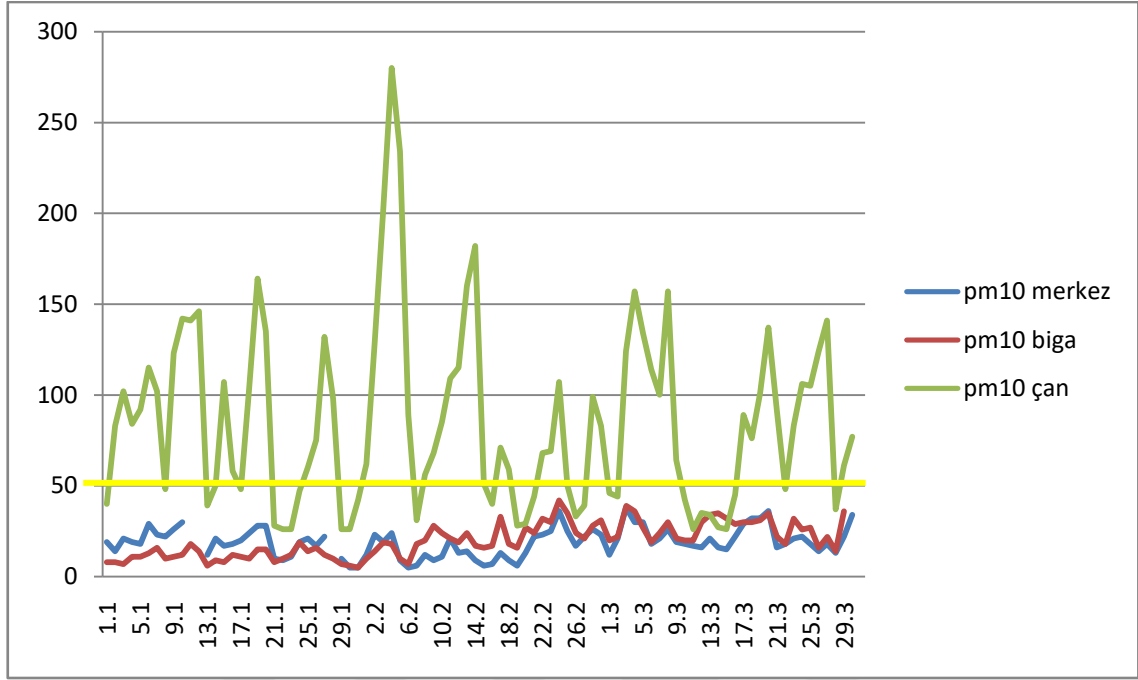
‰: sütun yüzdesi, ss: standart sapma, n:olgu sayısı

Çanakkale merkez PM<sub>10</sub> 3 aylık ortalama değerleri: 18,9±7,8µg/m<sup>3</sup> en düşük 5µg/m<sup>3</sup>, en yüksek 38µg/m<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub> 3 aylık ortalama değeri: 14,9±9,8 µg/m<sup>3</sup>, en düşük 3 µg/m<sup>3</sup>, en yüksek 67 µg/m<sup>3</sup> olarak ölçülmüştür.

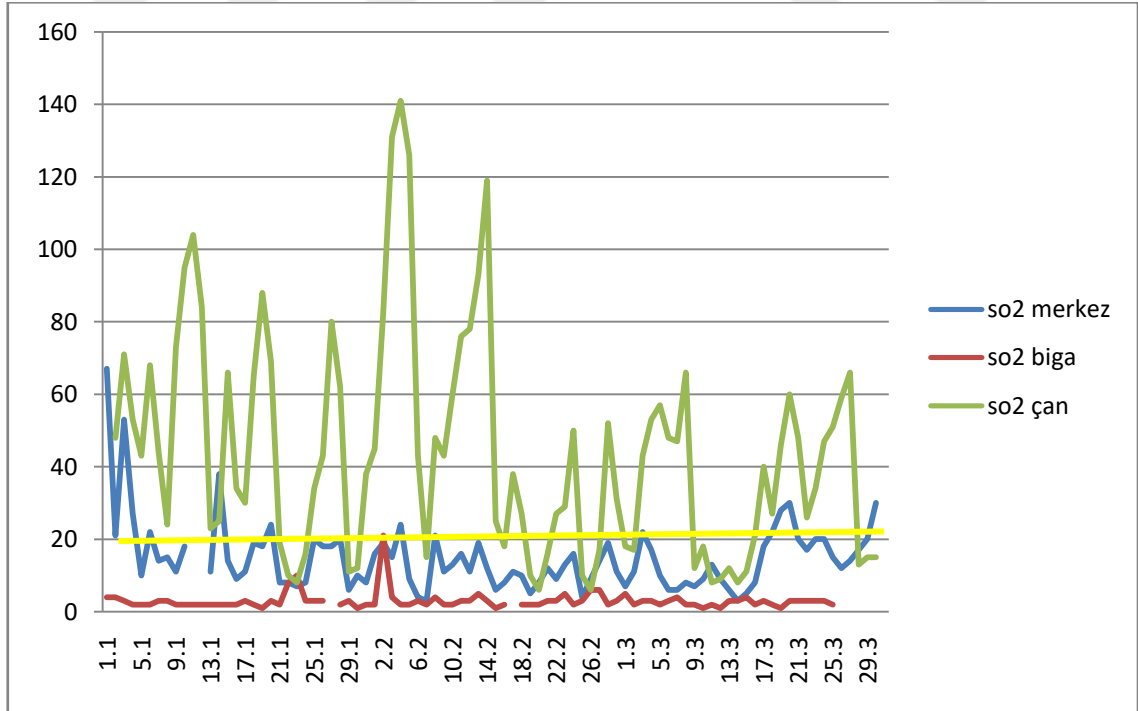
Biga 3 aylık PM<sub>10</sub> verisi incelendiğinde ortalama 19,8±9,2 µg/m<sup>3</sup> en düşük 5 µg/m<sup>3</sup>, en yüksek 42 µg/m<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub> 3 aylık ortalama değeri 2,9±2,4 µg/m<sup>3</sup> en düşük 1 µg/m<sup>3</sup>, en yüksek 21 µg/m<sup>3</sup> olarak ölçülmüştür.

Çan ilçesine ait 3 aylık veriler PM<sub>10</sub> ortalama 84,8±49,9 µg/m<sup>3</sup> en düşük 26 µg/m<sup>3</sup>, en yüksek 280 µg/m<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub> 3 aylık ortalama değeri 43,8±30,7 µg/m<sup>3</sup> en düşük 6 µg/m<sup>3</sup>, en yüksek 141 µg/m<sup>3</sup> olarak ölçülmüştür.

Belirtilmiş olan değerler incelendiğinde Çan PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> verilerinin kayda değer olarak yüksek olduğu şekil 1 ve şekil 2 de anlaşılmaktadır.



Şekil 1. PM<sub>10</sub> değerlerinin merkezlere göre dağılımı



Şekil 2. SO<sub>2</sub> değrlerinin merkezlere göre dağılımı

Çanakkale merkez olguları incelendiğinde (tablo 15) DSÖ'nün hava kalitesi yönergesinde PM<sub>10</sub> için 24 saatlik ortalama üst sınır değer 50µg/m<sup>3</sup>; SO<sub>2</sub> için 24 saatlik ortalama 20µg/ m<sup>3</sup> üst sınır değerler baz alınarak değerlendirildiğinde Çanakkale merkez de PM<sub>10</sub> değeri 50µg/m<sup>3</sup> sınırı geçen gün yoktur.SO<sub>2</sub> için 24 saatlik sınır değeri geçen 20 gün bulunmaktadır ve bugünler içerisinde 15 hasta akut koroner sendrom tanısı almıştır (Tablo 16).

Çanakkale merkezde yapılan PM10 ölçümleri ile merkez başvuruları arasında korelasyon saptanmamıştır (p=0,083 , r=0,264).

Çanakkale merkezde yapılan SO<sub>2</sub> ölçümleri ile merkez başvuruları arasındada korelasyon saptanmamıştır. (p=0,354 , r=0,143). (şekil 3)

Tablo 15. Çanakkale il merkezinde PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> parametrelerinin dağılımı

ÇANAKKALE MERKEZ	Aralık		Ocak		Şubat	
	Ort±ss	Ortanca (min- maks)	Ort±ss	Ortanca (min- maks)	Ort±ss	Ortanca (min- maks)
PM <sub>10</sub>		19,0		13,0		21,0
	18,5±6,9	(5,0- 30,0)	15,9±7,8	(5,0- 36,0)	22,6±7,2	(13,0- 38,0)
SO <sub>2</sub>		15,0		11,0		14,5
	18,4±13,7	(6,0- 67,0)	11,8±5,2	(3,0- 24,0)	14,7±7,7	(3,0- 30,0)

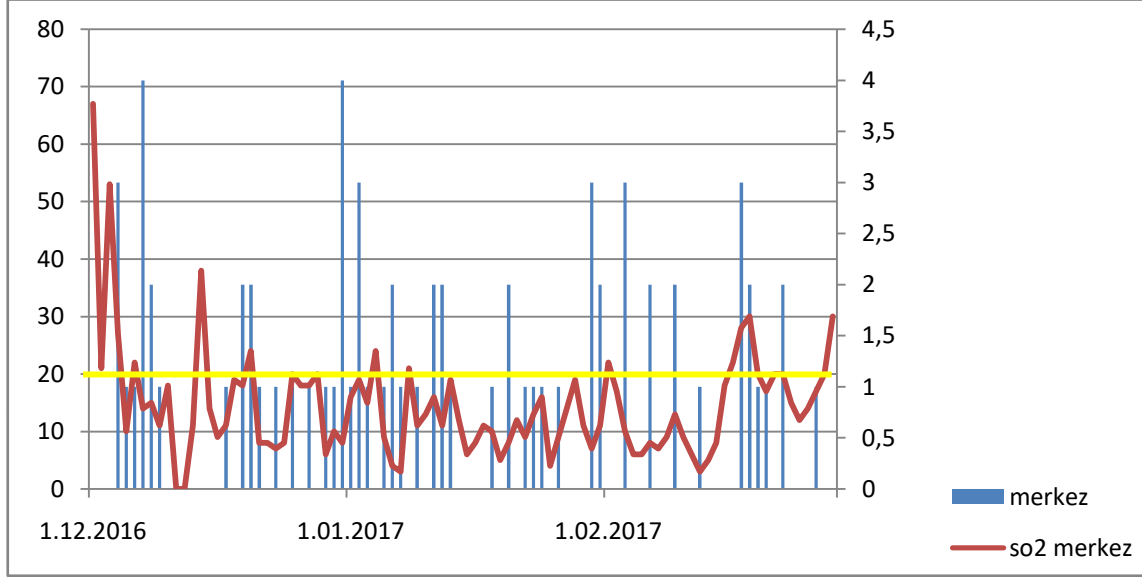
PM:Partiküler Madde, SO<sub>2</sub>: Kükürt Dioksit, ss: standart sapma, Ort: Ortalama  
min: minimum maks: maksimum

Tablo 16. Çanakkale merkez sınır SO<sub>2</sub> değerine göre başvurularının dağılımı

	SO <sub>2</sub> ≤20 µg/m <sup>3</sup>	SO <sub>2</sub> >20 µg/m <sup>3</sup>	Toplam
<b>Başvuru sayısı</b>	56	15	71

SO<sub>2</sub>: Kükürt Dioksit

Biga ilçesi olgular ve parametreleri incelendiğinde PM<sub>10</sub> değerlerinde 50µg/m<sup>3</sup> değerinin aşıldığı gün yoktur , SO<sub>2</sub> sınır değeri ise 1 gün geçilmiştir. Biga ortalama , minimum ve maksimum değerleri tablo 17’de verilmiştir



Şekil 3 . Çanakkale SO<sub>2</sub> verileri ile AKS başvuruları arasındaki ilişki

Tablo 17. Biga ilçesinde PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> parametrelerinin dağılımı

BIGA	Aralık		Ocak		Şubat	
	Ort±ss	Ortanca (min- maks)	Ort±ss	Ortanca (min- maks)	Ort±ss	Ortanca (min- maks)
PM <sub>10</sub>	11,1±3,6	11,0 (5,0-19,0)	22,1±7,8	21,0 (7,0-42,0)	27,2±6,8	29,0 (14,0- 39,0)
SO <sub>2</sub>	2,8±1,8	2,0 (1,0-10,0)	3,6±3,5	3,0 (1,0-21,0)	2,5±0,9	3,0 (1,0-4,0)

PM:Partiküler Madde, SO<sub>2</sub>: Kükürt Dioksit, ss: standart sapma, Ort: Ortalama  
min: minimum maks: maksimum

Biga ilçesinde yapılan PM<sub>10</sub> ölçümleri ile AKS başvuruları arasında korelasyon saptanmamıştır (p=0,963 , r= -0,01).

Biga ilçesinde yapılan SO<sub>2</sub> ölçümleri ile AKS başvuruları arasında korelasyon saptanmamıştır (p=0,837 , r= -0,048).

Çan ilçesi hava kalite indeksi verilerinin aylara göre dağılımı tablo 18 de verilmiştir. DSÖ yönergesinin PM<sub>10</sub> için sınır değeri aşan 60 gün mevcuttur. SO<sub>2</sub> için sınır 20µg/ m<sup>3</sup> sınırı geçen 63 gün bulunmakta ve bugünler içerisinde akut koroner sendrom tanısı almış olan hastalar tablo 19 ve tablo 20 de verilmiştir.

Tablo 18. Çan ilçesinde PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> parametrelerinin dağılımı

ÇAN	Aralık		Ocak		Şubat	
	Ort±ss	Ortanca	Ort±ss	Ortanca	Ort±ss	Ortanca
PM <sub>10</sub>	80,9±42,6	83,0 (26,0- 164,0)	89,1±63,0	68,0 (28,0- 280,0)	84,4±41,9	86,0 (26,0- 157,0)
SO <sub>2</sub>	48,0±27,7	43,5 (8,0- 104,0)	48,3±39,3	38,0 (6,0- 141,0)	34,3±19,9	37,0 (8,0- 66,0)

PM:Partiküler Madde, SO<sub>2</sub>: Kükürt Dioksit, ss: standart sapma, Ort: Ortalama  
min: minimum maks: maksimum

Tablo 19. Çan sınır PM<sub>10</sub> değerine göre Çan başvurularının dağılımı

	PM <sub>10</sub> ≤50 µg/m <sup>3</sup>	PM <sub>10</sub> >50 µg/m <sup>3</sup>	Toplam
Çan başvuru	13	14	27

PM:Partiküler Madde

Tablo 20. Çan sınır SO<sub>2</sub> değerine göre Çan başvurularının dağılımı

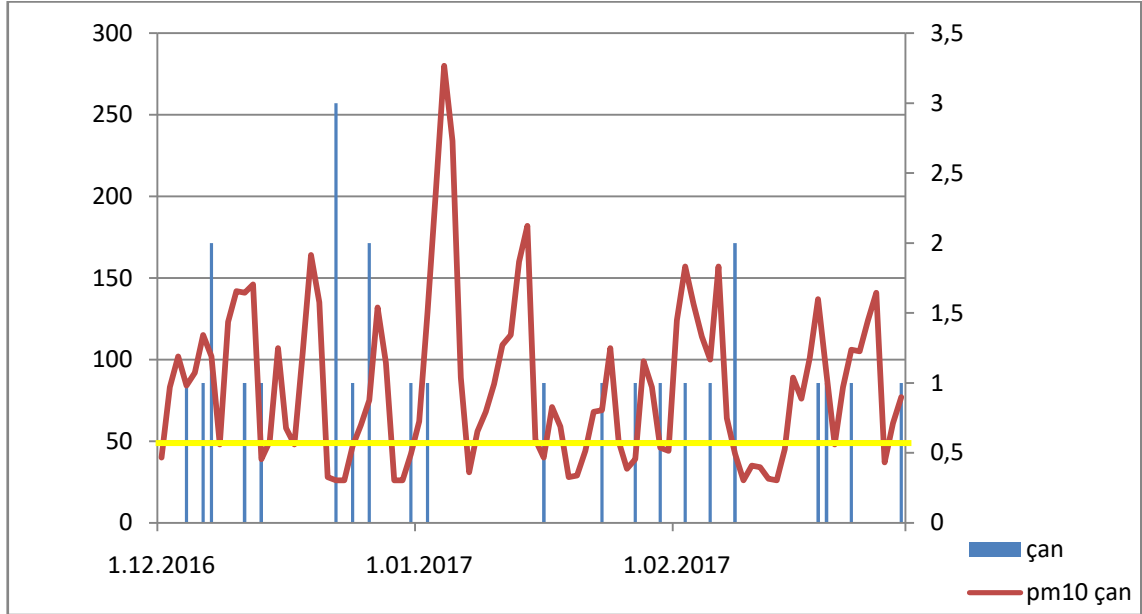
	SO <sub>2</sub> ≤20 µg/m <sup>3</sup>	SO <sub>2</sub> >20 µg/m <sup>3</sup>	Toplam
Çan başvuru	11	16	27

SO<sub>2</sub>: Kükürt Dioksit

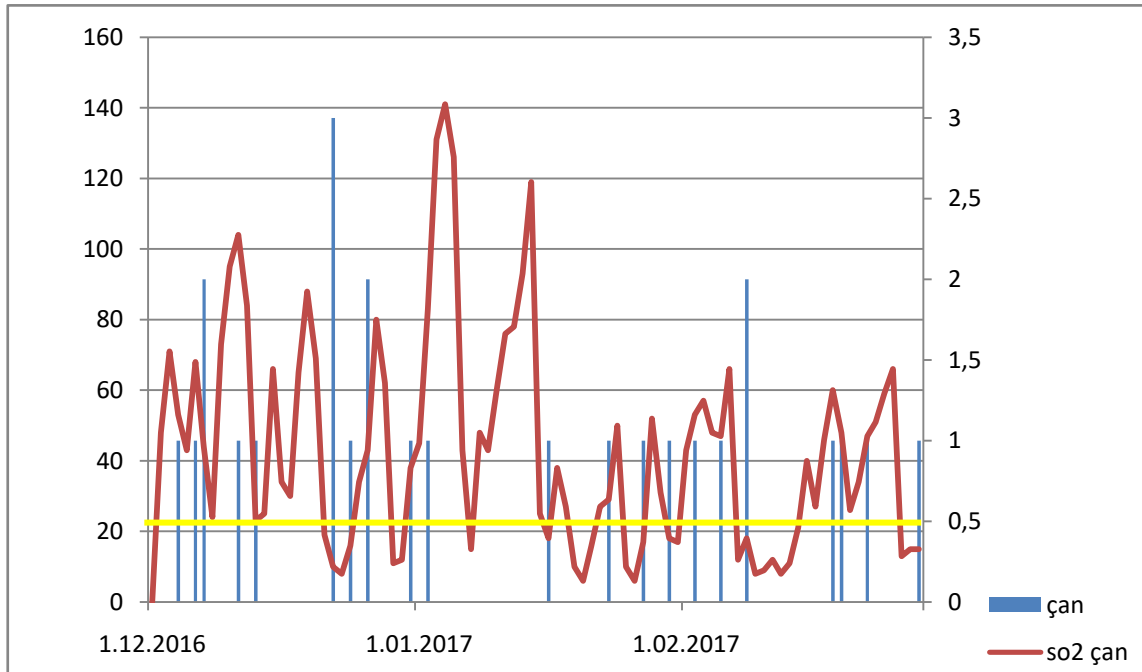
Çan ilçesinde yapılan PM<sub>10</sub> ölçümleri ile AKS başvuruları arasında korelasyon saptanmamıştır (p=0,227 , r= -0,276) (şekil 4).

Çan ilçesinde yapılan SO<sub>2</sub> ölçümleri ile AKS başvuruları arasında korelasyon saptanmamıştır (p=0,180 , r= -0,304). (şekil 5)

Tüm AKS başvurularının PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> ile karşılaştırılmasında aralarında korelasyon saptanmamıştır(p>0,05).



Şekil 4. Çan PM<sub>10</sub> değerleri ve hasta başvuruları arasında ilişkinin grafiği



Şekil 5 . Çan SO<sub>2</sub> değerleri ve hasta başvuruları arasında ilişkinin grafiği

## 5. TARTIŞMA

Akut koroner sendrom tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen halen morbidite, mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Ayrıca bu hastalık toplumlar için önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Akut koroner sendromu engellemek için risk faktörlerinin tespiti ve düzeltilmesi önemlidir. Primer koruma hafife alınmamalıdır çünkü çalışmamıza alınan hastaların % 57,7 ilk defa AKS tanısı almıştır.

Pek çok hastalık gelişimi multifaktöryel zemine dayanmaktadır. Akut koroner sendrom için modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörleri haricinde, bizim çalışmamızın da temelini oluşturan çevresel etkenlerde rol oynamaktadır. Bu çalışmada AKS risk faktörü olarak görülebilecek, çevresel etmenler içerisinde hava kalite indeksi parametrelerinden ikisi olan PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> nin AKS insidansına etkisi incelenmiştir.

Olgularımızdan elde edilen veriler incelendiğinde, çalışmamızda 24-92 yaş aralığında 123 olgu yer almaktadır, 45'i (%36,6) kadın, 78'i (%63,4) erkektir. 65 yaş ve üstü hastalar 65 (%52,8) olgu ile en yüksek hasta içeren gruptur. Günay ve ark. Kocaelinde miyokard enfarktüsü nedenli yatışlar ile hava kirliliği ilişkisini inceledikleri çalışmalarında 417 olgunun en genç birey 20, en yaşlı birey 90 yaşındadır , 332'si (%79,6) erkek , 85'i (%20,4) kadındır ve 65 yaş üstü hasta grubu 132 (%32) hasta içermektedir (9). Francesco ve ark. tarafından Ausgburg, Barcelona, Helsinki, Rome, ve Stockholm de yapılan hava kirliliği ile hastane dışı koroner olguların incelenmesi çalışmasında 5144 hastanın 2651 (%51,5) erkek, 2493'ü (%48,5) kadındı, 65 yaş ve üzeri hasta grubu %86,5'lük kesimi oluşturuyordu (123). D'Ippoliti ve ark. Roma ve çevresinde 1995 ve 1997 arasında yaptıkları çalışmalarında 6531 hasta kaydına ulaşmışlardır ve bu hastaların %67 si erkek , %33 kadın ve 65 yaş ve üstü olgular %60 ini oluşturmakta idi (4). Çalışmamızdada olduğu gibi diğer çalışmalardada erkek cinsiyet ve ileri yaş hasta başvuruları belirgin yüksek izlenmektedir literatürü incelediğimizde ise kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda yaşın, en güçlü bağımsız risk faktörü belirleyicisi olduğunu görmekteyiz. Her iki cinsiyette de yaşla birlikte AKS oluşma riski artar.

Erkeklerde aynı risk oranı kadınlara göre 10 yıl daha önce başlamaktadır (33). Erkek cinsiyet, KAH için değiştirilemez risk faktörlerindedir. Yaş açısından KAH riski kadında 55 yaş ve üzerinde erkekler içinse 45 yaş ve üzerinde başlamaktadır Cinsiyet farkının bir yönü de hormonal farklılıklarla ilgili olduğu düşünülmektedir. Östrojenler plazma lipoproteinleri üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir ve bu şekilde postmenopozal döneme kadar kadınlardaki koroner hastalığı riskindeki artmayı geciktirmektedirler.

Çalışmamızda olguların başvurduğu merkezler arasında yaş ortalamaları açısından fark yoktur ( $p=597$ ). Yaş ortalamaları merkez, biga ,çan sırası ile 65,9, 64,4 ve 62,7 olarak izlenmiştir. Liteatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar bulunmuştur.

Olguların %63,4 ambulans ile %36,6 ise ayaktan başvurulardır. Merkezlerin biribiri ile olan ilişkisi incelendiğinde anlamlı fark vardı. Bu sonuç beklenen bir sonucu hastanemiz 3. Basamak hastane olması ileri tanı ve tedavi imkanlarına sahip olması nedeniyle bölgemizden yoğun sevk almaktadır.

Olgularımızın risk faktörleri açısından incelendiğinde %63.4 hastada hipertansiyon, %32,5 hastada diyabet, %42,3 iskemik kalp hastalığı öyküsü mevcuttu , Francesco ve ark. çalışmasında en sık hipertansiyon %12,9, diyabet %6,2 ve anjina ve diğer iskemik kalp hastalıkları %27,6 olarak saptanmıştır (123). D'ippoliti ve ark. çalışmasında hipertansiyon %25, iskemik kalp hastalığı %20 ve diyabet %15 olarak saptanmıştır (4).

Rückerl ve ark. çalışmasında da hipertansiyon %51, iskemik kalp hastalığı %31 ve diyabet %21 olarak saptanmıştır(124). Çalışmamız diğer çalışmalar ile risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilerek, hipertansiyon , iskemik kalp hastalığı geçmişi ve diyabet başta gelen risk faktörleri olarak bulunmuştur. The Framingham Heart Study and the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) bulgularında göstermiştir ki diyabet yaşa göre düzeltilmiş kardiyovasküler hastalık riskinin erkeklerde iki kat bayanlarda ise üç kat arttırmaktadır (38). İskemik Kalp Hastalığı olan kişilerin en azından yarısında hipertansiyon görülmektedir (40). Kardiyovasküler



hastalıklardan korunmada modifiye edilebilen risk faktörleri olarak belirtilen hipertansiyon ve diyabet için hastaların bilinç düzeyinin yükseltilmesi, yaşam tarzının ve beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ,erken tanı ve tedavi çalışmalarının artarak devam etmesi ve desteklenmesi gerekmektedir.

Olguların şikayetlerinin başlama zamanı ortancası 4 saat en düşük süre 15 dakika en yüksek süre ise 48 saat olarak tespit edilmiştir.Merkezlere göre şikayet süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bigadan başvuruların şikayet süresi ortalaması, merkezden basvuranların şikayet süresi ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Olguların merkezlere göre troponin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bigadan gelenlerin troponin ortalaması, merkezden başvuruların troponin ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Bu sonuçlar açık olarak uzak merkezlerden gelen hastaların şikayet sürelerinin ve troponin değerlerinin yüksek olması hastanın sağlık çalışanı ile olan ilk temas (112 veya ayaktan ilçe aciline başvuru) , acil servise de hastanın tekrar değerlendirilmesi, sevk kararının alınması ve sevk merkezi ile görüşme ve kabul sonrası hastanın naklinde geçen süre hasta için kayıp edilen en değerli zamandır. Klavuzların önerisi ise hasta göğüs ağrısı başladıktan sonra mümkün olan en kısa sürede yardım için bir merkezi ATS (acil tıbbi sistem) numarasını arar. ATS, 12 derivasyonlu EKG çekme ve yorumlama konusunda eğitilmiş bir personel ile birlikte, tam donanımlı bir ambulans gönderir. EKG'de ST-segment yükselmesi veya yeni (ya da yeni olduğu düşünülen) sol dal bloğu görülür görülmez, en yakın perkütan koroner girişim merkezi, hastanın beklenen varış zamanı hakkında bilgilendirilir. Ambulansta nakli sırasında, hasta doğrudan kateterizasyon laboratuvarı masasına (acil servise ve koroner bakım ünitesine uğramadan) ulaştırılacak şekilde kateterizasyon laboratuvarı hazırlanır ve gerekirse, personel çağırılır. Tanısal EKG'nin başka bir yerde gerçekleştirildiği durumlarda (örn. perkütan koroner girişim yapılamayan bir hastanede, hekim muayenehanesinde, vb.) nakil için ATS aranmalı ve

yukarıdaki zincir izlenmelidir. Bu senaryo en iyi şekilde birkaç perkütan koroner girişim yapılamayan hastane ile çevrelenmiş yüksek hacimli bir perkütan koroner girişim merkezi ve tek bir bölgesel ATS olan bir bölgesel ağda uygulanır (64). Bu tip bölgesel ağların STEMI hastaları için önceden tanımlanmış yönetim protokolleri , özel yetiştirilmiş donanımlı sağlık personeli hastane içinde gerekli hastane içi ulaşım imkanları olmalıdır.

Ülkemizde yapılan Yaylalı ve ark. çalışmasında akut miyokard infarktüsünde kapı-iğne aralığını kısaltmaya yönelik yapılan eğitimler ve hastane içi fiziki düzenlemeler ile kontrol grubunda 84dk olan kapı balon zamanının çalışma grubunda 30dk altına çekilebilmiştir(125).

Biga ilçesinin 90bin olan nüfusu, coğrafi konumu , merkeze olan uzaklığı dikkate alındığında akut koroner sendromlara yaklaşım konusunda fiziksel düzenlemelerin ve eğitimlerin verilmesi ile AKS hastaları için çok değerli zamanın kaybının önlenmesi için daha çok çaba sarf edilmelidir.

Hava kirliliğinin insan sağlığı üzerindeki etkilerini araştıran birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Çalışmamızın temelini oluşturan hava kalite indeksi ile AKS başvuruları arası ilişkini incelenmesinde DSÖ'nün klavuz önerisine uygun olarak sınır değerler alınmış sonuç olarak korelasyon saptanamamıştır.

Çanakkale merkezde yapılan  $PM_{10}$  ve  $SO_2$  ölçümleri ile merkez başvuruları arasında korelasyon saptanamamıştır.

Biga ilçesinde yapılan  $PM_{10}$  ve  $SO_2$  ölçümleri ile aks başvuruları arasında korelasyon saptanamamıştır.

Çan ilçesinde yapılan  $PM_{10}$  ve  $SO_2$  ölçümleri ile aks başvuruları arasında korelasyon saptanamamıştır.

Tüm olgularımız  $PM_{10}$  ve  $SO_2$  ile karşılaştırıldığında korelasyon saptanamamıştır( $p>0,05$ ).

Literatürdeki benzer çalışmalar değerlendirildiğinde Katsouyanni ve ark. Avrupada 29 şehirde 43 milyondan fazla insanın katılımı ile gerçekleşen APHEA-2 mortalite çalışması, 1990'lı yıllarda yaklaşık 5 yılda yapılmıştır. Sonuç olarakta  $PM_{10}$  düzeyindeki her  $10 \mu g/m^3$  lük artış için kardiyovasküler nedenlerin içinde bulunduğu tüm nedenleri kapsayan günlük mortalite oranlarında artış saptanmıştır (126).

Amerika Birleşik Devletlerinde , ulusal mortalite, morbidite ve hava kirliliği çalışması (NMMAPS) 1987-1994 yılları arasında yapılmış olup, yaklaşık 20 metropolde yaşayan 50 milyon civarında insanı kapsamıştır. Bu çalışmada,  $SO_2$ , CO,  $NO_2$ ,  $O_3$ ,  $PM_{10}$  parametreleri ile çalışılmış sonuç olarak  $PM_{10}$  her  $10 \mu g/m^3$  düzeyindeki artış ile kardiyovasküler ve respiratuvar hastalıklar ile mortalite artışı arasında ilişki olduğu görülmüştür , diğer kirleticiler ( $SO_2$ , CO,  $NO_2$ ,  $O_3$ ) ile mortaliteler arasında ilişki saptanmamıştır. (127).

Jerrett ve ark. 2009da yayınladıkları uzun dönem ozon maruziyeti ve mortalite isimli çalışmalarında, ABD'de Amerikan Kanseri Derneğinin Kanseri Önleme Çalışması II çerçevesinde 448.850 kişinin verileri ve 18 yıllık izlemde gözlenen 118.777 ölüm verisi, yine ABD'deki 96 metropol bölgesindeki hava kirliliği değerleri ile korele edilmiştir. Sonuçta, artan  $PM_{2.5}$  ve  $O_3$  konsantrasyonları ile kardiyovasküler hastalıklar ile arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup pulmoner hastalıklara bağlı ölümler arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir (128).

Güney Kore'de 1999-2003 yılları arasında 1500 gebenin doğum sonrası takibi yapılan bir çalışmada da, araştırmacılar hava kirliliği ile bebek günlük mortalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, incelenen partiküler madde ve ozon hariç, pozitif bir ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir (129).

Asya'da sürdürülmüş olan halk sağlığı ve hava kirliliği (PAPA) projesi kapsamında Bangkok da  $PM_{10}$  nun Mortalite Etkileri çalışmasında 1999-2003 yılları arasındaki  $PM_{10}$  da her  $10 \mu g/m^3$  lük artışın kardiyovasküler hastalıkların mortalitesini % 1.9 arttırdığı tespit edilmiştir (130).

Latin amerikada 2006-2009 yıllarında Brezilya, Şili ve Meksika da gerçekleştirilen 2012 yılında yapılan ESCALA çalışması raporunda PM<sub>10</sub>'un 24 saatlik ortalama konsantrasyonunda 10 µg/m<sup>3</sup> 'lük artış veya günlük maksimum 8 saatlik hareketli O<sub>3</sub> konsantrasyonunda ki artışın kardiyovasküler hastalık için % 0.72 mortalite riskinde artış anlamına geldiği belirtilmiştir (131).

Rossi ve ark. Milano'da yürüttüğü bir çalışmada 1980-1989 dönemi için ölümden 3 ve 4 gün önceki ölçüm değerlerinin ortalaması hesaplandığında, havada asılı partiküler maddenin 200 µg/m<sup>3</sup>'ün üstündeki değerlerine etkilenim sonucunda myokard enfarktüsü ölümlerini %10 arttırdığı bulunmuştur (132).

Wellenius ve ark. 1987-1999 yılları arasında Pittsburgh bölgesinde 65 yaş üstü kalp yetmezliği tanısı konulan 55019 hasta ile yaptığı çalışmada hava kirliliğindeki kısa vadeli yükselmelerin kalp yetmezliği hastalarının akut kardiyak dekompanseasyonunu tetikleyebileceğini ve bazı komorbid durumları olanların bu etkilere daha duyarlı olabileceği sonucuna ulaşmışlardır (133).

D'Ippoliti ve ark. 1995-1997 yılları arasında 6531 hasta ile yaptıkları çalışmalarında özellikle 74 yaş üstü ve yaz aylarında PM<sub>10</sub> değerinin 10 µg/m<sup>3</sup> lık artışların Miyokard enfarktüsü arasında daha güçlü bir etki eğilimi olduğunu belirtmiştir (4).

Francesco ve ark. 1998-2000 yılları arasında 5144 hasta ile gerçekleştirdiği çalışmalarında PM<sub>10</sub>, CO ile koroner kaynaklı ölümlerin istatistiksel olarak anlamlı fakat SO<sub>2</sub> için bir bağlantı kurulamamıştır (123).

Sullivan ve ark. Washington'da 1988-1994 yılları arasında 5793 akut Miyokart enfarktüsü hastasını içeren verilere dayanılarak yürütülen araştırmasında MI başlangıcından 1, 2, 4 ve 24 saat önce SO<sub>2</sub> ve PM<sub>2.5</sub>'un 10 µg/m<sup>3</sup> artışıyla MI başlangıç riski arasında tutarlı bir ilişki yoktu (134).

Peters ve ark. Boston'da 772 hasta ile yaptıkları çalışmalarında MI'dan 2 saat ve 24 saat önceki ortalama değerleri üzerinden SO<sub>2</sub>, CO, O<sub>3</sub> ile MI arasında anlamlı bir ilişki yoktu (135).

Günay ve ark. tarafınan Kocaelinde yapılan çalışmalarında PM<sub>10</sub> ile MI yatışları üzerine istatistiksel anlamlılık bulmamışlar buna karşın soğuk sezonda

(Ekim-Mart) SO<sub>2</sub> düzeyinin 10 µg/m<sup>3</sup>'lük artışının AMI açısından istatistiksel olarak risk oluşturduğunu belirtmişlerdir (9).

Literatür deki çalışmaların PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub>'nin kardiyovasküler etkilenimi üzerine değişken sonuçlar mevcuttur. Çalışmamızda hava kalite indeksinin çalışma bölgemizde ölçülen parametreleri ile akut koroner sendrom başvuruları arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın sonuçlarının değerlendirilmesinde araştırmamızın bazı kısıtlıklarının olduğuda göz önünde bulundurulmalıdır . Araştırma bölgemizde tüm hava kirliliği parametreleri ölçülememekte ve ölçüm istasyonlarının konumlarıda önemli bir kısıtlamadır bölgede sadece bir istasyondan alınan verinin o bölge toplumunun tümünün etkilenimi göstermesi mümkün değildir. Ölçüm istasyonlarının olgularımızın yaşadığı mahallenin veya köyün ölçüm merkezine olan uzaklığı değerlendirilememiştir ve bu bölgelerden gelen hastalarda aynı etkilenim düşünülerek çalışmaya alınmıştır ki durum göz önüne alınarak ölçüm istasyonlarının sayısının artırılması gerekmektedir. Acil servisimize başvuran hastalar çalışmaya alınmıştır fakat Çanakkalede sadece 4 merkezde ölçüm yapılması diğer ilçelerimizden gelen hastaların dahil edilememesine çalışma olgularının sayılarının azalmasına veri kayıplarına neden olmuştur. Yukarıda belirttiğimiz çalışmaların hasta sayıları, çok merkezli oluşları ve çalışma sürelerinin genişliği de dikkate alınmalıdır.

Miyokard enfarktüsünün hastane öncesi ölüm oranı %20 olarak tahmin edilmektedir , hastaneye ulaşmadan veya evde kaybedilen MI vakaları çalışmamıza dahil edilememiştir. Çanakkale ilinde ve ilçelerindeki PM<sub>10</sub> ve SO<sub>2</sub> değerleri özellikle sadece Çanda önerilen sınır değerleri geçmektedir Biga ve merkezde tehlike sınırını aşan gün sayısının az olmasıda etkilenimi azaltmakta patolojik sonuçlara yol açma ihtimali azalmaktadır.Tüm bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurulduğunda çalışma sonuçlarının bu verilerinde eklenmesi ile değişebileceği öngörülebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamız sonucunda Çanakkale , Biga ve Çan AKS başvuruları ile elde edilen  $PM_{10}$  ve  $SO_2$  değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

2. Biga ilçesinin olgularının gecikmesi ile ilgili fiziksel düzenlemelerin eğitimlerin verilmesi ile bu bölgedeki AKS mortalitesine olumlu katkı sağlayacaktır.

3. Çalışmamızda incelenen 3 merkezin içinde Çan ilçesine ait  $PM_{10}$  ve  $SO_2$  değerlerinin önerilen sınır değerleri 90günde 63 kez aştığı grafiklerde gösterilmiştir. Bu duruma yönelik oluşturulmuş olan Çanakkale ili temiz hava eylem planına uyulmalı ve Çan termik santrali ve kömür ocaklarının kükürt salınımını azalması için gerekli önlemler alınmalıdır.

4. İl genelinde Hava Kalitesi İzleme İstasyonu sayılarının artırılması gerekmektedir.

5. Mevcut ölçüm yapılan istasyonların konumları tekrardan gözden geçirilmeli en doğru ölçümün alınacağı noktalara yerleştirilmelidir.

6. Çanakkale Merkez istasyonunda  $NO_2$ ,  $PM_{2.5}$  ve Ozon ölçüm parametrelerinin ölçülmesi sağlanmalıdır.

Akut koroner sendromların hava kirliliği parametreleri ile karşılaştırırken hastalığın multi faktöriyel olduğu hava kirliliğinin yanında meteorolojik olaylar ile beraber değerlendirilmesi gerektiği ve meteorolojik olaylar ile beraber planlanan çalışmaların daha aydınlatıcı sonuçlar elde edileceği kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı Hava Kalite İzleme İstasyonları Web Sitesi Erişim : [<http://www.havaizleme.gov.tr/Default.ltr.aspx>] Erişim Tarihi:15.03.2017
2. RICH DQ, KİM MH, TURNER JR, MİTTLEMAN MA, SCHWARTZ J, CATALANO PJ, (2006). Association of ventricular arrhythmias detected by implantable cardioverter defibrillator and ambient air pollutants in the St Louis, Missouri metropolitan area. *Occup Environ Med* 63(9):591–596.
3. RÜCKERL R. (2007). Air Pollution and Inflammation (Interleukin-6, C-Reactive Protein, Fibrinogen) in Myocardial Infarction Survivors. *Environmental Health Perspectives*; 115(7): 1072-80.
4. D'IPPOLITI D, FORASTIERE F. (2003). Air Pollution and Myocardial Infarction in Rome A Case-Crossover Analyses, *Epidemiology* ; 14: 528-535.
5. DOCKERY DW, POPE CA . (1994) Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health*;15:107–132
6. KARDEŞOĞLU, E., YALÇIN, M., & IŞILAK, Z. (2011). Hava Kirliliği ve Kardiyovasküler Sistem. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 10(1), 97-106.
7. KAUFMAN, J. D., ADAR, S. D., BARR, R. G., BUDOFF, M., BURKE, G. L., CURL, C. L. & KRONMAL R. (2016) . Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *The Lancet*.
8. SHAN, J., Lİ, H. Y., LİU, G. F., YANG, X., DONG, W., JİAN, W. Y., & GUO, X. B. (2016 ). Effect of air pollution on health service demand of the elderly and middle-age patients with hypertension, cardiovascular and cerebrovascular diseases: based on analysis of data from CHARLS. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Peking University. Health sciences*, 48(3), 460.
9. GÜNAY O. YAVUZ C.I. (2009). Bir case crossover (çapraz vaka kontrol) çalışması: bir yıllık miyokard enfarktüsü nedenli yatışlar ve hava kirliliği

ilişkinin incelenmesi. Kocaeli örneği. *Taff Preventive Medicine Bulletin* 8(5), 381-388.

10. THEROUX P, FUSTER V. (1998).Acute coronary syndromes unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 97: 1195-206.

11. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Özel Sayısı, journal of cardiology special topics, Yıl: 2009, cilt 2, sayı 2, 17.

12. ARONEY C,BOYDEN AN,JELİNEK MV,(2000). Management of unstable angina guidelines 2000. *Med J Aust* 173(suppl):s65-s88

13. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2012 edition.

14. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü sağlık istatistikleri yılı 2015

15. CHARLES H, HENNEKENS, MD,DrPH. (1998). Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. *Circulation*. 97: 1095-102

16. MURRAY CJ,LOPEZ AD. (1997).Global mortality, disability and the contribution of risk factor: global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1436-42

17. Decline in deaths from herat disease and stroke United States,(1999) 1900-1999.bJAMA. 1999; 282: 724-726. MMWR. 48: 649-56

18. TOPOL EJ, Textbook of Cardiovascular Medicine (Çev: Kozan N) s 2-12, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2008

19. YEH RW, SİDNEY S, CHANDRA M, SOREL M, SELBY JV, GO AS. (2010). Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 362:2155-2165.

20. SAVONİTTO S, ARDİSSİNO D, GRANGER CB, MORANDO G, PRANDO MD, MAFRİCİ A,CAVALLİNİ C, MELANDRİ G, THOMPSON TD, VAHANİAN A,



OHMAN EM, CALIFF RM, VAN DE WERF F, TOPOL EJ. (1999). Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 281:707-713.

21. 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. (2006). 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* 27:2285-2293.

22. TERKELSEN CJ, LASSEN JF, NORGAARD BL, GERDES JC, JENSEN T, GOTZSCHE LB, NIELSEN TT, ANDERSEN HR. (2005). Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 26:18-26

23. VIRMANI R, KOLODZIE FD, BURKE AP, FARB A, SCHWARTZ SM. (2000). Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20(5):1262-75.

24. SPINLER, S. A., & DE DENUS, S. (2016). Acute coronary syndrome.

25. THEROUX P, FUSTER V. (1998). Acute coronary syndromes *Circulation*;97:1195-206

26. SANTOS-GALLEGO, C. G., PICATOSTE, B., & BADIMÓN, J. J. (2014). Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Current atherosclerosis reports*, 16(4), 1-9.

27. ROSS R. (1993). The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801-9.

28. FUSTER V, BADIMON L, BADIMON JJ, CHESEBRO JH. (1992). Coronary artery disease progression and acute coronary syndromes: part 1. *N Eng J Med* 326:242-50.

29. YALIN TOLGA YAYLALI, METE KÜÇÜKASLAN. (2011). Endothelial dysfunction. Pamukkale Tıp Dergisi. 4(3): 152-157
30. BRAUNWALD E, JONES RH, MARK DM. (1994) Diagnosing and managing unstable angina. Circulation.;90:613-22
31. 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) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 September 2002
32. TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ KORONER KALP HASTALIKLARI KORUNMA VE TEDAVİ KILAVUZU, 2002
33. BRİTİSH HEART FOUNDATION. CORANARY HEART DİSEASE STATİSTİCS, 2004. London: British Heart Foundation.
34. HAMM CW, MÖLLMANN, H, BASSAND JP, VAN DE WERF F (2009). Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lücher TF, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press; P535-97
35. Türkiye Kalp Ve Damar Hastalıklarını Önleme Ve Kontrol Programı. Sağlık Bakanlığı; TSHGM, Yayın No:743, 2008 1-115.
36. BAZZANO LA, HE J, MUNTNER P, VUPPUTURİ S, WHELTON PK (2003). Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. Ann Intern Med;138(11):891-7
37. WEİSS R DZİURA J, BURGERT TS . (2004). Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 350:2362-2374.
38. KANNEL WB, MCGEE DL.(1979). Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Circulation. 59(1):8-13.

39. BAŞAR I. (2008). Hipertansiyon, sigara alışkanlığı, obezite ve bozulmuş açlık şekerinin kalp-damar hastalığını çıkarmadaki etkileri.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri kardiyoloji gündemi sempozyum dizisi 64:15-24
40. WHO. World Health Report 2002; Reducing Risk, Promoting Healthy Life, 2002. Geneva:World Health Organization
41. NINOMIYA JK, L'ITALIEN G, CRICQUI MH, WHYTE JL, GAMST A, CHEN RS.(2004). Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 109: 42-46.
42. VAUGHAN CJ, GOTTO AM JR.(2004). Update on statins. 2003. *Circulation* 110:886-892.
43. RATE RR, PRATT M, BLAIR SN. (1995). Physical activity and public health. A recommendation from the Center for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 273:402-7.
44. LINDAHL B, TOSS H, SIEGBAHN A, VENGE P, WALLENTIN L. (2000). 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* 343: 1139–1147
45. RIOUFOL G, FINET G, GINON I, ANDRE-FOUET X, ROSSI R, VIALLE E, DESJOYAUX E, CONVERT G, HURET JF, TABIB A. (2002). Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 106:804–808.
46. CEYLAN, Y., KAYA, Y., & TUNCER, M. (2011). Akut Koroner Sendrom Kliniği ile Başvuran Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri. *Van Tıp Dergisi*, 18(3), 147-54.

47. FUSTER V, BADİMON L, BADİMON JJ, CHESEBRO JH. (1992). The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 326: 310-318.
48. GİBSON RS.(1988). Non-Q-Wave myocardial infarction: diagnosis prognosis, and management. *Curr Probl Cardiol* 13:9-71.
49. RENTROP KP, FEİT F, SHERMAN W, THORNTON JC. (1989). Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction. Report from the second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *Circulation*. 80: 1166-1175.
50. GÖK H. (2002). Akut Miyokard İnfarktüsü. *Klinik Kardiyoloji İkinci baskı,İstanbul s.273- 321*
51. YEH RW, SİDNEY S, CHANDRA M, SOREL M, SELBY JV, GO AS. (2010). Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 362:2155–2165.
52. VAN DOMBURG RT, VAN MİLTENBURG-VAN ZİJL AJ, VEERHOEK RJ, SİMOONS ML. (1998). Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 31:1534–1539.
53. MERİÇ, M. (2012). ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlar. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(3s).
54. THYGESSEN K, ALPERT JS, WHİTE HD, (2007).Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 116:2634–2653
55. BOYDAK, B. (2001). Akut miyokard infarktüsü ve anstabil angina pectoris. *Sted*, 10, 378-81.
56. CAMPEAU, L., 1976. Grading of angina pectoris. *Circulation*. 52, 522-523.
57. BRAUNWALD, E., 1989. Unstable angina: A classification. *Circulation*. 80, 410-414.

58. ERIC J. TOPOL, ROBERT M. CALIFF , ERIC N. PRYSTOWSKY , JAMES D. THOMAS , PAUL D. THOMPSON (2007). Unstable angina: ischemic syndromes Textbook of Cardiovascular Medicine, 3<sup>th</sup> edition, p:251-280.
59. CANTO JG, FINCHER C, KIEFE CI, ALLISON JJ, LI Q, FUNKHOUSER E, CENTOR RM, SELKER HP, WEISSMAN NW. (2002). Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 90:248-253.
60. CULIC V, ETEROVIC D, MIRIC D, SILIC N. (2002). Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 144: 1012-1017.
61. BRIEGER D, EAGLE KA, GOODMAN SG, STEG PG, BUDAJ A, WHITE K, MONTALESCOT G. (2004). Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 126:461-469.
62. HAMM CW, BASSAND JP, AGEWALL S, BAX J, BOERSMA E, BUENO H, (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32:2999-3054
63. DIERCKX 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. (2006). Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 97:437-442
64. VAN DEWERF F, BAX J, BETRIU A, BLOMSTROM-LUNDQVIST C, CREA F, FALK V, FILIPPATOS G, FOX K, HUBER K, KASTRATI A, ROSENGREN A, STEG PG, TUBARO M, VERHEUGT F, WEIDINGER F, WEIS M. (2008).

Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29:2909–2945

65. MERCANOĞLU, F.(2009) Akut Koroner Sendrom Ekg'si.

66. ROUAN GW, LEE TH, COOK EF, BRAND DA, WEISBERG MC, GOLDMAN L. (1989). Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 64:1087–1092.

67. MCCARTHY BD, WONG JB, SELKER HP.( 1990). Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 5:365–373.

68. CANNON CP, MCCABE CH, STONE PH, ROGERS WJ, SCHAFFMAN M, BRAUNWALD E.(1997). The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non- Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 30: 133

69. THYGESEN, K., ET AL. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 60(16): p. 1581-98

70. HOLMVANG L, CLEMMENSEN P, LINDAHL B, LAGERQVIST B, VENGE P, WAGNER G, WALLENTIN L, GRANDE P.( 2003). Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 41: 905–915

71. BRAUNWALD E, ANTMAN EM, BEASLEY JW, CALIFF RM, CHEITLIN MD, HOCHMAN JS, JONES RH, KEREIAKES D, KUPERSMITH J, LEVIN TN, PEPINE CJ, SCHAEFFER JW, SMITH EE 3RD, STEWARD DE, THEROUX P, GIBBONS RJ, ALPERT JS, FAXON DP, FUSTER V, GREGORATOS G, HIRATZKA LF, JACOBS AK, SMITH SC JR. (2002). American College of

Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol. 40:1366-74.

72. VUOTIKKA P, UUSIMAA P, NIEMELÄ M (2003). Serum myoglobin/carbonic anhydrase III ratio as a marker of reperfusion after myocardial infarction. Int J Cardiol 91: 137-44.

73. BHAYANA V, HENDERSON AR.(1995). Biochemical markers of myocardial damage. Clin Biochem 28: 1-29.

74. DEBORAH B, ELIZABETH B, HECTOR G, (2005). Changes in the Numeric Descriptive Scale for Sublingual Nitroglycerin Do Not Predict Cardiac Etiology of Chest Pain. Ann Emerg Med 45:581–585.

75. MAIR J, ARTNER-DWORZAK E, DIENSTL A, (1991). Early detection of acute myocardial infarction by measurement of mass concentration of creatine kinase-MB. Am J Cardiol 68:1545-1550

76. SHEEHAN P, VASIKARAN SD.( 2001). The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. Clin Biochem Rev 23: 52-65.

77. WU AHB.(2001). Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? Intensive Care Med 27: 959-61.

78. MOROW DA, RIFAI N, TANASJEVIĆ MJ, WYBENGA DR, LEMOS JA, ANTMAN EM.( 2000). Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndroms: A thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB substudy. Clin Chem 46(4): 453-60

79. JAFFE AS.( 1999). A biomarker odyssey. Clin Chim Acta, 284(2): 197-211
80. SATHYAMURTHY I, DALAL JJ, SAWHNEY JP. ET AL. (2015). Cardiac Biomarkers for Better Management of Acute Coronary Syndromes. J Assoc Physicians India; 63: 46-50.
81. EGGERS KM, OLDGREN J, NORDENSKJOLD A, LINDAHL B.(2004). Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. Am Heart J;148: 574–581.
82. MAIR, J.(2014). High-sensitivity cardiac troponins in everyday clinical practice. World J Cardiol, 6(4): p. 175-82
83. WEBER M, BAZZINO O, ESTRADA JJN, MIGUEL R, SALZBERG S, FUSELLI JJ, LIEBETRAU C, WOELKEN M, MOELLMANN H, NEF H, HAMM C. (2011).Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J;162:81–88.
84. GIANNITSIS E, KATUS HA.(2010). Current recommendations for interpretation of highly sensitive troponin T assay for diagnostic, therapeutic and prognostic purposes in patients with NSTEMI. European Cardiology.;5(2):44-7.
85. LINDAHL B, VENGE P, JAMES S.( 2010). The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. Am Heart J; 160(2)224-9.
86. OMLAND T, DE LEMOS JA, SABATINE MS, CRISTOPHI CA, RICE MM, JABLONSKI KA, et al.(2009). The prevention of events with angiotensin converting enzyme inhibition trial investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. New Eng J Med;361(26), 2538-47.
87. APPLE FS.( 2009). A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. Clin Chem,; 55(7), 1303-6.
88. BASSAND, J.P., HAMM, C.W., ARDISSINO, D., BOERSMA, E., BUDAJ, A., FERNANDEZ-AVILES, F., FOX, K.A, HASDAI, D., OHMAN, E.M.,



WALLENTIN, L., WIJNS, W., (2007). Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The task force for the diagnosis and treatment of non-st-segment elevation acute coronary syndromes of The European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 28, 1598-1660

89. JAMES SK, LINDAHL B, SIEGBAHN A, STRIDSBERG M, VENGE P, ARMSTRONG P, BARNATHAN ES, CALIFF R, TOPOL EJ, SIMOONS ML, WALLENTIN L.(2003). 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 ;108:

90. MUELLER C, LAULE-KILIAN K, SCHINDLER C, KLIMA T, FRANA B, RODRIGUEZ D, SCHOLER A, CHRIST M, PERRUCHOUD AP.( 2006). Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. Arch Intern Med;166:1081–1087.

91. JERNBERG T, LINDAHL B, JAMES S, LARSSON A, HANSSON LO, WALLENTIN L.(2004). Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation;110: 2342–2348

92. BALDUS S, HEESCHEN C, MEINERTZ T, ZEHER AM, EISERICH JP, MUNZEL T, SIMOONS ML, HAMM CW.( 2003). Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. Circulation;108:1440–1445. ESC Guidelines Page 48 of 56

93. WOLLERT KC, KEMPF T, PETER T, OLOFSSON S, JAMES S, JOHNSTON N, LINDAHL B, HORN-WICHMANN R, BRABANT G, SIMOONS ML, ARMSTRONG PW, CALIFF RM, DREXLER H, WALLENTIN L.(2007). Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation;115: 962-971.

94. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, Rifai N, Cannon CP, Hazen SL.( 2008). Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J*;29:1096–1102
95. VISWANATHAN K, KILCULLEN N, MORRELL C, THISTLETHWAITE SJ, SIVANANTHAN MU, HASSAN TB, BARTH JH, HALL AS.( 2010). Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol*; 55:2590–2598.
96. VAN BELLE E, DALLONGEVILLE J, VICAUT E, DEGRANDSART A, BAULAC C, MONTALESCOT G. (2010). Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J*;159:570–576.
97. REICHLIN T, HOCHHOLZER W, STELZIG C, LAULE K, FREIDANK H, MORGENTHALER NG, BERGMANN A, POTOCKI M, NOVEANU M, BREIDTHARDT T, CHRIST A, BOLDANOVA T, MERKI R, SCHAUB N, BINGISSER R, CHRIST M, MUELLER C.( 2009). Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*;54:60–68.
98. 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.

99. BARIŞ, H., & BELET, Y. D. D. Ü. Kalp ve Damar Hastalıklarında MR Görüntüleme Tekniği. Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32 : 38-43.
100. RUBİNSHTEİN R, HALON DA, GASPAR T, JAFFE R, KARKABİ B, FLUGELMAN MY, KOGAN A, SHAPİRA R, PELED N, LEWİS BS.( 2007). 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*;115:1762–1768.
101. MEIJBOOM WB, MOLLET NR, VAN MİEGHEM CA, WEUSTİNK AC, PUGLİESE F, VAN PELT N, CADEMARTİRİ F, VOURVOURİ E, DE JAEGERE P, KRESTİN GP, DE FEYTER PJ (2007). 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*;93:1386–1392.
102. HOLLANDER JE, CHANG AM, SHOFR FS, COLLİN MJ, WALSH KM, MCCUSKER CM, BAXT WG, LİTT HI. (2009). One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med*;16:693–698.
103. CHANG SA, CHOİ SI, CHOİ EK, KİM HK, JUNG JW, CHUN EJ, KİM KS, CHO YS, CHUNG WY, YOUN TJ, CHAE IH, CHOİ DJ, CHANG HJ.( 2008). Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *Am Heart J*;156:375–383.
104. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *Circulation* 1994;89:1545–1556.
105. L WALLENTİN, UPPSALA , E SWAHN, LİNKÖPİNG , F KONTNY, OSLO; S HUSTED, AARHUS; B LAGERQVİST, UPPSALA, E STÅHLE, UPPSALA (1999). 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*;354:708–715.

106. SARAL, A., (2011). Hava Kirliliği Nedir, Ülkemizdeki Durumdan Kesitler, Bilim ve Aklın Aydınlığında Eğitim, S. 135, , s. 34-41.

107. Sağlık Bakanlığı, Türkiye'nin Hava Kirliliği Ve İklim Değişikliği Sorunlarına Sağlık Açısından Yaklaşım.(2010)

108. BAYRAKTAR, E., (2010). Balıkesir'de Partikül Madde Kirliliğinin Kardiyorespiratuar Mortalite Üzerine Etkilerinin İncelenmesi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, s.6

109. MÜEZZİNOĞLU, A., (1987).Hava Kirliliğinin ve Kontrolünün Esasları, Dokuz Eylül Üniversitesi, Yayınları , Yayın No: 0908.87.DK.006.042, İzmir,

110. STİEB, D. M., JUDEK, S., & BURNETT, R. T. (2003). Meta-analysis of time-series studies of air pollution and mortality: update in relation to the use of generalized additive models. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 53(3), 258-261.

111. KAN, H., JIA, J., & CHEN, B. (2003). Acute stroke mortality and air pollution: new evidence from Shanghai, China. *Journal of occupational health*, 45(5), 321-323.

112. VAHLSİNG, C., & SMİTH, K. R. (2012). Global review of national ambient air quality standards for PM<sub>10</sub> and SO<sub>2</sub> (24 h). *Air Quality, Atmosphere & Health*, 5(4), 393-399.

113. EGERCİOĞLU, Y., & OZCAN, N. S. (2016). An Assessment of the Relationship between Urban Air Quality and Environmental Urban Factors in Urban Regeneration Areas. *Environment-Behaviour Proceedings Journal*, 1(2), 171-177.

114. AMERİKAN ÇEVRE AJANSI (USEPA), (2017). <https://www.epa.gov/pm-pollution> (Erişim tarihi: 02.02.2017)

115. BAYRAM H, DÖRTBUDAK Z, EVYAPAN FF, VE ARK. (2006), Hava Kirliliğinin insan Sağlığına Etkileri, Dünyada, Ülkemizde ve Bölgemizde Hava Kirliliği Sorunu. Dicle Tıp Dergisi 2006; 33:105-12,
116. LOKMAN HAKAN TECER,(2011) *Hava Kirliliği ve Sağlığımız*, Bilim ve Aklın Aydınlığında Eğitim, S. 135, ss. 15-29.
117. . WHO (2003). Health Aspects of Air Pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide.
118. RAJAGOPALAN S, SUN QH, CHEN LC.( 2005). Particulate pollution and endothelial function: deja vu all over again in the air. *Circulation*. 111: 2869-2871.
119. GOLD DR, LİTONJUA A, SCHWARTZ J.( 2000). Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation*.; 101: 1267–1273.
120. TAN HH, FİEL MI, SUN Q, et all. (2009). Kupffer cell activation by ambient air particulate matter exposure may exacerbate non-alcoholic fatty liver disease. *J Immunotoxicol*. 6: 266–275.
121. CHUANG KJ, YAN YH, CHENG TJ.( 2010). Effect of Air Pollution on Blood Pressure, Blood Lipids, and Blood Sugar: A Population-Based Approach. *JOEM*.; 52(3): 258-262.
122. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/> Erişim Tarihi: 25.03.2017
123. FORASTİERE, F., STAFOGGİA, M., PICCIOTTO, S., BELLANDER, T., D'İPPOLİTİ, D., LANKİ, T., ... & PEKKANEN, J. (2005). A case-crossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 172(12), 1549-1555.
124. RÜCKERL, R., GREVEN, S., LJUNGMAN, P., AALTO, P., ANTONİADES, C., BELLANDER, T., (2007). Air pollution and inflammation (interleukin-6, C-

reactive protein, fibrinogen) in myocardial infarction survivors. *Environmental health perspectives*, 1072-1080.

125. YAYLALI, Y. T., GÜRLESİN, Z., ÖLÇEK, M., ABDÜLOĞLU, M. A., ARMAN, H., KADIOĞLU, akut miyokard infarktüsünde kapı-iğne aralığı. *Harun KIRILMAZ*, 398.

126. KATSOUYANNI K, TOULOUMI G, SAMOLI E, et al.( 2001). Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology Sep;12(5):521-31.*)

127. SAMET, J. M., DOMINICI, F., CURRIERO, F. C., COURSAK, I., & ZEGER, S. L. (2000). Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities, 1987–1994. *New England journal of medicine*, 343(24), 1742-1749.

128. JERRETT, M., BURNETT, R. T., POPE III, C. A., ITO, K., THURSTON, G., KREWSKI, D., & THUN, M. (2009). Long-term ozone exposure and mortality. *New England Journal of Medicine*, 360(11), 1085-1095.

129. SON, J. Y., CHO, Y. S., & LEE, J. T. (2008). Effects of air pollution on postneonatal infant mortality among firstborn infants in Seoul, Korea: case-crossover and time-series analyses. *Archives of environmental & occupational health*, 63(3), 108-113.

130. VICHIT-VADAKAN, N., VAJANAPOOM, N., & OSTRO, B. (2010). Part 3. Estimating the effects of air pollution on mortality in Bangkok, Thailand. *Research report (Health Effects Institute)*, (154), 231-268.)

131. ROMIEU, I., GOUVEIA, N., CIFUENTES, L. A., DE LEON, A. P., JUNGER, W., VERA, J., CARBAJAL-ARROYO, L. (2012). Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Research report (Health Effects Institute)*, (171), 5-86.)

132. ROSSI, G., VIGOTTI, M. A., ZANOBETTI, A., REPETTO, F., GIANELLE, V., & SCHWARTZ, J. (1999). Air pollution and cause-specific mortality in Milan,

Italy, 1980–1989. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 54(3), 158-164.

133. WELLENIUS, G. A., BATESON, T. F., MITTLEMAN, M. A., & SCHWARTZ, J. (2005). Particulate air pollution and the rate of hospitalization for congestive heart failure among medicare beneficiaries in Pittsburgh, Pennsylvania. *American journal of epidemiology*, 161(11), 1030-1036.

134. SULLIVAN, J., SHEPPARD, L., SCHREUDER, A., ISHIKAWA, N., SISCOVICK, D., & KAUFMAN, J. (2005). Relation between short-term fine-particulate matter exposure and onset of myocardial infarction. *Epidemiology*, 16(1), 41-48.

135. PETERS, A., DOCKERY, D. W., MULLER, J. E., & MITTLEMAN, M. A. (2001). Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation*, 103(23), 2810-2815..