



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**“ACİL SERVİSTE TROPONİN YÜKSELMESİNİ TAHMİN ETMEDE
LÖKOSİT, TROMBOSİT SAYILARI VE NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANININ YARARI”**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf UĞURLU

DANIŞMAN

Yard. Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ

İSTANBUL

2017





T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**“ACİL SERVİSTE TROPONİN YÜKSELMESİNİ TAHMİN ETMEDE
LÖKOSİT, TROMBOSİT SAYILARI VE NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANININ YARARI”**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf UĞURLU

DANIŞMAN

Yard. Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ

İSTANBUL

2017

TEŐEKKÖR

Dört yıllık uzmanlık eğitimim süresince desteğini hiç esirgemeyen, bilgisi ve tecrübesi ve duruşuyla Acil Tıp nosyonunu özümsememi sağlayan çok sevgili ve saygıdeğer hocam, tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sürekli destek olan hocalarıma, her zorluğa beraber göğüs gerdiğimiz Acil Tıp Asistanı arkadaşlarıma, mesai arkadaşlığı yaptığımız sağlık personeline;

Bitmeyen nöbet gecelerinde en az benim kadar zorluk çeken, Acil Tıp eğitiminin zorluklarını sonuna kadar hisseden annem, babam ve sevgili eşim Zeynep TÜRK UĞURLU ve çok değerli oğlum Aras'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Yusuf UĞURLU

ÖZET

Acil Serviste Troponin Yükselmesini Tahmin Etmede Lökosit, Trombosit Sayıları ve Nötrofil/Lenfosit Oranının Yararı

Amaç: Acil servise akut koroner sendrom (AKS) düşündürecek şikayetlerle başvuran ve troponin takibi gerektiren hastalarda, başvuru esnasındaki lökosit, trombosit sayıları ve nötrofil/lenfosit oranının, troponin değeri pozitifleşerek ST Segment Yükselmesiz Miyokart Enfarktüsü (NSTEMI) kabul edilen hastaların belirlenmesinde öngördürücü değeri olup olmadığını bulmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Acil servise göğüs ağrısı veya AKS düşündürecek şikayetler ile başvuran ve elektrokardiyogram (EKG)'da ST elevasyonu saptanmayan 328 hasta retrospektif olarak incelendi. Takipleri sırasında troponin değeri yükselerek NSTEMI tanısı alan 163 hasta vaka grubu olarak, Amerikan Kalp Derneği (AHA) 2014 Non-ST Elevasyonlu Akut Koroner Sendrom (NSTE-AKS) yönetim kılavuzuna göre AKS dışlanarak non-kardiyak göğüs ağrısı tanısı ile acil servisten taburcu edilen 165 hasta da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında lökosit sayısı, trombosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranları ve rutin testler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 programı ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubu hastaları, kardiyovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet dağılımı, aile öyküsü ve koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$); diabetes melitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanım oranı ise vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.006$, $p=0.0009$, $p=0.011$, $p=0.009$). Lökosit değeri ve nötrofil/lenfosit oranı, vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.001$); trombosit değeri ise anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Receiver operating curve (ROC) eğrisi analizlerinde troponin artışı olan hastaları öngörmede cut off değeri, duyarlılığı ve özgüllüğü, sırası ile lökosit için $9.10 \times 10^3/uL$,

%74, %70,8, trombosit için $235.10^3/uL$, %71,3, %72, nötrofil/lenfosit oranı için 2.5 , %84,8, %71,9 olarak saptandı.

Sonuç: Acil servise AKS düşündürecek şikayetler ile başvuran hastaların ilk alınan kan örneklerindeki lökosit değerinin $9.10^3/uL$ 'nin ve nötrofil/lenfosit oranının 2.5'un üzerinde, trombosit değerinin ise $235.10^3/uL$ 'nin altında oluşu, takiplerinde troponin artışı olan hastaları öngörmektedir. Bu parametrelerin, acil servise göğüs ağrısı veya AKS düşündürecek şikayetler ile başvuran ve troponin takibi gerektiren hastalarda NSTEMI tanısı koymada diğer kardiyak parametrelerle birlikte kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Acil Servis, Akut Koroner Sendrom, Lökosit, Nötrofil/Lenfosit oranı, Trombosit, Troponin

ABSTRACT

The Benefit of Leukocyte and Platelet Counts and Neutrophil/Lymphocyte Ratio For Predicting Elevated Troponin Levels In Emergency Department

Objective: We aimed to find out whether the number of leukocyte, platelet and neutrophil / lymphocyte ratio of the patients, who were admitted to the emergency department with the complaints suggestive of acute coronary syndrome (ACS) and who requires troponin monitorization, at admission had positive predictive value in identifying the patients in whom troponin value becomes positive and who are considered as non-st-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).

Materials And Methods: Three hundred twenty-eight patients who were admitted to the emergency department with chest pain and the complaints suggestive of ACS and whose electrocardiograms (EKG) did not reveal ST elevation were examined retrospectively. A total of 163 patients whose troponin values were elevated and who were diagnosed with NSTEMI were included as the study group while 165 patients in whom ACS was excluded according to the American Heart Association (AHA) 2014 Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome (NSTEMI-ACS) management guideline and who were discharged from the emergency department with the diagnosis of non-cardiac chest pain were included as the control group. The leukocyte count, platelet count, neutrophil / lymphocyte ratio and routine tests were compared among groups by the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 program.

Results: When the patients of the study and control groups were compared in terms of cardiovascular risk factors, the parameters of age, gender distribution, family history, and history of coronary artery disease (CAD) did not show statistical difference between the two groups ($p > 0.05$) whereas diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia and smoking rates were found to be significantly higher in the study group compared to the control group ($p = 0.006$, $p = 0.009$, $p = 0.011$, $p = 0.009$). The leukocyte value and neutrophil / lymphocyte ratio were found to be significantly higher in the study group compared to the control group

($p < 0.001$) while the platelet count was found to be significantly lower in the study group compared to the control group ($p < 0.001$). In the Receiver operating curve (ROC) curve analyses, the cutoff value, sensitivity and specificity were determined to be $9.10 \times 3 / \mu\text{L}$, 74%, 70.8% for leukocyte, $235.10 \times 3 / \mu\text{L}$, 71.3%, 72% for platelet and 2.5, 84.8%, 71.9% for the neutrophil / lymphocyte ratio, respectively.

Conclusion: Having leukocyte value over $9.10 \times 3 / \mu\text{L}$ and neutrophil / lymphocyte ratio over 2.5 and having platelet value below $235.10 \times 3 / \mu\text{L}$ in the initial blood samples of the patients, who were admitted to the emergency department with the complaints suggestive of ACS, predict the patients with troponin increase during monitorization. We suggest that these parameters may be used in conjunction with other cardiac parameters for the diagnosis of NSTEMI in the patients who are admitted to the emergency department with chest pain or the complaints suggestive of ACS and who require troponin monitorization.

Keywords: Emergency Room, Acute Coronary Syndrome, Leukocyte, Neutrophil / Lymphocyte ratio, Platelet, Troponin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
TABLolar DİZİNİ.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Akut Koroner Sendrom.....	4
2.1.1. Akut koroner sendrom tanımı	4
2.1.2. Akut miyokard infarktüsü(AMI) tanımı.....	5
2.1.2.1. Klinik sebebe göre miyokard enfarktüs sınıflaması	5
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Akut koroner sendrom patogenezi	7
2.1.5. Risk faktörleri.....	9
2.1.5.1. Diabetes mellitus.....	9
2.1.5.2. Yaş ve erkek cinsiyet	9
2.1.5.3. Egzersiz.....	9
2.1.5.4. Sigara	10
2.1.5.5. Hipertansiyon.....	10
2.1.5.6. Hiperkolestrolemi ve hiperlipidemi	10
2.1.5.7. Hiperhomosisteinemi	10
2.1.5.8. Lipoprotein a.....	10
2.1.5.9. Bnp ve pro-bnp	10
2.1.5.10. Enfeksiyon	11
2.1.6. Tanı.....	11
2.1.6.1. Klinik başvuru ve hikaye	11

2.1.6.2. Fizik muayene.....	12
2.1.6.3. Elektrokardiyografi.....	13
2.1.6.4. Biyokimyasal belirteçler.....	14
2.1.6.5. Egzersiz testi.....	16
2.1.6.6. Ekokardiyografi.....	17
2.1.6.7. Miyokard perfüzyon sintigrafisi.....	17
2.1.6.8. Bilgisayarlı tomografi ile koroner arteriografi.....	17
2.1.6.9. Koroner anjiyografi.....	18
2.1.7. Risk skorları.....	18
2.1.7.1. Grace risk skoru.....	19
2.1.7.2. Tımı risk skoru.....	20
2.1.8. Tedavi.....	21
2.1.8.1. Oksijen.....	21
2.1.8.2. Analjezi.....	21
2.1.8.3. Anti iskemik ilaçlar.....	22
2.1.8.4. Antitrombositler ilaçlar.....	23
2.1.8.5. Antikoagülanlar(Antitrombinler).....	25
2.1.8.6. Önleyici müdahaleler.....	27
2.1.8.7. Koroner revaskülarizasyon.....	28
2.2. Koroner Kalp Hastalığı İle Lökosit Arasındaki İlişki.....	30
2.2.1. Nötrofil/lenfosit oranı(NLR).....	32
2.3. Koroner Kalp Hastalığı İle Trombosit Arasındaki İlişki.....	32
2.3.1. Trombositler.....	32
2.3.2. Koroner tromboz.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Araştırmanın Metodu.....	35
3.2. Vaka Grubu Dahil Edilme Kriterleri.....	36
3.3. Vaka Grubu Dışlama Kriterleri.....	36

3.4. Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri	37
3.5. Laboratuvar Değerlendirilmesi	37
3.6. İstatistiksel Yöntem	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR.....	59



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

- AA: Araşidonik asit
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACC/AHA: American Heart Association(Amerikan Kalp Derneği)
ADE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AKS: Akut koroner sendrom
AMI: Akut miyokart enfarktüsü
APACHE 2: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARB: Anjiyotensin II Reseptör Blokörü
ASA: Asetilsalisilikasit
BKH/WBC: Beyaz Kan Hücresi
BNP: Brain Natriüretik Peptid
BT: Bilgisayarlı Tomografi
BTKA: Bilgisayarlı Tomografi Koroner Arteriografi
CABG: Koroner Arter by-pass Greftleme operasyonu
CK: Kreatin Kinaz
CKMB: Kalp Tipi Kreatin Kinaz
CLAS: The Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study
CrCl: Kreatin Klirensi
CRP: C- Reaktif Protein
CRUSADE: Kararsız anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması
COX: Siklooksijenaz
DMAH/LMWH: Low Molecular Weight Heparin (Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin)
EKG: Elektrokardiyogram
EKO: Ekokardiyografi
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği
GİS: Gastro İntestinal Sistem
GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events
Hb: Hemoglobin
Hs-sTn: Yüksek Duyarlılıklı Kardiyak Troponin

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ITP: İmmün Trombositopenik Purpura
KAH: Koroner arter hastalığı
KPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon
KOAH: Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı
LDH: Laktat Dehidrogenaz
Mİ: Miyokard Enfarktüsü
MIKO: Major İstenmeyen Kardiyak Olay
MRFIT: The Framingham Heart Study and the Multiple Risk Factor Intervention Trial
NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı
NSAİİ: Non Steroidal Antienflamatuar İlaç
NSTE-AKS: ST Yükselmez Akut Koroner Sendromlar
NSTEMI: ST Segment Yükselmez Miyokard Enfarktüsü
PCI: Percutaneous Coronary Intervention
PKG: Perkütan Girişim
PPKG: Primer Perkütan Girişim
RMPI: Radyonüklid Miyokard Perfüzyon Görüntülemesi
SDGD: Spontan dolaşımın geri dönüşü
SKB: Sistolik Kan Basıncı
SPSS: Statistical Package For The Social Sciences
SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment
STE-AKS: ST elevasyonlu Akut Koroner Sendrom
STEMI: ST Segment Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü
SVO: Serebro Vasküler Olay
TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TIMI: Tromboliz Miyokardiyal İskemi
TİA: Trans İskemik Atak
TX: Tromboksan
UFH: Unfraksiyone Heparin
UAP: Kararsız anjina pektoris(anstabil anjina pektoris)
VF: Ventriküler fibrilasyon
vWF: von willebrand faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akut koroner sendrom tanımları	5
Şekil 2. Akut koroner sendromlarda tedavi algoritması	22
Şekil 3. Nötrofil ve mortalite arasındaki ilişki (sol sütunda hasta sayıları belirtilmiş)	31
Şekil 4. Nötrofiller ile klinik son noktalar arasındaki ilişki (yeni veya tekrarlayan miyokard enfarktüsü, akut koroner olay, yeni gelişen veya kötüleşen kalp yetersizliği, tekrar yatış veya inme).....	31
Şekil 5. Trombosit aktivasyon ve agregasyonu	34
Şekil 6. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet karşılaştırılması	39
Şekil 7. Gruplar arasında sigara kullanımı ve aile öyküsünün karşılaştırılması.....	40
Şekil 8. Gruplar arasında kronik hastalıkların karşılaştırılması-1	41
Şekil 9. Gruplar arasında kronik hastalıkların karşılaştırılması-2	42
Şekil 10. Gruplar arasında lökosit ve nötrofil sayısının karşılaştırılması.....	43
Şekil 11. Gruplar arasında nötrofil/lenfosit oranı ve lenfosit sayısının karşılaştırılması	44
Şekil 12. Gruplar arasında glukoz ve crp değerinin karşılaştırılması.....	44
Şekil 13. Gruplar arasında trombosit sayısının karşılaştırılması	45
Şekil 14. Gruplar arasında Troponin değerlerinin karşılaştırılması	46
Şekil 15. Lökosit cut off değeri anlamlılığı ile ilgili grafik.....	46
Şekil 16. Lökosit cut off değeri ile ilgili grafik	47
Şekil 17. Trombosit cut off değeri anlamlılığı ile ilgili grafik	48
Şekil 18. Trombosit cut off değeri ile ilgili grafik.....	48
Şekil 19. Nötrofil/lenfosit oranı cut off değeri anlamlılığı ile ilgili grafik.....	49
Şekil 20. Nötrofil/lenfosit oranı cut off değeri ile ilgili grafik	49

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Grace skorlaması	19
Tablo 2. TIMI skorlaması	21
Tablo 3. Tüm verilerin genel tanımlayıcı istatistikleri	38
Tablo 4. Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı	39
Tablo 5. Gruplar arasında sigara kullanımı ve aile öyküsünün karşılaştırılması.....	40
Tablo 6. Gruplar arasında kronik hastalıkların karşılaştırılması	41
Tablo 7. Grupların rutin biyokimyasal değerleri ve n/l oranının karşılaştırılması	42
Tablo 8. Gruplar arasında Troponin değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 9. Lökosit ROC eğrisi altındaki değerleri	46
Tablo 10. Trombosit ROC eğrisi altındaki değerleri.....	47
Tablo 11. Nötrofil/Lenfosit oranı ROC eğrisi altındaki değerleri.....	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, %28.9'dan %36.3'e yükseleceğini göstermektedir [1]. ABD'de 2004 yılı itibariyle 25 milyondan fazla insan aterosklerozisin klinik sonuçlarından en az birine sahiptir ve çok daha fazlasında da aterosklerozis, ciddi kardiyovasküler olayların habercisi olarak gizli kalmaktadır [2].

Mortalite ya da morbidite nedeni olan koroner kalp hastalıkları klinik uygulamada Akut Koroner Sendrom'lar (AKS) olarak karşımıza çıkmaktadır. AKS terimi damar çeperinde ateroskleroza bağlı oluşan plak yırtılması ile kan akımının kesilmesiyle oluşan iskemik durumların bütünü tanımlamak için geliştirilmiştir. AKS genel olarak ST-segment elevasyonu olan AKS (STE-AKS) ve NSTEMI-AKS olarak sınıflandırılabilir [3]. ST-segment elevasyonu olmayan AKS'ler; ST yükselmesi olmayan, ancak kandaki hasar belirteçlerinde yükselme ile ispat edilmiş miyokard hasarı bulunanlar [ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI)] ve kararsız anjinalı (unstable angina; UAP) hastalar olarak iki gruba ayrılır. UAP ve NSTEMI AKS'lerin sebebi genellikle aterosklerotik hastalıktır. Ortak bir patofizyolojiyi paylaşabilirler ve ilk sunu sırasında birbirinden ayırt edilemeyebilirler; risk tabakalandırması yaklaşımı ve tedavi aynıdır ve bu sendromlar sadece kardiyak biyobelirteçlerde yükselme olup olmaması ile ayırt edilirler. NSTEMI'da kardiyak biyobelirteçlerde yükselme saptanırken; UAP'da kardiyak biyobelirteçlerde yükseklik saptanmaz [3].

Ateroskleroz, gelişiminin her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı, çok basamaklı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [4]. İnflamasyon hastalığın başlangıcı ve progresyonu üzerine olan etkisinin yanında plak yırtılmasında ve trombüs oluşmasında da önemli rol oynamaktadır [5]. İnflamatuvar yanıt lökositler, damar endoteli ve trombositler arasındaki iletişim ile değişmektedir. Bu etkileşimde primer olarak trombosit kaynaklı P-selektin rol alır. Trombositler hasara uğramış endotel hücrelerine bağlanarak aktive olur ve CD154, IL-1B, CCL5 (RANTES) gibi proinflamatuvar mediatörler salgırlar, endotel hücrelerinin aktivasyonu destekler ve monositlerin bölgeye göçünü artırırlar. Trombositler

oluşan aterosklerozun ilerlemesine de katkıda bulunur. Son olarak aktif trombositlerin yüzeyinde ifade edilen CD154, regülatuar T hücrelerinin toplanmasını inhibe ederek, aterogenezisi ve inflamasyonu destekler [6]

Beyaz kan hücresi (BKH) sayımı ve alt tipleri koroner arter hastalığı (KAH) tanısı olan ya da olmayan hastalarda kardiyovasküler sonuçları öngörmeye bir inflamatuvar biyobelirteç olarak çalışılmıştır [7, 8]. Nötrofiller plak rüptürünün başlamasında doğrudan rol oynamaktadır [9]. Klinik çalışmalar nötrofillerin stabil olmayan anjina ve AMI'de aktive olduğunu göstermiştir [10, 11]. AMI tanısı olan hastalarda gözlenen rölatif lenfopeni ise artan endojen kortizol ile ilişkili bir stres yanıtı olarak kabul edilmektedir [12]. Bağımsız bir öngördürücü olarak artmış nötrofil/lenfosit oranı (NLR) bu iki BKH alt tipinin öngördürücü riskini tek bir risk faktörü altında birleştirmektedir. Daha önce NLR kardiyak olmayan hastalıklarda prognostik bir belirteç olarak gösterilmiştir [13]. Ayrıca perkütan girişim yapılan hastalarda da prognostik bir belirteç olarak çalışılmıştır [14].

Göğüs ağrısı veya akut koroner sendrom düşündürecek şikayetler acil servise sık başvuru nedenlerinden biridir. Ancak bu hastaların çoğunda AKS tanısı konulmamaktadır. Bu nedenle bu hastaların tanısı veya dışlanması önem arz etmektedir. Diğer yandan başvuru kliniği ve bulguları belirgin olmayan hastalarda tanı gecikmesi de olmaktadır. EKG bu hastalarda ilk değerlendirilmesi gereken tetkik olmakla beraber duyarlılığı düşük olduğundan AKS düşünülen hastalarda klinik değerlendirme, EKG ve özellikle kardiyak troponin gibi enzim üçlüsü kombine bir şekilde kullanılmaktadır. Troponin düzeyinin ölçülebilir seviyelere ulaşması için önemli miktarda hücrenin zarar görmesi gerekmektedir ve bu da dolaşımdaki seviyesinin gecikmeli artışına sebep olmaktadır. Bu nedenle geleneksel kardiyak troponin ölçümünün en büyük kısıtlaması erken dönemde düşük duyarlılığa sahip olmasıdır. Enzim seviyesinin 3-6 saat sonra ölçülebilir olmasından dolayı AKS şüphelenilen ve ST elevasyonu olmayan tüm hastalarda AMI dışlanması için seri 6-12 saat örnekleme gerekmektedir [15]. Bu tür enzim takibi gerektiren hastalarda AKS açısından riskin belirlenip, tanı ve tedavilerin uygun, eksiksiz ve hızlı yapılması ile mortalite ve morbidite oranını azaltacak, aynı zamanda düşük riskli hastaların takip süresini kısaltarak ve taburculuğunu kolaylaştırarak acil servis yoğunluğunu azaltmaya yarayacak yeni parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda acil servise AKS düşündürecek şikayetlerle başvuran ve troponin takibi gerektiren hastalarda, başvuru esnasındaki lökosit, trombosit sayıları ve nötrofil/lenfosit

oranının, troponin değeri pozitifleşerek NSTEMI kabul edilen hastaların belirlenmesinde öngördürücü değeri olup olmadığını bulmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Koroner Sendrom

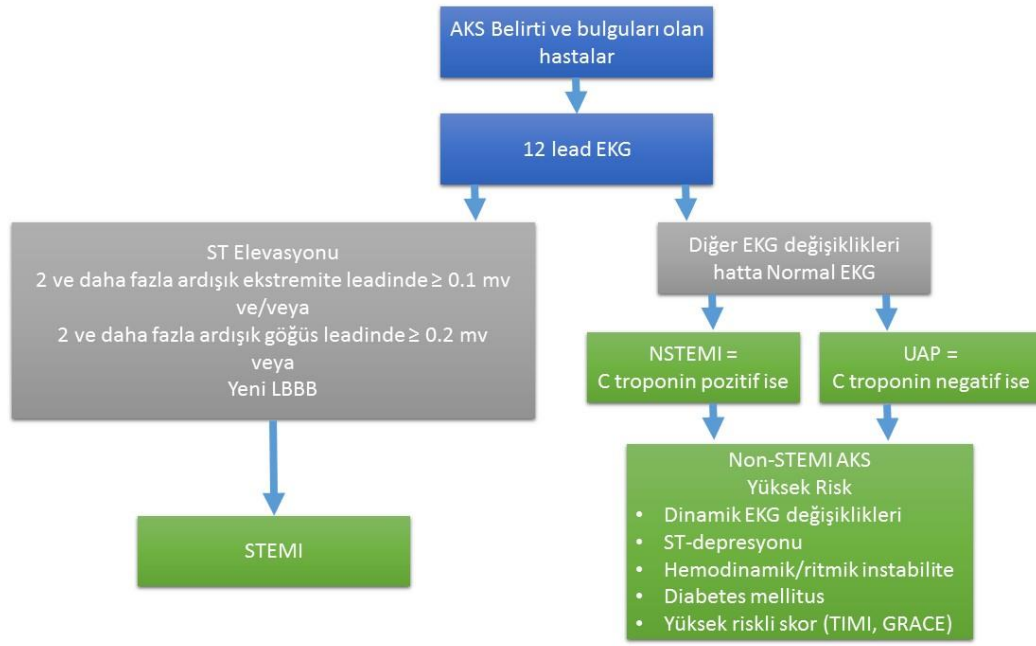
2.1.1. Akut koroner sendrom tanımı

AKS'ler 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 revaskularizasyon stratejilerine ilişkin zamanında karar vermesine olanak tanımak amacıyla risk sınıflandırma ölçütleri geliştirilmiştir. Zincirleme tanı ve tedavi süreçlerini başlatan öncü belirti göğüs ağrısı olmasına rağmen hastaların sınıflandırılması EKG'ye dayanmaktadır.

Akut koroner sendrom terimi, koroner kalp hastalığının akut tezahürünün 3 farklı halini betimler (Şekil 1). Bunlar, ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI), NSTEMI ve UAP'tır.

İki hasta kategorisine rastlanabilir:

1. **Akut göğüs ağrısı ve ısrarcı (>20 dk) ST-segment yükselmesi olan hastalar.** Bu duruma STE-AKS denmekte ve genellikle akut total koroner oklüzyonu yansıtmaktadır. Bu hastaların çoğunda eninde sonunda STEMI gelişecektir. Tedavide amaç birincil anjiyoplasti veya fibrinolitik tedaviyle hızlı, tam ve süregelen bir reperfüzyon sağlamaktır. [16].
2. **Akut göğüs ağrılı, ancak ısrarcı ST-segment yükselmesi olmayan hastalar.** Bu hastalar daha çok ısrarcı veya geçici ST segment çökmesi veya negatif T dalgası, düz T dalgaları, yanıtıcı normalleşmiş T dalgaları veya tamamen normal EKG bulgularıyla başvururlar. Bu hastalarda ilk strateji iskemi ve semptomları hafifletmek, bir seri EKG ile hastayı takip etmek, miyokart nekrozu belirteçlerinin ölçümlerini tekrarlamaktan ibarettir. NSTEMI'de miyokart nekroz belirteçlerinin artışı söz konusu iken UAP'ta kardiyak enzimler normal değerlerdedir. [17].



Şekil 1. Akut koroner sendrom tanımları

2.1.2. Akut miyokard infarktüsü(AMI) tanımı

MI terimi miyokardial iskemi ile uyumlu bir klinik varlığında miyokard nekrozunun kanıtı varsa kullanılmalıdır. Bu koşullar altında, kardiyak biyomarkerların yükselişi veya düşüşü ile birlikte en az bir değerin üst referans limitinin 99. persantilinin üzerinde olması ve beraberinde miyokard iskemisinin kanıtı ile aşağıda belirtilen özelliklerden en az birinin varlığı AMI tanısı koydurtur:

- İskemi semptomları,
- EKG’ de yeni oluşmuş patolojik Q dalgası,
- Yeni oluşan iskemiye gösteren EKG değişikliği (yeni ST/T değişikliği veya sol dal bloğu),
- Miyokard hasarının veya yeni bölgesel duvar hareketi anormalliğinin görüntülenmesi [18].

2.1.2.1. Klinik sebebe göre miyokard enfarktüs sınıflaması

Patolojisine bağlı olarak, klinik ve prognostik farklılıklarına göre ve tedavi stratejilerine göre beşe ayrılır [18].

Tip 1: Spontan MI- plak erozyonu, rüptürü, fissürü, diseksiyonu gibi primer koroner olaya bağlı MI.

Tip 2: Miyokard oksijen sunu ve gereksinimindeki dengesizliğe bağlı meydana gelen MI. Koroner arter spazmı, koroner emboli, anemi, aritmi, hipohipertansiyon gibi

Tip 3: Ani beklenmeyen kardiyak ölüm (kardiyak enzimlerle teyit edilmemiş). Miyokard iskemisini düşündüren semptomlarla birlikte yeni ST elevasyonu, yeni sol dal bloğu veya koroner anjiyografi veya otopside taze trombüs saptanması

Tip 4a: PKG (Perkütan koroner girişim) ile ilişkili MI

Tip 4b: Stent trombozu ile ilişkili MI. Akut veya otopside teyit edilmiş

Tip 5: CABG(Koroner arter by-pass graft) ile ilişkili MI

2.1.3. Epidemiyoloji

KAH ülkemizde ve dünyada en önde gelen ölüm sebebidir. Avrupa'da 75 yaş altı ölümlerin kadınlarda %45, erkeklerde %38'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur [19]. Türkiye İstatistik Kurumu'nun ICD 10 ana tanı kodlarına göre yaptığı araştırmada dolaşım sistemi hastalıkları %39.9 ile (kadınlarda %44.4, erkeklerde %36.2) ölüm nedenleri arasında açık ara en üst sıradadır. İkinci sıradaki neoplazmalara bağlı ölüm oranı %21.1'dir [20]. TEKHARF çalışması 2007-2008 tarama verileri KAH'ın halkımızda 1990'dan beri yılda %6.4 hızında arttığını göstermektedir [21]. KAH prevalansı 1990 yılına kıyasla 50 yaş üstü grupta %80 oranında artmıştır [21]. Dünya Sağlık Örgütü eldeki verilere göre KAH'a bağlı ölümlerin önümüzdeki yirmi yılda kadınlarda %20 erkeklerde %37 artacağını öngörmektedir [22]. Kronik bir hastalık olan KAH hem ciddi bir ekonomik yük, hem de yaşam kalitesine olan olumsuz etkileriyle sosyal bir sorun oluşturmaktadır. ABD verilerine göre tüm yatarak tedavi giderlerinin dörtte birini 71.2 milyar dolarla KAH oluşturmaktadır [23].

Türkiye genelinde AKS'ye ilişkin oldukça sınırlı veri mevcuttur. 2000'li yılların başında yapılan 52 merkezde 3358 MI hastasını kapsayan TÜMAR verilerine göre ülkemiz de MI tanısıyla yılda toplam 220.000 yatış olmaktadır. Bunların 100.000'i STEMI'dir. Hastane içi mortalite tüm MI'ler için %14, STEMI'de %11 dir [24]. TEKHARF 2012 verilerinden yapılan hesaplama göre ülkemizde yılda yaklaşık 420.000 koroner olay meydana gelmekte, bunların 120.000'i KAH'ı bilinen hastalarda akut olayın tekrarı, 180.000'i yeni AKS, 120.000'i sessiz olay ve kronik KAH şeklindedir. AKS'ye bağlı olarak gelişen yaklaşık 95.000 ölüm, yıllık %32 mortaliteye karşılık gelmektedir ki bu oran Avrupa oranlarından yüksektir [21].

Gelişen farmakolojik tedaviler ve reperfüzyon stratejilerini değerlendiren çok sayıda çalışma hem Avrupa hem Amerika'da kanıta dayalı ayrıntılı tedavi kılavuzlarının oluşturulmasını sağlamıştır. GRACE kayıtları tüm AKS yelpazesinde gerek farmakolojik

gerekse girişimsel tedavi yaklaşımlarında uygulamada önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir [25]. Bu değişiklikler hastane içi ölüm, kardiyojenik şok ve NSTE-AKS'de yeni MI gelişimi oranlarında önemli düşüşler sağlamıştır. STEMI'da kanıta dayalı tedavi ve perkütan girişim oranları artmış bu da ölüm, kardiyojenik şok, kalp yetersizliği ve akciğer ödemi oranlarında istatistiki olarak anlamlı düşüslere neden olmuştur [25]. Kılavuzlara dayalı tedavinin kısa ve uzun dönem sonuçlara olumlu etkisi ve tekrar olay riskini azalttığı bilinmesine rağmen kılavuza dayalı tedavi uygulamaları hala istenilen düzeyde değildir. NSTE-AKS'lerin %25'inde kanıta dayalı tedavi uygulanmamaktadır [25]. Altmış beş bin hastayı kapsayan CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) çalışmasında kılavuzlara uyumun ancak %74 olduğu görülmüştür [26]. Türkiye açısından bakıldığında her ne kadar eldeki veriler kısıtlı olsa da sorunun önemi ortadadır. AKS'lerin sadece akut tedavisi açısından değil ikincil korunma açısından da açık söz konusudur. EUROASPIRE III Türkiye kolu verileri kardiyovasküler korunma hedeflerinin gerisinde kaldığını göstermiştir [27].

Sonuç olarak, AKS'lerin kısa ve uzun dönem mortalite ve morbiditeleri yüksektir. İlk MI sonrası birinci yılda kadınlarda %23 erkeklerde %18 olan mortalite, beşinci yılda kadınlarda %43 erkeklerde %33'e çıkmaktadır [28].

2.1.4. Akut koroner sendrom patogenezi

Ateroskleroz esas olarak lipid birikmesi sonucu oluşan, orta ve büyük arterlerin kronik, immünoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalığıdır. Akut koroner sendrom, eşlik eden vazokonstriksiyon olsun ya da olmasın, rüptüre veya erode olmuş aterosklerotik plak nedeni ile oluşan, akut tromboz sonucu gelişen ve kan akımında ani ve ciddi bir azalmaya yol açan, aterosklerozun yaşamı tehdit edebilen bir belirtisidir. Nadir olgularda akut koroner sendromun altındaki etyoloji, arterit, diseksiyon, tromboembolizasyon, konjenital anomaliler, kokain kullanımı ve koroner kateterizasyon komplikasyonları gibi ateroskleroz dışındaki sebeplerdir [29].

Akut koroner sendromun bir alt grubu olan UAP ve NSTEMI'nin en sık sebebi, rüptüre aterosklerotik plakta gelişen, genelde tam tıkaçıcı olmayan bir trombüsün koroner arter darlığını artırarak, miyokard perfüzyonunu azaltmasıdır. Plak rüptürünün karmaşık gelişim süreci içinde, inflamasyon esas patofizyolojik faktörlerden biridir. Daha az rastlanan

diğer bir sebep ise dinamik tıkanmadır (fokal koroner arter spazmı, plak üstünde spazm veya dinamik mikrovasküler spazm gibi). Üçüncü bir sebep ise tek başına şiddetli daralmayken (perkütan koroner girişim sonrası gelişen restenoz gibi) dördüncü sebep ise koroner arter diseksiyonudur. Beşinci mekanizma ise sekonder kararsız anjina olarak tanımlanır ve altta yatan ateş, taşikardi, tirotoksikoz, anemi ve hipoksi gibi koroner dışı sebeplerden kaynaklanır. Yine de sıklıkla altta yatan aterosklerotik bir koroner arter hastalığı da vardır [30]. Plak kırılabilirliği aynı zamanda plağın büyüklüğüne ve yerleşimine, çevresel duvar stresine, luminal plak yüzeyindeki akımın etkisine bağlı olabilir. Plak rüptürüne ek olarak plak erozyonu da akut koroner sendromun altında yatan diğer bir mekanizmadır. Plak erozyonu geliştiği zaman, trombüs plağın yüzeyine yapışırken, plak rüptüründe trombüs daha derin tabakalara, lipid çekirdeğe kadar ilerler. Eğer trombüste yeniden şekillenme (remodelling) süreci gerçekleşmezse, bu süreç plağın büyümesine ve hızla progresyonuna neden olabilir [31].

AKS'deki koroner tromboz genellikle hassas plağın üzerinde gelişir. Plak rüptürü sonrası açığa çıkan lipidden zengin çekirdek yüksek trombojeniteye sahiptir ve yüksek konsantrasyonlarda doku faktörü içerir. Plak rüptürü veya erozyonunda gelişen trombüs, stenozun ciddiyetini hızlı bir şekilde değiştirerek, damarın tam veya tama yakın tıkanmasına neden olabilir. Trombüs, STEMI'de fibrinden zengin ve tam tıkaçıcıyken, NSTEMI'de trombositten zengin ve kısmi olarak tıkaçıcıdır [32].

Ciddi endotel hasarının, hızlanmış aterosklerozda düz kas hücresi proliferasyonuna yol açan kritik başlangıç olayı olduğu görülmektedir. Bunu yoğun trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonunun tetiklediği ilerleyici koroner daralma takip eder. Yapılan anjiyografik çalışmalarda, PKG olmayı bekleyen hastalarda önceden var olan aterosklerotik daralmanın hızla ilerlediği görülmüş ve bu riskin komplike plaklarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir [33].

Önceden var olan koroner stenoz olsun ya da olmasın, bazı ekstrakardiak olaylar da miyokardın oksijen ihtiyacında oksijen temininden fazla artış sağlayarak, akut koroner sendrom gelişimine yol açabilirler. Miyokarda artmış oksijen tüketimine yol açan mekanizmalar arasında; ateş, taşikardi, tirotoksikoz, hiperadrenarjik durum, ani emosyonel stres, artmış sol ventrikül ardyüğü (hipertansiyon, aort stenozu) bulunurken; miyokarda oksijen temininin azalmasına neden olan durumlar methemoglobinemi, hipoksi, anemi olarak sıralanabilir. Aşırı yeme, uykusuzluk, aşırı egzersiz gibi faktörlerin de, akut koroner sendrom başlangıcını tetiklediği gösterilmiştir [34].

2.1.5. Risk faktörleri

Ateroskleroz süreci koroner arter hastalığının ve buna bağlı AKS'lerin temelini oluşturmaktadır. Ateroskleroz çocukluk yıllarında başlar, uzun bir asemptomatik dönemden sonra klinik sonuçları görülür [35]. Bu süreçte kardiyovasküler risk faktörleri önemli rol oynamaktadır. Tüm koroner ölümlerin yaklaşık yarısının daha önce teşhis edilmemiş veya semptomu olmayan hastalarda olduğu gerçeği kardiyovasküler risk değerlendirmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir [36]. Kardiyovasküler risk faktörleri azaldıkça hem kardiyovasküler olaylar hem de tüm sebeplerden mortalite azalmaktadır. Üstelik risk faktörlerini azaltmaya yönelik girişimler kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açabilmektedir [37]. Bu nedenle risk faktörlerinin azaltılması hem primer korunmada hem de aterosklerozun akut ve kronik komplikasyonlarının yönetiminde mutlaka sağlanmalıdır.

2.1.5.1. Diabetes mellitus

Diyabet ve KAH arasındaki ilişkinin önemini *The Framingham Heart Study and the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* bulguları göstermiştir. Bu çalışmaya göre diyabet yaşa göre düzeltilmiş kardiyovasküler hastalık riskinin erkeklerde iki kat bayanlarda üç kat arttığını göstermiştir. Diyabet kardiyovasküler hastalıklar için en büyük bağımsız risk faktörüdür [38].

2.1.5.2. Yaş ve erkek cinsiyet

Yaşın tek başına KAH gelişmesinde katkıda bulunduğu görülmüştür. Kardiyovasküler hastalık açısından 40 yaş ve üzerinde 3,6 milyon kişinin taranmasıyla yapılan bir kohort çalışmada, hayatın her dekadında herhangi bir vasküler hastalığın görülme sıklığının anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir [39].

Geleneksel risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra, yaşamın her on yılına ek olarak vasküler hastalık gelişme riski yaklaşık iki kat artışla ilişkilendirilmiştir.

KAH gelişme riski açısından erkek cinsiyet tek başına risk faktörüdür. Yapılan bir çok populasyon çalışmasında erkek cinsiyet KAH bağlı ölümlerde ve KAH gelişmesinde yüksek oranda risk faktörü olarak bulunmuştur [40, 41].

2.1.5.3. Egzersiz

Orta derecede egzersiz KAH ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde koruyucu bir etkiye sahiptir. Serum HDL yüksekliği, kan basıncında azalma, azalmış insülin direnci ve kilo kaybı gibi birçok yolla yararlı etkiler gösterir.

Yapılan egzersiz derecesine ek olarak koşu bandında maksimal oksijen alımı ve egzersizin süresiyle belirlenen kardiyovasküler fitnessin derecesi, KAH riski ve yekün kardiyovasküler mortalite riskinde azalmayla ilişkilidir [42].

2.1.5.4. Sigara

Sigara KAH için önemli ve geri dönüşümlü bir risk faktörüdür. Mİ insidansı günde en az 20 adet sigara içenlerde hiç sigara içmeyenlere göre bayanlarda 6 kat erkeklerde 3 kat artmıştır [43]. *INTERHEART* çalışmasında ilk Mİ'de sigara %36 sorumlu gösterilmiştir [44].

2.1.5.5. Hipertansiyon

Hipertansiyon KAH'a bağlı ölüm ve inme gibi kötü kardiyovasküler sonuçlar için iyi bilinen bir risk faktörüdür [45]. Hayat boyunca hipertansiyonlu hastalarda KAH gelişme riski anlamlı derecede artmıştır. KAH olmayan, %20' si hipertansiyon tedavisi alan 30 yaş ve üstü 1,25 milyon hastayla yapılan bir kohort çalışmada, hipertansiyonu olan hastaların hayat boyu KAH gelişme riski %63,3 iken normal kan basıncı olanların %46,1 olarak bulunmuştur [46].

2.1.5.6. Hiperkolestrolemi ve hiperlipidemi

Aterosklerotik damar hastalığı patogenezinde LDL kolesterolün öncü rol oynadığı birçok kaynakta gösterilmiştir [47, 48]. *CLAS (The Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study)* iki ve dört yıllık takiplerde LDL kolesterolün azalması ve HDL kolesterolün artması aterosklerotik lezyonun ilerlemesini önleyebilir ya da lezyonun gerilemesini sağlayabilir hipotezi çalışılmıştır [49, 50].

2.1.5.7. Hiperhomosisteinemi

Yükselmiş serum homosistein seviyeleri aterosklerozis için bilinen bir risk faktörüdür ve artmış MI riski ile ilişkilidir. 50-75 yaşları arasında 2484 hastayla yapılan bir çalışmada diyabetli hastalarda riskin çok daha fazla olduğu gösterilmiştir [51].

2.1.5.8. Lipoprotein a

Plazma lipoprotein a yüksekliğinin genç yaşta olan iskemik serebrovasküler olay (SVO) ve AKS için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir [52].

2.1.5.9. Bnp ve pro-bnp

AKS tablolarından biri olan UAP'ta brain natriüretik peptit (BNP) ve pro-BNP yüksek tespit edilmiş [53]. Yüksek BNP ve pro-BNP düzeyleriyle AKS'de risk faktörü olduğu düşünülmüştür [54].

2.1.5.10. Enfeksiyon

Sayırsız birçok inflamasyon markırının kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı rapor edilmiştir [55]. C-reaktif protein (CRP) klinik çalışmalarda inflamasyon belirteci olarak en yaygın ve en çok kullanılanıdır. Kardiyovasküler risk değeriendirilmesindeki süreci gelişmeye devam etmektedir. CRP kesin rolü belirsizliğini koruyor olsa da epidemiyolojik çalışmalarda interleukin-6 (IL-6)'nın KAH gelişmesinde direk rolü olduğunu göstermektedir.

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Klinik başvuru ve hikaye

Anjinası olduğu kabul edilen hastalarda AKS üç farklı şekilde karşımıza çıkar;

- İstirahat anjinası, genellikle 20 dakikadan fazla süren
- Yeni başlangıçlı fiziksel aktiviteyi kısıtlayan anjina
- Sıklığında ve süresinde artış olan ve öncekine göre daha az aktiviteyle ortaya çıkan anjina

UAP ve NSTEMI troponin tespit edilebileceği miktarda miyokardiyal hasara sebep olup olmadığı durumunda temel olarak ayrılır.

- AKS'yi düşündüren iskemik yakınmaları olan troponin yüksekliği ve ST elevasyonu gibi spesifik EKG değişiklikleri olmayan hastalarda UAP düşünülür.
- NSTEMI'de UAP bulgularından farklı olarak troponin yüksekliği olması gerekmektedir [56].

Klasik olarak anjina pectoris eforla ortaya çıkan ve istirahatte rahatlayan göğsün tam ortasında veya sol tarafta basınç, ağırlık, sıkıştırma ya da daralma hissi olarak tanımlanır. Genellikle keskin ve batıcı bir ağrı olarak tanımlanmaz. Bununla birlikte bazı hastalarda miyokardiyal iskemik semptom vermeyebilir [57]. Anjina sıklıkla diğer semptomlarla da ilişkili olabilir. Orta derecede pulmoner konjesyonu gösteren nefes darlığı ve wheezing bunlardan en sık olanlarıdır [58]. Bunlar dışında diğer semptomlar bulantı, hazımsızlık, terleme, baş dönmesi, sersemlik ve yorgunluktur. Diabetes mellitus'lu hastalar da otonom disfonksiyon nedeniyle semptom vermeden sessiz MI geçirebilirler [57, 59, 60].

Göğüs ağrısının ve diğer semptomların eforla artması, istirahatle azalması veya nitratla azalması iskemiye destekleyen durumlardır. İstirahat semptomları olanlar eforla semptomatik olan hastalara göre daha kötü prognoz gösterirler. Hipotansif, taşikardik ve kalp

yetmezliği semptomlarının varlığı kötü prognoz göstergesidir, erken tanı ve tedavi gerektirir [61].

2.1.6.2. Fizik muayene

AKS'de tanı koyduracak bir fizik muayene bulgusu yoktur. Fizik muayene genelde normaldir. Fizik muayenenin hedefi pulmoner emboli, aort diseksiyonu, perikardit vb. göğüs ağrısı yapan ama iskemik olmayan durum ayırımında pnömoni, pnömotoraks ve plevral efüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan patolojilerin ayırımı için önem arz eder.

Kısa bir hikaye alınır ve odaklanmış fizik muayene yapılır [62]. Ağrının karakteri, semptomlarla ilişkisi, kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri, geçmiş hikayesi ve trombolitik için potansiyel kontrendikasyonları hikayenin önemli unsurlarıdır. Fizik muayene hemodinamik durum ve eğer özellikle trombolizis tedavisi düşünülüyorsa nörolojik muayeneyi içermelidir.

Hikaye aort diseksiyonu, pulmoner emboli, tansiyon pnömotoraks, perforate peptik ülser ve gastroözofageal rüptür gibi hayatı tehdit eden kardiyak dışı göğüs ağrısı nedenlerini de araştırmaya yönelmelidir [62].

İlk fizik muayenede hızlı triyajı, tanı koymaya, ilk müdahale ve tedavi yönetimine odaklanmalıdır. İzlenmesi gereken yol [62]:

- Cevapsızlık, hava yolu, solunum ve dolaşım, kardiyopulmoner arrest veya solunum arresti gelişmiş hastalara uygun resüsitasyon basamakları
- Sistemik hipoperfüzyon belirteçleri (hipotansiyon, taşikardi, bilinç bulanıklığı, soluk soğuk nemli ve kül rengi cilt), kardiyojenik şok gelişmiş AMI'de hızlı değerlendirme ve tedavi gerekir [63-65].
- Kalp yetmezliği bulguları (juguler venöz dolgunluk, yeni gelişmiş veya kötüleşen akciğer ralleri, hipotansiyon, taşikardi, S3 gallo ritmi, yeni veya kötüleşen mitral rejürjitasyon üfürümü) AMI komplikasyonu olarak gelişen kalp yetmezliğinde diğer risk faktörleri varlığında ve kalp yetmezliğinin ciddiyetine bağlı olarak hızlı agresif yönetim gerekir [66].
- Trombolitik tedavinin güvenli bir şekilde yapılmasına engel olabilecek fokal bir lezyon veya bilinç bozukluğu değerlendirmesi için nörolojik muayene yapılmalıdır [67].

2.1.6.3. Elektrokardiyografi

AKS şüphesi olan hastalar acil serviste hızlıca değerlendirilmeli. 12 derivasyonlu EKG çekilirken ve hasta monitörize edilirken, en ideali 10 dakika içinde, hedefe yönelik hikaye alınmalıdır [68]. Değerlendirmede göğüs rahatsızlığına, semptom ve bulgularla ilişkisine, kardiyak geçmişe, AKS için risk faktörlerine ve fibrinolitik tedaviyi veya diğer tedavileri engelleyecek bir hikayesi olup olmadığını odaklanılmalı.

Bu ilk değerlendirme etkin olmalıdır çünkü hastanın STEMI'si varsa fibrinolitik tedavi hastaneye varış anından itibaren 30 dakika içinde uygulanmalıdır ('kapı-ilaç' süresi 30 dakika) ya da 90 dakika içinde anjiyografi yapılması sağlanmalıdır ('kapı-balon' süresi 90 dakika).

Hastane içi değerlendirmede *door to data* (kapı-bilgi), *data (EKG) to decision* [bilgi(EKG)-karar], *decision to drug* (yada PCI) (karar-ilaç yada anjiyo) nedenleriyle olası bir gecikme oluşabilir. Hastane içi tedavinin bu ana 4 noktası sıklıkla '4 D' olarak isimlendirilir [69]. Tüm uygulayıcılar her noktadaki gecikmeyi en aza indirmeye odaklanmalıdır. Hastane öncesi transport zamanı tedaviye gecikmenin %5'ini oluştururken acil servis değerlendirmesi bu gecikmenin %25-%30'unu oluşturur [70].

Fizik muayene tanıya yardımcı olmak için yapılır, hastanın semptomlarının diğer nedenleri dışlanır ve AKS ile ilişkili komplikasyonlar için değerlendirilir. Bununla birlikte klinik semptom ve bulgular AKS şüphesini arttırabilir, tek başına tanıyı doğrulamada klinik semptom ve bulguların kombinasyonunun yada tek bir bulgunun kullanımını destekleyen kanıt yoktur [71].

Muhtemel AKS semptom ve bulgularıyla acil servise başvuran hastalarda, klinisyen hastayı gruplandırmak için EKG bulgularını kullanır.

1. STEMI olarak sınıflandırılan, birbirine komşu iki veya daha fazla derivasyonda ST segment elevasyonu ya da yeni gelişen sol dal bloğu ile karakterize. ST segment elevasyonu için eşik değerler; V2 ve V3 derivasyonları için J-noktasından 0,2 mV (2 mm) ve diğer derivasyonlarda 0,1 mV (1 mm) yükselme (40 yaş üstü erkek cinsiyet); V2 ve V3 derivasyonları için J-noktasından 0,25 mV (2,5 mm) ve diğer derivasyonlarda 0,1 mV (1 mm) yükselme (40 yaş altı erkek cinsiyet); V2 ve V3 derivasyonları için J-noktasından 0,15 mV (1,5 mm) ve diğer derivasyonlarda 0,1 mV (1 mm) yükselme (kadın cinsiyet) [72].

2. Göğüs ağrısı veya rahatsızlık hissiyle birlikte iskemik ST segment çökmesi $>0,5$ mm (0,05 mV) yada dinamik T dalga inversiyonu UAP/NSTEMI olarak sınıflandırılır. 20

dakikadan az süren kalıcı olmayan veya geçici $>0,5$ mm T segment yükselmesi de bu kategoriye girer. İskemi ile uyumlu T segment depresyonu için eşik değerler; V2 ve V3 derivasyonlarında J-noktasından $<0,05$ mV (0,5 mm) çökme ve diğer derivasyonlarda $<0,1$ mV (1 mm) çökme (her iki cinsiyet) [72].

3. Minimal anormal veya normal tanı koydurucu olmayan EKG (ör. nonspesifik ST segment veya T dalga değişiklikleri). Bu tanı koydurucu olmayan ve iskemi için sonuç vermeyen EKG farklı risk sınıflamaları gerektirir. Bu sınıflama EKG'si normal olan ve T dalga inversiyonu $<0,2$ mmV veya ST segment derivasyonu $<0,05$ mm (0,05 mV) olan hastaları içerir. Bu katogarideki EKG nondiagnostik (tanı koydurucu olmayan) olarak isimlendirilir. 12 derivasyonlu EKG yorumlanması sadece bu sınıflama için değil aynı zamanda daha uygun tanı ve yönetim stratejilerinin seçimine izin verir.

2.1.6.4. Biyokimyasal belirteçler

1. Miyokard hasar belirteçleri

NSTEMI, EKG'de ST segment yükselmesi olmaksızın, kardiyak patolojiyi düşündüren bir hikaye ve yükselmiş biyomarker [troponin, kalp tipi kreatin kinaz (CKMB), kreatin kinaz (CK)] seviyeleriyle karakterizedir ve bu özellikleriyle STEMI'den ve UAP'tan ayrılır. Yüksek sensitivite ve spesifitesinden dolayı kardiyak spesifik troponin ölçümü rutin olarak kullanılır. Yüksek troponin seviyeleri kötü sonuçlanma riski artmış hastaları tanımlamada özellikle yardımcı olur [73, 74].

Ölçülen biyomarkırın en iyi şekilde yorumlanabilmesi için klinisyenin tahlilin duyarlılığına, hassasiyetine ve kurumsal normlara aşına olması gerekmektedir. Yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hs-cTn) testleri geliştirilmiştir. Semptomlarıyla kardiyak iskemi düşünülen hastalarda MI tanısını hızlandırabilirler ve sensitiviteyi arttırabilirler [75].

Kardiyak iskemi düşündüren semptomlarla acil servise başvuran hastalarda kardiyak biyomarkır bakılması ilk değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. Ancak semptomların başlangıcında hasarlı miyokardiyumdan biyomarker salınımının gecikmesi ilk saatlerde MI tanısında kullanımlarını sınırlar. Semptomların başlamasından sonra ilk 6 saatte başvuran ve ilk kardiyak troponin negatif olan hastalarda hs-cTn için ikinci, üçüncü ve altıncı saatten sonra ölçümler tekrarlanmalı, normal troponin için 12. saatte de ölçüm tekrarlanmalıdır. Muhtemel AKS'li hastaların büyük bölümü AKS değildir fakat bunlarla AKS tanımlamak asıl zorluktur. Son zamanlarda acil serviste yanlış tanıli AKS'li hastalarda %3.5 in üzerinde mortalite ve morbidite oranları bildirilmiştir [76-78].

Yüksek hassasiyetli tahlillerin geliştirilmesi ile birlikte, hızlı karar verme için birçok hs-cTn tabanlı yollar denenmiş ve acil serviste EKG, troponin ve TIMI risk skorlamasını da içeren önerilen tanı algoritmalarının çoğalmasıyla sonuçlanmıştır. Büyük gözlemsel çok merkezli çalışmalardan elde edilen bilgiler gösterdi ki klinik bilgilerle birlikte hs-cTn değerleri birlikte kullanıldığında iki saatlik dışlama protokolü mükemmel sonuçlar vermiştir, aynı zamanda bir saatlik dışlama ve kabul protokolleri tamamen hs-cTn değerlerine dayandırılmıştır [79-81].

AKS tanısının dışlanmasında sıfır ve ikinci saatlerde tek başına yüksek hassasiyetli kardiyak troponin ölçümü önerilmemekte, 30 günlük major istenmeyen kardiyak olay (MİKO) <1 olarak tanımlanmıştır [82]. AKS tanısının dışlanmasında sıfır ve ikinci saatlerdeki hs-cTn ölçümünün negatif olması ile birlikte düşük risk sınıflaması (0 veya 1 TIMI skoru) kullanılabilir. Sıfır, üçüncü ve altıncı saatlerdeki kardiyak troponin I veya kardiyak troponin T değerlerinin negatif olması ile birlikte çok düşük risk sınıflamaları (*Vancouver* skoru 0 veya *North American CP* skoru 0 ve yaş <50) AKS tanısı dışlanmasında kullanılabilir.

Kardiyak iskemi düşündürülen semptomları olan hastaları değerlendirmede, hastane öncesi birincil test olarak tek başına hasta başı troponin ölçümünün yararı olduğunu destekleyen kanıt yoktur [75]. Acil serviste hasta başı troponin ölçümü tedavinin başlamasını ve acil serviste kalım süresini kısaltabilir [83]. Daha fazla randomize kontrollü çalışmalar yapılana kadar, diğer serum tahlilleri AKS semptomlarıyla başvuran hastalarda tanı ve tedavide birincil basamak olarak kullanılmamalıdır [84-86].

2. Nörohümorale aktivasyonun belirteçleri

BNP sol ventrikül miyokardından sentezlenen ventrikül genişlemesine ve aşırı basınca cevap olarak sistemik dolaşıma salınan bir nörohormondur. Yatak başı hızlı testle ölçülebilen yükselmiş BNP konsantrasyonu, NSTE AKS'li hastaların hem erken dönem ve geç dönem sonuçlarında hem de tanıda önemlidir, sol ventrikül disfonksiyonun tahmini bir yansımasıdır. Yüksek BNP seviyeleri aynı zamanda yeni gelişen veya kötüleşen kalp yetmezliği ve yükselmiş MI riski veya tekrarlayan MI ile ilişkilidir. BNP'nin N-terminal prohormon fragmanı (N-pro-BNP) BNP'ye benzer prediktif değere sahiptir [53, 87].

3. Böbrek fonksiyonunun belirteçleri

Kronik böbrek hastalığı, KAH gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür [88]. Serum kreatinin konsantrasyonu yaş, vücut kitlesi ve bazı tedavilere bağlı olarak değişiklikler

göstermesinden dolayı kreatin klirensine (CrCl) göre daha düşük güvenilirliğe sahiptir [89]. Yükselmiş plazma sistatin C seviyeleri, yükselmiş plazma kreatinin konsantrasyonuna göre kardiyovasküler riski göstermede daha doğru bir ölçü olabilir [90].

4. Diğer biyokimyasal belirteçler

Diyabetik hastalar NSTEMI'den sonra diyabeti olmayanlara göre daha kötü uzun dönem sonuca sahiptir [91]. Rutin hematolojik değişkenlerde kötü prognozu öngörür. Anemik hastaların daha yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir. Hastaneye başvuru sırasında yüksek kan hücre sayısı, düşük trombosit sayısı da kötü prognozla ilişkilidir [92].

5. Yeni biyolojik belirteçler

AKS'de riskin erken değerlendirilmesi ve tanısının konulması amaçlı birçok yeni belirteç test edilmiştir. Vasküler inflamasyon sürecine daha spesifik belirteçler altta yatan süreci göstermede yüksek potansiyele sahiptir. Bunlardan miyeloperoksidaz, lipoprotein ilişkili Fosfolipaz A2 umut verici belirteçlerden bazılarıdır [92].

2.1.6.5. Egzersiz testi

Egzersiz testi hastalar için oldukça güvenli olmasına rağmen, hastaya rahatsızlık hissi verebilirler. Ciddi komplikasyonlar (AMI, ani kardiyak ölüm) yaklaşık 10,000 testte bir oluşur [93]. 2002 AHA/ACC kılavuzlarında egzersiz testi için kesin ve rölatif kardiyovasküler kontrendikasyonlar tanımlanmıştır [94].

Kesin kontrendikasyonlar aşağıdaki gibidir;

- Akut miyokard infarktüsü (2 gün içinde)
- Anstabil anjina
- Hemodinamik bozukluklara sebep olan kontrolsüz aritmiler
- Semptomatik ciddi valvüler stenoz
- Kontrolsüz kalp yetmezliği
- Aktif endokardit, perikardit yada akut miyokardit
- Akut aort disseksiyonu
- Akut pulmoner veya sistemik emboli
- Egzersizle artabilecek veya egzersizin kalitesini etkileyebilecek akut kardiyak dışı hastalıklar

Egzersiz testi yapılırken gelişen ST segment depresyonu miyokard iskemisini en iyi tanımlayan EKG bulgusudur. J noktasından 80 milisaniye devam eden bir veya daha fazla derivasyonda görülen ≥ 1 mm yatay veya aşağı doğru eğimli ST segment depresyonu genellikle

anormal (iskemi için pozitif) olarak yorumlanır. İskemi için yatay veya aşağı eğimli ST segment depresyonu yukarı eğimli ST segment depresyonundan daha anlamlıdır [95].

Görüntüleme gereken fakat koroner arter hastalığı semptomları ve bulguları olmayan hastalarda, altta yatan obstrüktif koroner hastalığını indirek olarak belirlemek veya dışlamak için egzersiz testi kullanılabilir [96].

Düşük riskli hastalarda başvurudan 8-12 saat, orta riskli hastalarda başvurudan 2-3 gün sonra uygulanabilir [97].

2.1.6.6. Ekokardiyografi

İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri içinde hızlı ve yaygın biçimde bulunabilirliği nedeniyle akut ortamda ekokardiyografi en önemli görüntüleme yöntemidir [98]. KAH hastalarında sol ventrikül fonksiyonu en önemli prognostik değişken olup ekokardiyografiyle kolayca ve doğru biçimde değerlendirilebilir. Deneyimli ellerde iskemi sırasında geçici segmental hipokinezi veya akinezi saptanabilir. Ayrıca, ayırıcı tanılar arasında aort diseksiyonu, akciğer embolisi, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve perikart efüzyonu da tanımlanabilir [99]. O halde acil servislerde veya göğüs ağrısı ünitelerinde rutin olarak ekokardiyografi olanağı bulunmalı ve her hastada kullanılmalıdır.

2.1.6.7. Miyokard perfüzyon sintigrafisi

İstirahat halindeki görüntüleme testleri, özellikle radyonüklid miyokard perfüzyon görüntülemesi (rMPI) ve EKO, ilk bakılan kardiyak enzimleri negatif, EKG'de tanı konulamayan, AKS düşündürülen inatçı göğüs ağrısı olan hastaların değerlendirilmesinde faydalı olabilir. rMPI göğüs ağrılı hastaların acil servis triyajında prognostik ve tanı koymada yarar sağlar [100].

2.1.6.8. Bilgisayarlı tomografi ile koroner arteriografi

Bilgisayarlı tomografi ile koroner arterlerin görüntülenmesi AKS'den şüphelenilen hastalarda girişimsel olmayan erken değerlendirme stratejisi içerisindedir, girişimsel koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon oranları artarken hastanede kalış süresini kısaltmada ve triyaj kararında yararlı olabilmektedir. Bu etkiler acil serviste akut göğüs ağrısının olağan triyaj bakımı ve 64-slice bilgisayarlı tomografi koroner arteriografiyi (BTKA) karşılaştıran düşük ve orta riskli toplam 3266 hastada yapılan dört randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde gösterilmiştir [101-105]. İki çalışmada hastalar altı ay takip edilmiş [101, 102]. İki çalışmada da bir ay takip edilmiş [103, 104]. Ölüm tespit edilmemiş.

Daha önce yapılan, dokuz gözlemsel çalışmadan oluşan düşük-orta riskli şüpheli AKS tablosuyla başvuran toplam 1559 hastanın çalışıldığı bir meta analizde 64-slice koroner BT nin 30 günlük MİKO tahminini doğruluğu araştırılmıştır [106]. Hastaların %14,8'inde pozitif BTKA (en az %50 koroner tıkanıklık) tespit edilmiştir. BTKA'nın MİKO'yu tahmin etmede sensitivitesi %93,3 spesivitesi %89,9 positif prediktif değeri %48,1 ve negatif prediktif değeri %99,3 bulunmuştur.

BTKA MİKO riskini dışlamada yüksek prediktif değere sahiptir, triyaj kararında yardımcı olabilir ve hatanede kalış süresini kısaltır. Uzun dönem mortalite ve morbidite de genel triyaj bakımı ve BTKA arasında fark tespit edilmemiştir [106].

2.1.6.9. Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi KAH'ın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından altın standart bir incelemedir. AKS'de sıklıkla var olan dinamik bileşeni dışlamak için koroner anjiyografinin koroner atardamar içine damar genişletici 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 sol ventrikül anjiyografisi uygulamasından kaçınmak için aort içine balon yerleştirdikten sonra anjiyografik inceleme önerilebilir. Yüksek riskli hastalarla ayırıcı tanının kesin olmadığı hastalarda tanısal amaçlı acil anjiyografi çekilmelidir. Semptomları devam eden veya tanısal EKG değişiklikleri yokluğunda akut trombotik tıkanmaların (örn: sirkumfleks atardamar) tanımlanması açısından anjiyografi özellikle önem taşımaktadır.

2.1.7. Risk skorları

Mevcut hastalık halinin tariflenmesi ve klinik karar verme süreci için riskin sayısal değerlendirilmesi yararlıdır. İskemi ve kanama risklerini değerlendirme amacıyla farklı sonuçlar ve zaman dilimleri için birkaç skor geliştirilmiştir. Sonuca ilişkin risk skorları kısa ve orta vadede iskemik olayları öngören birkaç risk skoru arasında en yaygın biçimde GRACE [107] ve TIMI [108] risk skorları kullanılmaktadır (Tablo 1-2). NSTEMI-AKS AHA kılavuzunda bu skorlamalara ilaveten HEART ve HEARTS3 skorları klinisyenlerin tercihinde bırakılmıştır. Klinik uygulamada basit risk skorları daha uygun ve tercih edilebilir parametrelerdir [109].

Risk skorlarında popülasyonlar, sonuçlar, zaman dilimleri, başlangıçtaki semptomların karakteristik özellikleri, hasta öyküsü, klinik veya hemodinamik belirtiler, EKG, laboratuvar ölçümleri ve tedaviler göz önüne alınarak belirlenen ön gördürücü faktörler

açısından bazı farklılıklar mevcuttur. Doğrudan karşılaştırmalara dayanan GRACE risk skoru iyi bir ayırt edici güce sahip olduğundan hem hasta kabul hem de hastaneden çıkışta riskin yüksek doğrulukta sınıflandırmasını sağlamaktadır [110]. Biyolojik belirteçlerin (örn: NT-proBNP) eklenmesi GRACE skorunun ayırt edici gücünü kuvvetlendirebildiği gibi uzun vadede riskin öngörüsünü de iyileştirebilir. TIMI risk skorunun skorlama sistemindeki yalnızca 6 değişkeni kullanarak kullanılması daha basit olmasına rağmen tanıları ayırt etmedeki doğruluk derecesi GRACE risk skoruna göre daha düşüktür. Bunun nedeni Killip sınıfı, kalp hızı ve sistolik kan basıncı gibi kilit risk faktörlerini hesaba katmamasında yatmaktadır [111].

GRACE SKORLAMASI				
KILLIP SINIFLAMASI				Puan
Sınıf 1	Kalp yetersizliği bulguları yok			0
Sınıf 2	AC'de ral veya krepatasyon veya S3 veya artmış juguler venöz dolgunluk (JVD)			20
Sınıf 3	Aşırı AC ödemi			39
Sınıf 4	Kardiyojenik çok veya hipotansiyon (SKB<90mmHg) ve periferik vazokonstriksiyon bulgusu (oligüri, siyanoz, terleme)			59
SKB (mmHg)	Puan	Kalp hızı (atım/dk)	Puan	
≤ 80	58	≤ 50	0	
80-99	53	50-69	3	
100-119	43	70-89	9	
120-139	34	90-109	15	
140-159	24	110-149	24	
160-199	10	150-199	38	
> 200	0	> 200	46	
Yaş	Puan	Kreatinin (mg/dL)	Puan	
≤ 30	0	≤ 0,4	1	
30-39	8	0,41-0,79	4	
40-49	25	0,80-1,19	7	
50-59	41	1,20-1,58	10	
60-69	58	1,59-1,98	13	
70-79	75	1,99-3,96	21	
		> 3,96	28	
Ek durum	Puan	Hastane içi mortalite		
		≤ 108 puan	Düşük risk	< % 1
Başvuruda kardiyak arrest	39	109-140 puan	Orta risk	% 1-3
		> 140 puan	Yüksek risk	> % 3
ST segment deviasyonu	28	Taburculuk sonrası 6 aylık mortalite		
		≤ 88 puan	Düşük risk	< % 3
Yükselmiş kardiyak enzimler	14	89-118 puan	Orta risk	> % 3-8
		> 118 puan	Yüksek risk	> % 8

Tablo 1. Grace skorlaması

2.1.7.1. Grace risk skoru

Kılavuzlarda en çok önerilen skor sistemi olan GRACE; Uluslararası AKS kayıt sistemidir, verilerden elde edilen GRACE risk skorlama sistemi, ilk başvuruda yani hastane içi ve hastane sonrası altı ay içerisindeki ölüm oranlarını bağımsız olarak tahmin etme olanağını sağlar [112]. Skorum 0-258 puan arasında yapılmaktadır hesaplamada; yaş, dakika kalp hızı, sistolik kan basıncı, Killip sınıflaması, EKG de ST segment değişikliği, akut kardiyak enzimlerde yükseklik ve kardiyak arrest bulgu ve değerlerine göre hesaplanır. Yüksek GRACE skorunun erken invaziv girişimde yol gösterici olduğu önerilmektedir [113].

Bu skollama sisteminde 6 aylık mortaliteyi göstermede en önemli tahmin parametresi Killip sınıflaması ve ileri yaş olarak öne çıkmaktadır. En yüksek ölüm riskine sahip hasta grubu ise kardiyak arrest ile başvuran ve ileri yaş grubu hastalar olarak tespit edilmiştir. ST segment değışikliği ve kardiyak enzim yüksekliği olan hastaların mortalite ve morbitide yüksekliği bu gruplardan sonra dikkati çekmektedir. Hastanın hastaneye kabulünde ve taburcu olma sırasında uygulanmak üzere tercih edilecek sınıflandırma olarak GRACE risk skoru önerilmektedir [107].

Taburculuktan sonraki 6. aya kadar olan dönemdeki ikinci skollama sisteminde ise yaş, dakika kalp hızı, sistolik kan basıncı, kreatinin düzeyine ek olarak, konjestif kalp yetmezliği, hastanede PKG veya CABG yapılmış olması, MI hikâyesi, ST segment çökmesi ve kardiyak enzim yüksekliği parametrelerine bakılır.

2.1.7.2. Tımı risk skoru

TIMI 11B ve ESSENCE çalışmalarının bir neticesi olan TIMI skoru değışik risk gruplarındaki tedavi etkinliğini analiz etmek için uygulanmıştır [108]. TIMI risk skollamasında değerdendirilen parametreler; 65 yaş veya üstünde olmak, KAH için en azından 3 risk faktörüne sahip olmak, (hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, sigara, aile öyküsü), önceden bilinen %50'den fazla koroner darlığa sahip olmak, son 24 saatte en azından 2 kez Angina atağı geçirmek, son bir hafta içinde aspirin kullanımı, yükselmiş kardiyak enzim seviyeleri, EKG'de ST-segment değışikliği bakılan parametrelerdir. Yüksek TIMI risk skoru (örneğin, ≥ 3) olan hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH), trombosit GP IIb / IIIa inhibitörü ve invaziv girişim tedavilerinin büyük bir yararı vardır [114].

Tımı risk skollama sistemi puanlama

TIMI risk skoruna göre, 0-2 puan düşük risk, 3-5 puan orta risk, 5-7 puan aralığı ise yüksek risk skoru olarak değerdendirilmektedir. Yüksek risk skoru hesaplanan hastalarda ölüm, yeni veya tekrarlayan MI ve revaskularizasyon gerektiren tekrarlayan iskemi insidansında artış gözlenmektedir [108].

USAP/NSTEMI için TIMI Risk Skoruması				
Durum	Skor	Toplam skor	≤ 14 günde* risk	Risk durumu
Yaş ≥ 65	1	0 veya 1	%5	Düşük
≥ 3 KAH risk faktörü • Aile öyküsü (E<55y, K<65y) • Sigara • DM • HL • HT (> 140/90 veya antihipertansif tedavi)	1	2	%8	Düşük
Ciddi koroner darlık • Bilinen ≥ %50 darlık • Mİ • Koroner anjioplasti veya bypass öyküsü	1	3	%13	Orta
Son 7 günde aspirin kullanımı	1	4	%20	Orta
Kardiyak enzim artışı • CK-MB veya Troponin	1	5	%26	Yüksek
ST segment değişikliği • ≥0,5 mm ST depresyonu	1	6-7	%41	Yüksek
Ciddi anjinal semptomlar • 24 saatte 2 veya dahas fazla	1	<i>* Ölüm, yeni veya tekrarlayan Mİ veya yeni acil revaskularizasyon ihtiyacı</i>		

Tablo 2. TIMI skoruması

2.1.8. Tedavi

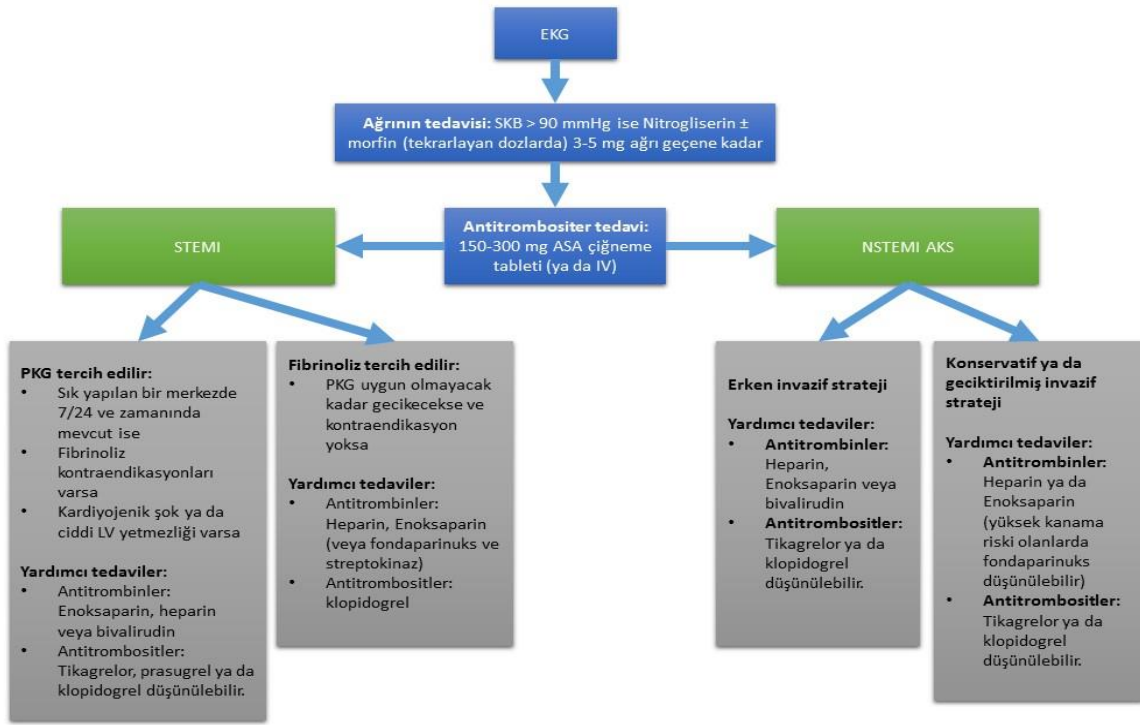
2.1.8.1. Oksijen

AKS olduğu düşünülen akut göğüs ağrısı hastalarında hipoksi, dispne veya kalp yetmezliği bulguları olmadıkça oksijen desteği önerilmez. Komplike olmayan miyokard enfarktüsünde hiperoksinin zararlı olabileceğini gösteren kanıtlar artmaktadır [115, 116].

AKS'de kardiyak arrest durumunda, hızlıca hipoksi gelişmektedir. Nörolojik sekel olmadan hayatta kalmanın en önemli belirleyicisi iskemik beyin hasarı olduğundan KPR süresince yeterli derecede oksijenasyon gereklidir. Spontan dolaşımın geri dönüşü (SDGD) sonrası hipoksi ve hiperoksiden kaçınılmalıdır [117]. Arteriyal oksijen saturasyonu güvenilir bir şekilde ölçülene kadar hastaya %100 oksijen verilmeli, sonrasında saturasyon %94-98 arasında, KOAH hastalarında %88-92 arasında tutulmalıdır [16].

2.1.8.2. Analjezi

Nitrata dirençli ağrıda tercih edilecek analjezik morfindir ve ayrıca hastayı sakinleştirici etkilerinden dolayı sedasyon kullanımı gerekliliğini azaltır. Kapasitans venlerinin dilatasyonuna yol açtığı için, pulmoner konjesyonda ek fayda sağlayabilir. İntravenöz 3-5 mg dozunda başlanır ve ağrı geçene kadar birkaç dakikada bir tekrarlanır. Letarji, hipotansiyon veya bilinen aşırı duyarlılık durumlarına dikkat edilmeli [16, 118]. Protrombotik etkilerinden dolayı non-steroid antiinflamatuvar ilaçlardan (NSAİİ) kaçınılmalıdır.



Şekil 2. Akut koroner sendromlarda tedavi algoritması

2.1.8.3. Anti iskemik ilaçlar

Anti iskemik ilaçlar ya miyokartın oksijen talebini (kalp hızını, kan basıncını, ön yükü düşürerek veya miyokartın kasılma yetisini zayıflatarak) azaltmakta ya da (koroner vazodilatasyonu tetikleyerek) miyokarta giden oksijen miktarını artırmaktadır.

Nitratlar

Sistolik kan basıncı 90 mmHg üzerindeyse ve hastada devam eden iskemik göğüs ağrısı mevcut ise gliseril trinitrat kullanılabilir. Gliseril trinitrat ayrıca akut pulmoner konjesyon tedavisinde de faydalıdır. Hipotansiyonu ($SKB \leq 90$ mmHg) olan hastalarda, özellikle de bradikardi ile bir aradaysa ve inferior infarktı olan hastalarda sağ ventrikül tutulumu şüphesi varsa kullanılmamalıdır. Kan basıncını ve kardiyak outputu daha da düşürebilir. Yakın zamanda (<48 saat) 5' fosfodiesteraz inhibitörleri kullanıldıysa nitrat kullanılmamalıdır [16, 118]

Sistolik kan basıncı izin verdiği sürece, her 5 dakikada bir 3 doza kadar 0.4 mg sublingual olarak verilir. İnatçı ağrı veya akciğer ödemi varsa intravenöz nitrogliserin 10 mcg/dk dozunda başlanıp istenilen tansiyon değerlerine ulaşılan kadar titre edilebilir.

Beta blokerler

Reperfüzyon öncesi evreyi ele alan birçok çalışmaya göre, erken dönemde beta bloker ile tedavi edilen hastalarda mortalite, reinfarktüs ve kardiyak rüptür, ventriküler fibrilasyon ve supraventriküler aritmi insidansı azalmaktadır [119]. STEMI hastalarında intravenöz beta bloker ile kardiyojenik şok riski artmaktadır. Hastane öncesi veya acil servis şartlarında rutin İV beta bloker kullanımını destekleyen kanıt mevcut değildir [120]. Hipotansiyon veya konjestif kalp yetmezliği bulguları olan hastalarda erken İV beta bloker kullanımı kontraendikedir. Kontraendikasyon yok ise, ciddi hipertansiyon veya taşiaritmi varlığı gibi özel durumlarda endike olabilir. Hasta stabilize edildikten sonra düşük dozlarda oral beta bloker başlamak uygundur.

2.1.8.4. Antitrombositer ilaçlar

Aterosklerotik plak rüptürü sonrası platelet aktivasyonu ve agregasyonu akut koroner sendromların esas patofizyolojik mekanizmasını oluşturur ve dolayısıyla ST elevasyonlu ya da elevasyonsuz AKS'de reperfüzyon ve revaskülarizasyon olsun ya da olmasın, antitrombositer tedavi temel tedavidir.

Aspirin

Geniş randomize kontrollü çalışmalarda, AKS nedeniyle hastane yatışı bulunan hastalara reperfüzyon veya revaskülarizasyondan bağımsız olarak ASA (75-325 mg) verildiğinde mortalite azalmış [47]. AKS şüphesi olan tüm hastalara, GİS kanama veya alerji durumları hariç, yükleme dozunda oral (150-300 mg enterik kaplı olmayan) veya 150 mg iv ASA verilmelidir. ASA, olay yerindeki kişiler, ilk yardım ekibi veya sevk eden ekip tarafından verilebilir.

P2y12 reseptör inhibitörleri

Klopidogrel ve prasugrel (geri dönüşümsüz inhibisyon), ve tikagrelor (geri dönüşümlü inhibisyon) trombositlerde ADP reseptör inhibisyonu yaparak ASA'nın sağladığı trombosit agregasyon inhibisyonunu daha da artırır. Klopidogrelin aksine, prasugrel ve tikagrelorun etkisi, hastaların genetik ilaç metabolizması değişimlerinden bağımsızdır. Bu yüzden prasugrel ve tikagrelor daha hızlı, güvenilir ve güçlü platelet agregasyonu inhibisyonu sağlar.

Geniş randomize bir çalışmada PKG planlanan AKS hastalarında klopidogrel ve prasugrel karşılaştırılmış. Prasugrel ile majör istenmeyen koroner olay daha az ancak kanama oranı daha fazla bulunmuş. Kanama 60 kg altında, 75 yaş üzerinde ve TİA/İnme geçirmiş

olanlarda belirgin olarak yüksek bulunmuş [121]. Bir başka çalışmada da majör istenmeyen koroner olaylar ve mortalite açısından tikagrelor, klopidogrelden daha üstün, ancak daha yüksek kanama riski ile ilişkili bulunmuş [122].

1. NSTEMI aks'de P2y12 reseptör inhibitörleri

Klopidogrel: Yüksek riskli NSTEMI AKS hastalarına heparin ve ASA'ya ek olarak verildiğinde sonuçları iyileştirir [123]. Konservatif yaklaşım için 300 mg, PKG planlananlar için 600 mg önerilir.

Prasugrel: Yüksek riskli NSTEMI AKS olup PKG planlanan hastalara (yükleme dozu 60 mg) verilebilir. Kontraendikasyonlar (TİA/İnme öyküsü) ve yüksek kanama riskli hastalarda (< 60 kg, >75 yaş) fayda-risk dengesi göz önünde bulundurulmalıdır [124].

Tikagrelor: En son ESC kılavuzlarına göre, invazif girişim planlansın veya planlanmasın, orta veya yüksek riskli tüm NSTEMI AKS hastalarına ASA'ya ek olarak tikagrelor (180 mg yükleme dozu) verilmelidir [125].

2. STEMI'de P2y12 reseptör inhibitörleri

Klopidogrel: bir meta analize göre, PKG öncesi klopidogrel verilmesi, PKG sonrası verilmesine oranla mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuş ve kanama riskinde artış gözlenmemiştir [126]. PKG planlanan STEMI hastaları için planlanan doz 600 mg'dır. Bir diğer çalışmada konservatif tedavi veya fibrinoliz planlanan, STEMI hastalarında yaş sınırı gözetilmeksizin günlük 75 mg dozda klopidogrel'in plaseboya göre ölüm oranlarını azalttığı görülmüş; ancak fibrinoliz alan STEMI hastalarında ASA ve antitrombine ek olarak, verilmesi gereken doz 75 yaşa kadar 300 mg yüklem dozu ve >75 yaş için 75 mg yüklemesiz dozdur [127].

Prasugrel: PKG planlanan STEMI hastalarında, 24 saate kadar öncesinde, PKG esnasında, hatta PKG sonrasında, ASA ve antitrombine ek olarak 60 mg yüklem dozunda verilebilir [128]. Kontraendikasyonlar (TİA/İnme öyküsü) ve kanama riski göz önünde bulundurulmalıdır. Prasugrel ile hastane öncesi tedavi ve fibrinoliz durumunda tedavi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Tikagrelor: PKG planlanan STEMI hastalarında 180 mg yüklem dozunda verilebilir. Semptom başlangıcından itibaren 6 saat içerisinde başvuran, PKG planlanan 1862 STEMI hastasında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, tikagrelorun hastane öncesinde ve kateterizasyon esnasında verilmesi karşılaştırılmış. Koroner arter akımında, ST elevasyonunun düzelmesinde ve klinik sonuçta farklılık saptanmamış. Ancak, hastane öncesi

tikagrelor verilmesi, kanama riskinde artış olmaksızın, akut stent trombozu oranında düşüş (OR 0.19, 95% GA 0.04–0.86) ile ilişkili bulunmuş [129]. Fibrinoliz ile birlikte tikagrelor kullanımına dair veri bulunmamaktadır.

Glukoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri

Gp IIb/IIIa reseptör aktivasyonu platelet agregasyonunun son ortak basamağıdır. Eptifibatid ve tirofiban Gp IIb/IIIa reseptöründe geri dönüşümlü inhibisyona yol açarken, absiksimab geri dönüşümsüz inhibisyona yol açar. Yakın zamanda yayınlanan, sekonder PKG hastalarında hastane öncesi ve hastanede tirofiban verilmesini karşılaştıran, ve kanama riskinde artış olmadan, Gp IIb/IIIa tedavisinin faydalı olduğunun görüldüğü ON-TIME-2 çalışması hariç, yeni çalışmalar bu grup ilaçların kullanımı ile sonuçların aynı veya daha kötü olduğunu göstermektedir [130, 131]. Ayrıca 722 hastanın incelendiği 7 randomize çalışmanın yakın zamanlı bir meta analizinde, absiksimabın erken verilmesinin geç verilmesine göre mortalite açısından faydalı olduğu gösterilmiştir [132]. Tüm çalışmalarda Gp IIb/IIIa ile tedavisinde daha fazla hastada kanama meydana gelmiş. STEMI ve NSTEMI hastalarında Gp IIb/IIIa inhibitörleri ile rutin tedaviyi destekleyen veri yoktur. Koroner anatomi bilinmeden Gp IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin verilmesi önerilmez. Yüksek riskli NSTEMI AKS hastalarında, hastanede eptifibatid veya tirofiban ile ön tedavi önerilirken, absiksimab sadece PKG planlanıyorsa önerilmektedir. Heparin ile birlikte kullanıldıklarında yüksek kanama riski oluşturdukları hesaba katılarak, ADP antagonistleri ile alternatif tedavi stratejileri göz önünde bulundurulmalıdır [133].

2.1.8.5. Antikoagülanlar(Antitrombinler)

NSTEMI aks'de antitrombinler

NSTEMI AKS'de majör advers kardiyak olayları azalttığından tanı konduğu andan itibaren antitrombositler ilaçlara ek olarak parenteral antikoagülasyon verilmesi önerilmektedir. Ancak hastane öncesi verilen antitrombin tedavinin hastanede verilene üstünlüğünü gösteren bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır. Enoksaparin (30 mg IV, ardından her 12 saatte bir 1 mg/kg) semptom başlangıcından itibaren ilk 24-36 saat içerisinde verildiğinde NSTEMI AKS'de mortalite, miyokard enfarktüsü ve acil revaskülarizasyon ihtiyacını UFH'ye nazaran (70-100 IU/kg IV) azaltmaktadır [134]. Enoksaparin UFH'den daha fazla minör kanamaya neden olsa da, ciddi kanama oranı değişmez. Fondaparinux (günlük 2.5 mg sc) ve bivalirudin (0.1 mg/kg iv – sonrasında 0.25 mg/kg infüzyon) UFH'den daha az kanamaya neden olur [135, 136]. Tedavi stratejisinden bağımsız olarak en iyi etki ve

güvenlik profiline sahip olduğundan Fondaparinuxs verilmesi önerilir. PKG'ye alınan hastalarda kateter trombüsü gözleendiğinden, PKG süresince ek UFH verilmesi gereklidir [135]. Fondaparinuxs yok ise enoksaparin veya UFH verilmesi önerilir. Enoksaparin ve Fondaparinuxs renal yetmezlikli hastalarda birikebileceğinden doz ayarlaması gerektirirler. İnvazif yaklaşım planlanan hastalarda, bivalirüdin ve enoksaparin UFH'ye mantıklı alternatiflerdir. UFH enoksaparin arasındaki geçişlerde kanama riski artabilir, başka bir endikasyon yoksa PKG sonrası antikoagülasyon durdurulabilir [137].

Stemi'de antitrombinler

1. Fibrinoliz ile tedavi olacak hastalarda antitrombinler

Enoksaparin-UFH: STEMI için hastane öncesinde fibrinoliz verilen hastalara UFH verilmesi uygundur.

Fibrinoliz yapılan STEMI hastalarındaki çalışmalara göre, enoksaparin ile UFH'ye göre daha iyi klinik sonuçlar elde edilmekte, ancak yaşlılar (>75 yaş) ve düşük kilolu (<60 kg) hastalarda kanama riski hafifçe artmaktadır. Bu hastalarda doz azaltılmalıdır [138, 139].

Enoksaparin dozu < 75 yaş için; başta 30 mg iv bolus, sonrasında 12 saatte bir 1 mg/kg SK (ilk SK doz iv bolustan hemen sonra verilmeli). ≥75 yaş için, ilk iv bolus dozu olmaksızın 12 saatte bir 0.75 mg/kg SK. Renal fonksiyonu bozuk olan hastalar (kreatinin klerensi < 30 ml/dl) enoksaparin günlük 1 mg/kg SK verilebilir veya UFH tedavisine geçilebilir.

Fondaparinuxs: STEMI hastalarında fibrinolyze ek olarak fondaparinuxs verilmesinin UFH'dan üstün olduğu gösterilmiştir [135].

Fondaparinuxs kreatinin düzeyi <3 mg/dl olan hastalarda fibrine özel olmayan fibrinolitiklerle (streptokinaz) birlikte verilebilir (önce 2.5 mg SK, devamında günlük 2.5 mg SK). Primer PKG planlanıyorsa, enoksaparin veya UFH tercih edilmelidir.

2. Primer pkg (ppkg) tedavisi alacak stemi hastalarında antitrombinler

STEMI için yapılan primer PKG'de enjektabl bir antikoagülan muhakkak kullanılmalıdır.

UFH: Gözlemsel bir hastane öncesi çalışmasında, 500 mg aspirin ile beraber >5000 IU UFH enjeksiyonu sayesinde ilk anjiyografide belirgin olarak daha yüksek oranda TIMI 2 ve 3 akım, ve TIMI 3 akımı sağlamıştır [140]. Ancak enfarkt genişliğinde veya 30 günlük mortalitede bir değişiklik saptanmamıştır.

Enoxaparin: STEMI için PPKG planlananlarda yapılan geniş bir randomize çalışmada, enoksaparin UFH ile karşılaştırılmış; hastaların %71'ine ambulansla enoksaparin verilmiş ve ölüm, PPKG başarısızlığı ve majör kanamadan oluşan istenmeyen genel sonlanım oranında herhangi bir fark saptanmamıştır. Ancak ölüm, rekürren AKS ve acil revaskülarizasyon gibi sekonder sonuçlarda azalma görülmüştür [141].

Bu da enoksaparin UFH'ye alternatif olarak etkili ve güvenli kılarak, hastane öncesi şartlarında da UFH'ye tercih edilebileceğini göstermiştir [142].

STEMI'de PPKG için enoksaparininden başka diğer DMAH'leri destekleyen yeterli veri mevcut değildir.

UFH'dan enoksaparine geçmek veya tam tersi kanamayı arttıracığından kaçınılmalıdır [137].

Böbrek hastalığı bulunanlarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Bivalüridin: PPKG planlanan STEMI hastalarında bivalüridinin, UFH + Gp IIB/IIIA ile karşılaştırıldığı iki geniş randomize çalışmada, kanama, kısa ve uzun dönem mortalitede azalma gösterilmiştir [143, 144]. Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya çıkmakla birlikte, tüm çalışmalarda PPKG sonrası ilk 24 saatte stent trombozu oranı bivalüridin ile daha yüksek bulunmuştur [145, 146].

Kanama riskinin daha az olması nedeniyle yine de PPKG planlanan STEMI hastalarında UFH'ye alternatif olarak göz önünde bulundurulabilir.

Fondaparinux: UFH ile karşılaştırıldığında, fondaparinux ile STEMI hastalarında benzer klinik sonlanım oranları ancak daha az kanama oranları elde edilmiş olsa da kateterlerdeki trombüs oluşumu yüzünden ek UFH tedavisi gerekmektedir [135]. Dolayısı ile, STEMI'de PPKG planlanan hastalarda fondaparinux önerilmez.

2.1.8.6. Önleyici müdahaleler

Diğer antiaritmikler

Beta blokerlerden başka, AKS sonrası profilaktik antiaritmik kullanımını destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Lidokain ile profilaksi VF insidansını azaltmakta ancak mortaliteyi arttırmaktadır [147]. AMI hastalarında rutin magnezyum tedavisi mortaliteyi azaltmamaktadır. AKS'nin ilk saatlerinde verilen disopiramid, meksiletin, verapamil veya diğer antiaritmikler mortaliteye fayda sağlamamaktadır. Bundan dolayı profilaktik antiaritmikler önerilmemektedir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ade) inhibitörleri , anjiotensin reseptör blokerleri (arb)

Erken reperfüzyon tedavisi olup olmamasından bağımsız olarak, AMI hastalarına oral ADE inhibitörleri verilmesi mortaliteyi azaltmaktadır. En çok faydayı anterior infarkt, pulmoner konjesyon veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan hastalar görmektedirler. Başvuruda sistolik kan basıncı < 100 mmHg ise veya bu ilaçlara kontraendikasyon varsa kullanılmamalıdır. Semptom başlangıcından itibaren ilk 24 saatte intravenöz ADE inhibitörü verilmesi artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bundan dolayı, erken reperfüzyon tedavisi planlansın veya planlanmasın, özellikle anterior infarktı olan, pulmoner konjesyonu olan veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan hastalara, semptom başlangıcından itibaren ilk 24 saatte oral ADE inhibitörü verilmelidir [148]. Semptom başlangıcından itibaren ilk 24 saatte intravenöz ADE inhibitörü verilmemelidir [149]. ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalara anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) verilmelidir [150].

Lipid azaltıcı tedavi

AKS'nin ilk günlerinde başlandığında, statinler majör istenmeyen kardiyak yan etki insidansını azaltmaktadır [151]. Kontraendike değilse, AKS semptom başlangıcından itibaren ilk 24 saatte statin tedavisi başlanmalıdır [152].

2.1.8.7. Koroner revaskülarizasyon

NSTEAKS için revaskülarizasyon, anjinayı ve sürmekte olan miyokard iskemisini gidermek ve MI veya ölüme ilerlemeyi önlemek amacıyla yapılır. Miyokard revaskülarizasyonu endikasyonu ve tercih edilen yaklaşım (PKG veya CABG) koroner anjiyografide saptanan lezyonların yaygınlık ve şiddetine, hastanın durumuna ve komorbiditeye bağlıdır [153]. Buna göre, girişimsel stratejiye olan gereksinim ve zamanlama, riskin akutluğuna göre üç sınıfa ayrılmalıdır:

1. Acil girişimsel strateji (< 120 dakika içinde)

Acil invaziv strateji erken evrede EKG'de gözden kaçan majör miyokardiyal nekroz (sirkumfleks arter tıkanıklığı) ya da damar tıkanıklığının hızlı ilerlemesinin riskli olduğu tahmin edilen hastalarda yapılması gerekmektedir. Bu hastalar aşağıda sınıflandırılmıştır:

- Refrakter anjina (ST segment anormalliği olmadan gelişen Mİ)
- Derin negatif T dalgaları ya da ST çökmesi (≥ 2 mm) ile ilişkili yoğun antianjinal tedaviye rağmen tekrarlayan anjina
- Hemodinamik bozukluk (şok) ya da kalp yetmezliğinin klinik bulguları;

- Hayatı tehdit eden aritmiler (ventriküler fibrilasyon ya da ventriküler taşikardi)

Bir GP IIb/IIIa inhibitörü semptomatik hastalarda kataterizasyon zamanına kadar eklenmelidir [61].

2. Erken girişimsel strateji (< 72 saat içinde)

Erken invaziv strateji ciddi komorbiditesi olmayan, perkütan koroner girişim için uygun koroner lezyonu ve klinik olaylar için yükselmiş riskli olan NSTEMI/ACS'li hastalar için endikedir. İnattçı anjinası olan veya hemodinamik yada elektriksel olarak stabil olmayan (ciddi komorbiditesi veya prosedural kontrendikasyonu olmayan) hastalarda endikedir [154].

Aşağıdaki kriterlere uyan hastalarda erken anjiyografi planlanmalıdır:

- İstirahatte veya yoğun medikal tedaviye rağmen minimal aktivitede tekrarlayan anjina veya iskemi
- Yükselmiş kardiyak biyomarkırlar (troponin T veya troponin I)
- Yeni veya muhtemelen yeni gelişmiş ST segment depresyonu
- Yeni gelişmiş veya kötüleşen mitral rejürjitasyon ya da kalp yetmezliği belirti ve bulguları
- Noninvasiv testlerde yüksek risk bulguları
- Hemodinamik kararsızlık
- Devamlı ventriküler taşikardi
- 6 ay içinde perkutan koroner girişim
- Önceki koroner arter by-pass greft (CABG)
- Yüksek risk skorlaması (TIMI, GRACE)
- Azalmış sol ventrikül fonksiyonu (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında olması)

3. Konservatif strateji

Aşağıdaki tüm ölçütleri karşılayan hastalar düşük riskli kabul edilmelidir ve erken girişimsel değerlendirme için sevk edilmemelidir:

- Göğüs ağrısında yineleme olmayanlar
- Kalp yetersizliği bulgusu olmayanlar
- İlk EKG veya ikinci EKG'de anormallik olmayanlar (6-12 saat)
- Troponinlerde artış gözlenmeyenler (gelişte ve 6-12 saat sonra) [155].

Revaskularizasyon Yöntemleri

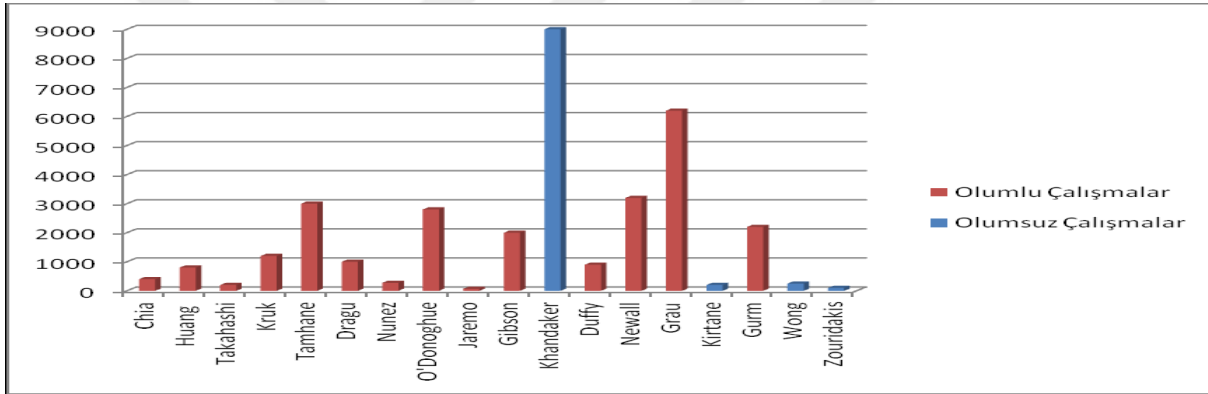
NSTEAKS'de revaskularizasyon yöntemi seçimine ilişkin öneriler elektif revaskularizasyon işlemleri için yapılan önerilere benzerdir. Tek damar hastalığı bulunan hastalarda, sorumlu lezyona stent uygulanan PKG ilk seçenektir. Çok damar hastalığı bulunan hastalarda, PKG mı yoksa CABG mi yapılacağı kararı her bir kişi için ayrı ayrı alınmalıdır. Bazı hastalarda sorumlu lezyonun önce PKG ile tedavi edilmesi ve sonra elektif CABG yapılması gibi sıralı bir yaklaşım avantajlı olabilir [153].

2.2. Koroner Kalp Hastalığı İle Lökosit Arasındaki İlişki

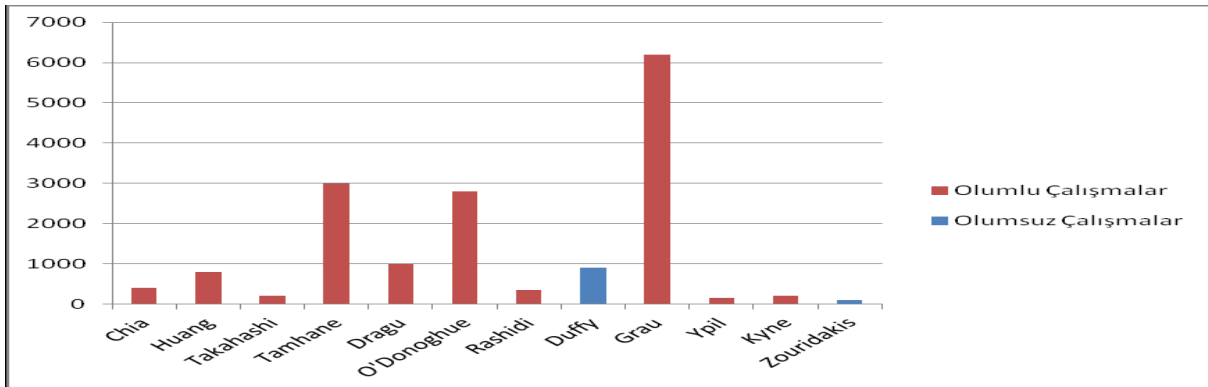
Akut koroner sendromda lökosit sayısı (White Blood Cell: WBC) genelde artar. Bu artış ya doku nekrozuna cevaptır ya da adrenal glukokortikoidlerin artmasına bağlıdır. Lökositoz genellikle göğüs ağrısını takiben iki saat içinde meydana gelir, iki-dört günde zirveye çıkar ve yedi günde normale döner. Lökosit sayısı genellikle (12.000-15.000/mm³)'dir. Genelde polimorfonükleer hücrelerde artış olur. Arteriyel inflamasyona yol açan süreçte pek çok farklı hücre tipi rol oynamaktadır. Lökositlerin bu inflamatuvar süreçte çok önemli görevleri vardır. Lökosit sayımı ve alt tipleri de KAH tanısı olan ya da olmayan hastalarda kardiyovasküler sonuçları öngördürmede bir inflamatuvar biyogösterge olarak çalışılmıştır [8].

Sistemik aterosklerozun varlığı, lökositlerin rol oynadığı düşük dereceli sistemik inflamatuvar cevapla ilişkilidir [156]. Nötrofil / lenfosit oranı sistemik inflamasyonun ucuz bir göstergesi olup, koroner girişim [14] ve koroner arter by-pass greft operasyonları [157] sonrası survey tahmini sağlar. Bu düşük dereceli ve genel sistemik inflamatuvar yanıt, nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının azalmasına bağlıdır [158]. Lenfosit sayısının azalması miyokard infarktüsünde iskemi reperfüzyon hasarına bağlanırken [159], nötrofiller yara iyileşmesinde primer yer alırlar. Hatta bu durum iskemi reperfüzyon hasarına neden olma ve lökosit platelet agregasyonu oluşturma gibi sonuçlarla patolojik bir sürece ilerleyebilir. Lenfositopeninin mekanizması marginasyon, lenfositlerin lenfatik sisteme redüstribüsyonu ve hızlanmış apoptozistir. Lenfositopeni genel immundepresyonu tetikler ve immun fonksiyonların depresyonu mortaliteyi olumsuz etkiler. AKS'de oluşan lökosit ve platelet agregasyonları alt segment damarların tıkanmasını ve infarkt sahasının genişlemesini kolaylaştırır [160].

Artan kanıtlar, aterosklerozisin başlangıcında, ilerlemesinde ve trombüle komplike akut aterosklerotik plak rüptüründe inflamasyonun katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Pek çok çalışma beyaz küre sayısının ve CRP düzeylerinin AKS’de bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Öte yandan son çalışmalar nötrofil sayısının kardiyovasküler olayların gelişmesi ve tekrarında bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermekte, laboratuvar çalışmaları ise iskemik vasküler olayların gelişmesinde nötrofillerin katkıda bulunabileceğini savunmaktadır [161-163]. Nötrofiller ve kardiyovasküler olayların araştırıldığı, 34.000’den fazla hastayı içeren 21 büyük çalışmanın sonuçlarına göre, 21 çalışmanın 17’sinde nötrofil sayısı ile mortalite ve kardiyak olaylar arasında anlamlı bir ilişki saptandığı görüldü. Yine aynı meta analizde akut koroner sendromu takiben yapılan 13 çalışmanın 10’unda nötrofil sayısı ile klinik sonuçlar arasında anlamlı sonuçlar saptandı (Şekil 3-4).



Şekil 3. Nötrofil ve mortalite arasındaki ilişki (sol sütunda hasta sayıları belirtilmiş)



Şekil 4. Nötrofiller ile klinik son noktalar arasındaki ilişki (yeni veya tekrarlayan miyokard enfarktüsü, akut koroner olay, yeni gelişen veya kötüleşen kalp yetersizliği, tekrar yatış veya inme)

Dahası, primer PCI'dan sonra 24 saat içinde gözlenen artmış nötrofil sayısı, ölüm, tekrar infarkt geçirme, kalp yetersizliği, tüm kardiyak nedenlere bağlı tekrar yatış, ventriküler aritmi ve yeni kardiyojenik şoku içeren bileşik son noktaların bir göstergesidir [162]. Ayrıca hem kısa dönem hem de uzun dönemli seçilmiş çalışmaların alt grup analizlerinde nötrofil ile kalp yetmezliği gelişmesi arasında ilişki saptanmıştır. AMI geçiren hastalarda hastaneye kabul anında saptanan artmış nötrofil sayısı özellikle erken gelişen kalp yetmezliği ile ilişkili iken [164], periferel monositozis daha çok sol ventriküler disfonksiyonu ve artmış sol ventriküler anevrizması ile ilişkilidir [165].

2.2.1. Nötrofil/lenfosit oranı(NLR)

Son zamanlarda hem inflamasyondaki akut durumu gösteren nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir gösterge kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfosit oranı ile elde edilen bu gösterge çalışmalarda diğer inflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış, inflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir [166]. Bu oran, SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) ve APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) gibi sepsis skorlarıyla beraber değerlendirildiğinde hastalık şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuştur [167-170].

NLR'nin koroner arterlerdeki aterosklerozun ilerleyişi ile ilişkili olduğu ve akut miyokart enfarktüsünde hastane içi istenmeyen olayların ve primer perkütan girişim sonrası başarısız reperfüzyonun CRP ile birlikte bağımsız birer öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir [171, 172]. ST yükselmeli miyokart enfarktüslü hastaların 4 yıl süre ile izlenmesinde de NLR'nin uzun dönemde istenmeyen kardiyovasküler olay riskinde %23'lük bir artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir [173]. Bağımsız bir öngördürücü olarak artmış NLR bu iki BKH alt tipinin öngördürücü riskini tek bir risk faktörü altında birleştirmektedir.

2.3. Koroner Kalp Hastalığı İle Trombosit Arasındaki İlişki

2.3.1. Trombositler

Trombositler, 0,5 µm kalınlıkları ve 2-5 µm çapları ile dolaşımdaki kan hücrelerinin en küçüğüdür. Normal hemostazda anahtar rolleri vardır, ancak aterotrombotik hastalık gelişimine de önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Bunların dışında trombositlerin inflamasyonda, aterosklerozda, metastazda, tümör büyümesinde ve anjiogenezde de nispeten

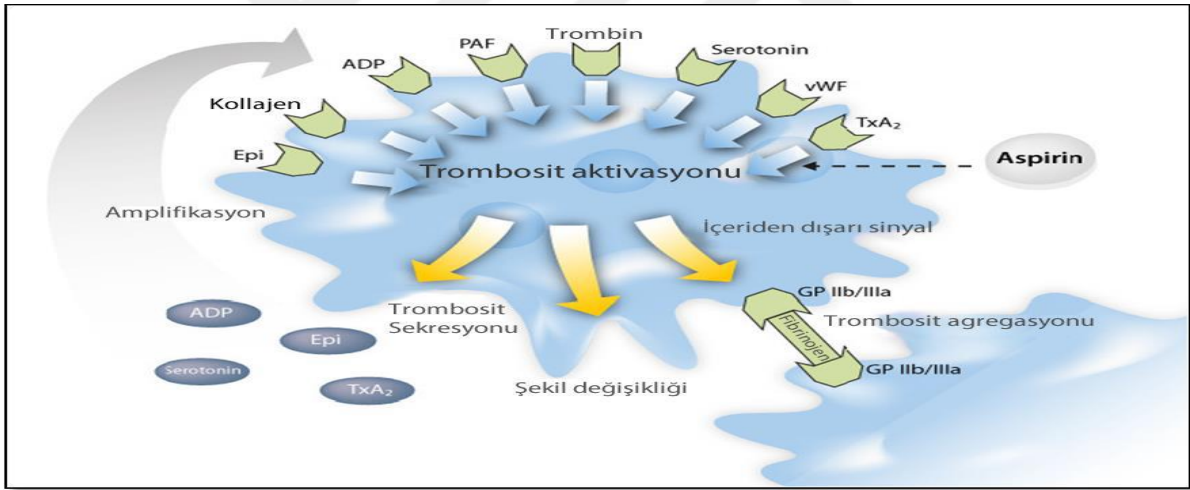
daha az bilinen rolleri olduğu giderek daha fazla anlaşılmaya başlamıştır. Trombositlerin kan konsantrasyonları normalde $150-350 \times 10^9/L$ civarındadır ve bu sayılar homeostazı sağlamak için gerekli miktarın çok ötesindedir. ITP'li hastalarda yapılan bir çalışmada spontan majör kanamaların trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ 'nin altına inene kadar görülmediği bildirilmiştir [174]. Kan akımı dolaşımdaki trombositleri damar duvarına doğru iter ve vasküler hasarı hızlıca tespit edip yanıt verebilmeleri için optimal pozisyon olan endotelin luminal yüzeyine yakın yerleşmelerini sağlar. Trombositlerin birçok eşsiz özelliklerinden birisi de istirahat hallerindeki diskoid formlarından aktif formlarındaki şekillerine değişebilme yetenekleridir. Trombositin plazma membranı glikokaliks denen kalın bir dış katmana sahiptir, ancak glikokaliksin üzerinde yer aldığı lipit katmanı tipik bir membrandır. Burada önemli olan yapılar membrana gömülü olarak bulunan ve depo granül membranlarında yer alan bazı glikoprotein reseptörleridir ve bunlar yüzeyde sadece aktivasyon sonrasında eksprese edilirler. Bu reseptörler trombositlerin hemostatik ve trombotik potansiyelleri için son derece önemlidirler. Trombositler çekirdeksiz oldukları için genellikle membranların ve sekretuar proteinlerin de novo sentezleri için kısıtlı bir biyosentetik kapasiteye sahiptirler.

2.3.2.Koroner tromboz

Trombositler uygunsuz şekilde aktive olduklarında stent trombozu [175] ve akut koroner sendromu da (AKS) içeren aterotrombotik bozuklukların gelişimine önemli katkılarda bulunmaktadır ve klinik belirtiler arasında anstabil angina, NSTEMI, STEMI ve ani kardiyak ölüm yer alır. Koroner trombozun AKS'da merkezi rolü anjiyografik olarak ve optik koherans tomografi ile arteriyel trombusun olay bölgesinde gösterilmesi ile [176, 177] ve otopsi çalışmaları ile [31, 178] gösterilmiştir. Tromboz genellikle inflamatuvar hücrelerin yüksek konsantrasyonda, düz kas hücrelerinin düşük yoğunlukta ve büyük bir lipit çekirdeğin ince bir fibröz kapsül ile çevrili olduğu hassas plak alanlarında gelişmektedir [30].

AKS patofizyolojisinde anahtar olaylardan biri trombositlerin birleşip aktive olmalarını sağlayan kollajen, Von Willebrand faktör ve diğer subendotelyal ajanların açığa çıkmasına neden olan plak rüptürü veya erozyonudur. Bu ve diğer trombosit aktive eden yolakların kantitatif katkıları kısmen kan akımı tarafından oluşturulan fiziksel gerim kuvvetinin miktarı ile ilişkili olduğu gibi, bu gerim kuvvetinin kendisi de trombositleri aktive edebilmektedir [179]. Aktivasyon sırasında trombositler normal disk şekillerinden, adezyon ve agregasyonu kolaylaştıran uzun dendritik çıkıntıların görüldüğü kompakt küre şekline

dönerler [174]. Ayrıca bunlardan tromboksan (Tx)A₂, epinefrin, serotonin ve ADP salınır. Trombosit aktivasyonu sırasındaki kalsiyum translokasyonu kilit bir rol oynamaktadır ve dense granüllerden ADP salınımını artırdığı gibi P2Y₁ ve P2Y₁₂ ADP reseptörlerinin uyarılması ile oluşan otokrin ve parakrin stimülasyon trombosit aktivasyonunu artırmaktadır [180]. Kalsiyum translokasyonu aynı zamanda araşidonik asit (AA) metabolizmasını tetikleyen fosfolipaz A₂ aktivasyonunu da indükler ve neticede bir vazokonstriktör ve trombosit agonisti olan TXA₂ üretimi gerçekleşir. Ayrıca agonistin tipinden bağımsız olarak kalsiyum sinyal iletimini de promote eder ve genellikle trombosit agregasyonunun ortak son yolu olarak da nitelendirilen GP IIb/IIIa reseptörlerinin avidite ve affinitesinde modulator bir değişikliğe neden olur [181]. Bu reseptör trombüs büyümesi için gerekli trombosit-trombosit etkileşimlerinin kurulmasını sağlamaktadır. Trombosit agonistleri tarafından indüklenen yapısal değişim GP IIb/IIIa reseptörleri için bağlanma bölgeleri bulunan ve trombositlerin damar duvarı veya birbirlerine tutunmalarını sağlayan Von Willebrand faktör ve fibrinojenin her ikisi için de reseptör afinitesini artırır (Şekil 5).



Şekil 5. Trombosit aktivasyon ve agregasyonu

Trombosit yüzeylerindeki en az 50,000 GP IIb/IIIa reseptörü ile üç boyutlu ve fibrin tarafından stabilize edilmiş olan koagülasyon kaskadının son ürünü bir hemostatik tıkaça dönüşürler. Aterosklerotik plaklarda trombositten zengin trombüs gelişimi daha sonra disfonksiyonel endotel hücrelerinden prostasiklin ve nitrik oksit gibi trombosit antagonistlerinin üretilmemesi nedeniyle daha da ilerler [182].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Metodu

Çalışma ile ilgili protokol hazırlandıktan sonra, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar No: 5.65– Tarih:18.10.2016).

Bu çalışma tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olarak tasarlandı. 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisine göğüs ağrısı veya AKS düşündürecek şikayetler ile başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan, AHA 2014 NSTEMI-AKS yönetim kılavuzuna göre; NSTEMI tanısı almış 163 hasta vaka grubu ve AKS dışlanarak non-kardiyak göğüs ağrısı tanısı almış 165 hasta kontrol grubu olmak üzere, toplam 328 hasta çalışmaya dahil edildi. Vaka grubu EKG'lerinde ST elevasyonu olmayan (normal olabilir, ST depresyonu görülebilir, T dalga değişiklikleri görülebilir), başvuru sırasındaki troponinleri negatif olup 3 ila 6 saat aralıklarla yapılan troponin takiplerinde troponin değeri yükselerek NSTEMI tanısı konulan hastalardan oluştu. Kontrol grubu ise miyokardiyal iskeminin objektif kanıtı olmaksızın (noniskemik ilk EKG ve normal Troponin) AKS benzeri semptomları olan, takipleri sırasında AKS dışlanarak non-kardiyak göğüs ağrısı tanısı ile acil servisten taburcu edilen hastalardan oluştu. STEMI ve UAP tanılı hastalar çalışma dışında tutuldu.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2015 AKS ve AHA 2014 NSTEMI-AKS yönetim kılavuzuna göre:

- Tipik semptomlarla birlikte, beklenen EKG değişiklikler, kardiyak biyobelirteçlerde beklenen bir yükselme ve/veya düşmenin olması veya görüntüleme yöntemleriyle yeni, canlı miyokard doku kaybının gösterilmesi veya yeni bölgesel duvar hareket anormalliğinin saptanması MI olarak tanımlandı.
- Birbirini takip eden en az iki ekstremite derivasyonunda ≥ 0.1 mV veya birbirini takip eden en az iki prekordiyal derivasyonda ≥ 0.2 mV ST elevasyonu ve troponin değerinde yükseklik saptanması STEMI olarak tanımlandı.
- Tipik semptomlarla birlikte EKG de ST elevasyonu olmaması (normal olabilir, ST depresyonu görülebilir, T dalga değişiklikleri görülebilir) ve artmış troponin değeri NSTEMI olarak tanımlandı.

- Tipik semptomlarla birlikte EKG de ST elevasyonu olmaması (normal olabilir, ST depresyonu görülebilir, T dalga değişiklikleri görülebilir) ve normal troponin değerleri UAP olarak tanımlandı.

Hastaların temel karakteristik özellikleri (yaş, cinsiyet), KAH için risk faktörleri (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara öyküsü, aile öyküsü) kaydedildi.

- Daha önce tanı almış hipertansiyon öyküsü ve antihipertansif ilaç kullanım öyküsü ya da 140/90 mmhg üstünde tansiyon ölçümü hipertansiyon olarak tanımlandı.
- Daha önce diyabet tanısı almış ve antidiyabetik ilaç kullanım öyküsü olan ya da açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl veya en az bir ölçüm değeri ≥ 200 mg/dl olan hastalar diyabetik olarak tanımlandı.
- Hiperlipidemi, başvuru sırasında herhangi bir lipid düşürücü ilaç kullanım öyküsü olmak olarak tanımlandı.
- KAH için aile öyküsü, birinci derece erkek akrabalarında <45 yaş, birinci derece kadın akrabalarında <55 yaş KAH tanısı (MI, ani kardiyak ölüm, kararlı anjina pectoris) olarak tanımlandı.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan başvuru esnasında rutin olarak alınan kan örneklerindeki lökosit sayısı, trombosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranlarına ait veriler toplandı. Lökosit sayısı, trombosit sayısı ve nötrofil lenfosit oranının her iki grup arasında anlamlılığı kıyaslanarak 3 ila 6 saat aralıklarla yapılan troponin takiplerinde troponin yükselmesini tahmin etmedeki rolü araştırıldı.

3.2. Vaka Grubu Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üzeri göğüs ağrısı veya AKS eşdeğer semptomlar ile başvuran NSTEMI tanısı almış hastalar.

3.3. Vaka Grubu Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- STEMI tespit edilen hastalar
- UAP tespit edilen hastalar
- Klinik aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Klinik aktif malignensi tanısı olan hastalar
- Hematolojik, Romatolojik hastalığı olanlar

- İleri dönem böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar
- Başvurudan önceki 30 gün içerisinde hemodinamik instabilite yaratan aritmi, kalp yetmezliği, AMI nedeniyle yatış ve perkütan girişim öyküsü olan hastalar
- Son bir ayda pulmoner tromboemboli, serebrovasküler olay, derin ven trombozu, periferik arter hastalığı , veya geçici iskemik atak geçiren olgular

3.4. Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri

Göğüs ağrısı veya AKS eşdeğer semptomlar ile acil servise başvuran, AHA 2014 NSTEMI-AKS yönetim kılavuzuna göre AKS açısından takip edilip hastaneye başvuru ve takip sırasında çekilen ekg'lerinde iskemik değişiklik olmayan, başvuru anında ve semptomların başlangıcından 3-6 saat sonrasında kardiyak troponin takiplerinde pozitiflik saptanmayan, AKS dışlanarak non-kardiyak göğüs ağrısı tanısı alan hastalar dahil edildi.

3.5. Laboratuvar Değerlendirilmesi

Değerlendirmeye alınacak tüm verilere, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi hasta dosyalarından ve hastane bilgi kayıt sisteminden ulaşıldı. Değerlendirmeye alınan rutin laboratuvar tetkikleri (glukoz, kreatin (cr), AST, ALT, laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), kalp tipi kreatin kinaz (CK-MB), crp, beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin (Hb), trombosit sayısı, nötrofil ve lenfosit sayıları) ve troponin I değeri başvuru esnasında rutin olarak alınan venöz kan örneklerinden elde edildi. Kontrol troponin değeri olarak 3 ila 6 saat sonraki troponin değeri alındı. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) ayrı ayrı hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Etki düzeyi ROC eğrisi ile ölçüldü. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 211 (%64,3) erkek ve 117 (%35,7) kadın olmak üzere toplam 328 hasta alındı.

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	36 - 90	62	62,8 ± 10,4
Cinsiyet			
Kadın			117 35,7%
Erkek			211 64,3%
Diyabet			170 51,8%
Hiperlipidemi			144 43,9%
HT			247 75,3%
KAH			152 46,3%
Sigara Kullanımı			157 47,9%
Aile Öyküsü			119 36,3%
Lökosit (Wbc)	3,8 - 16,7	8,3	9,0 ± 2,6
Nötrofil	2,2 - 12,3	5,0	5,5 ± 2,2
Lenfosit	0,3 - 5,7	2,4	2,5 ± 1,0
N/L Oranı	0,6 - 18,0	2,1	2,9 ± 2,7
Hemoglobin	9,1 - 18,3	13,9	13,7 ± 1,7
Trombosit	94,0 - 509,0	235,5	242,3 ± 64,5
Glukoz	66,0 - 517,0	124,0	160,0 ± 86,6
Kreatinin	0,4 - 9,0	0,8	0,9 ± 0,9
AST	8,0 - 78,0	22,0	24,3 ± 9,2
ALT	4,0 - 98,0	19,0	22,9 ± 13,6
LDH	117,0 - 596,0	203,5	217,5 ± 65,7
Ck	10,0 - 1202,0	99,0	126,0 ± 109,6
Ck - Mb	8,0 - 119,0	19,0	22,6 ± 12,1
Crp	0,0 - 21,1	0,3	0,7 ± 1,4
Troponin	0,0 - 7,4	0,0	0,2 ± 0,6
Kontrol Troponin	0,0 - 9,1	0,1	0,6 ± 1,2

Tablo 3. Tüm verilerin genel tanımlayıcı istatistikleri

Kısaltmalar: Ort.:ortalama; s.s.: standart sapma ; med:medyan ; min: minimum ; mak: maksimum HT: Hipertansiyon KAH: Koroner arter hastalığı; New/Lym: Nötrofil/Lenfosit; WBC: White blood cell; Plt: Platelet; AST: Aspartat Aminotransaminaz; ALT: Alanin Aminotransferaz; LDH:Laktat Dehidrojenaz; CK: Kreatinin Kinaz; Trop I: Troponin I; CK-MB: Kalp Tipi Kreatin Kinaz; CRP: C-reaktif protein

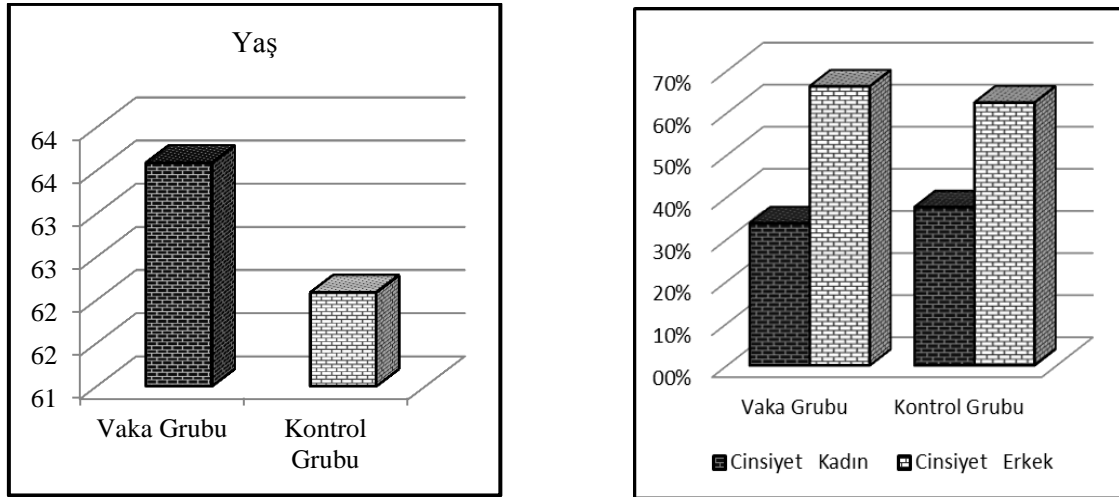
Hastaların **demografik** verilerinde Diyabet(+) 170 (%51,8), Hiperlipidemi(+) 144 (%43,9), Hipertansiyon(+) 247 (%75,3), Koroner arter hastalığı öyküsü(+) 152 (%46,3), Sigara kullanımı(+) 157 (%47,9), Aile öyküsü(+) 119 (%36,3) ve **labaratuvar tetkiklerinde** Lökosit(Wbc) 9.0 ± 2.6 , Nötrofil 5.5 ± 2.2 , Lenfosit 2.5 ± 1.0 , N/L oranı 2.9 ± 2.7 , Hemoglobin 13.7 ± 1.7 , Trombosit 242.3 ± 64.5 , Glukoz 160.0 ± 86.6 , Kreatinin 0.9 ± 0.9 , Ast 24.3 ± 9.2 , Alt 22.9 ± 13.6 , LDH 217.5 ± 65.7 , CK 126.0 ± 109.6 , CK-MB 22.6 ± 12.1 , Troponin 0.2 ± 0.6 , Kontrol Troponin 0.6 ± 1.2 , Crp 0.7 ± 1.4 olarak tespit edildi. Bu parametrelerin minimum ve maksimum değerleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 3).

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		63.6 ± 11.4	63.0	62.1 ± 9.3	61.0	0.191 ^t
Cinsiyet	Kadın	55	33.7%	62	37.6%	0.469 ^{x²}
	Erkek	108	66.3%	103	62.4%	

^tt test / ^{x²}Ki-kare test

Tablo 4. Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı

Kısaltmalar: Ort.:ortalama; s.s.: standart sapma; med:medyan



Şekil 6. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet karşılaştırılması

Yaş ortalaması: Vaka grubu ortalama 63.6 ± 11.4 yıl, en küçük 36 en yüksek 83 , Kontrol grubunda ise ortalama 62.1 ± 9.3 en küçük 40 en yüksek 90 olarak saptandı. Vaka ve kontrol grubunda hastaların yaşı anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$).

Cinsiyet dağılımı: Vaka grubunda 55 (%33,7) kadın ve 108 (%66,3) erkek hasta, Kontrol grubunda ise 62 (%37,6) kadın ve 103 (%62,4) erkek hasta tespit edildi. Vaka ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 4) (Şekil 6).

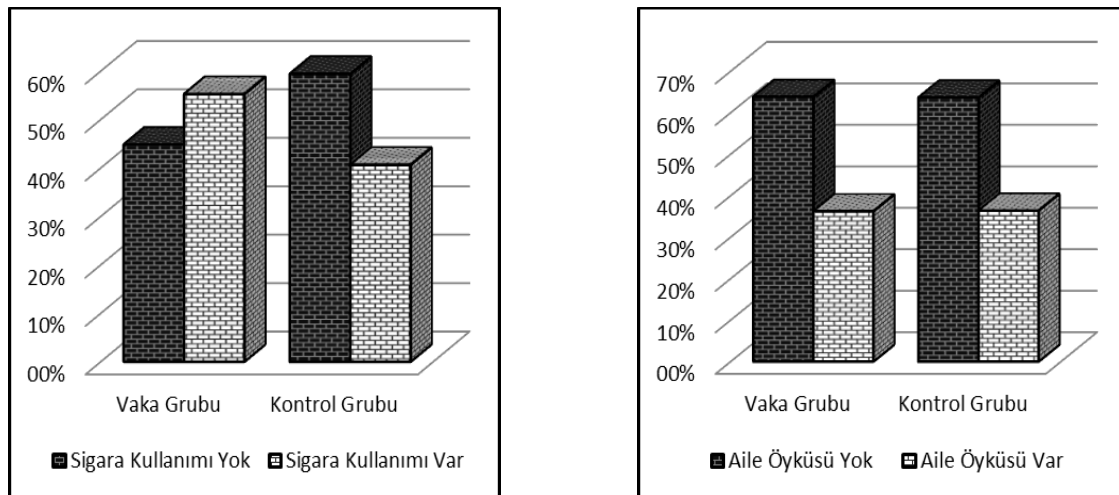
		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Sigara Kullanımı	Yok	73	44.8%	98	59.4%	0.009 χ^2
	Var	90	55.2%	67	40.6%	
Aile Öyküsü	Yok	104	63.8%	105	63.6%	0.975 χ^2
	Var	59	36.2%	60	36.4%	

χ^2 Ki-kare test

Tablo 5. Gruplar arasında sigara kullanımı ve aile öyküsünün karşılaştırılması

Sigara kullanım oranı: Vaka grubunda sigara kullanmayan kişi sayısı 73 (%44,8), kullanan kişi sayısı 90 (%55,2), Kontrol grubunda ise sigara kullanmayan kişi sayısı 98 (%59,4), kullanan kişi sayısı 67 (%40,6) olarak saptandı. Vaka grubunda Sigara kullanım oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.009$).

Aile öyküsü dağılımı: Vaka grubunda aile öyküsü pozitif olan kişi sayısı 59 (%36,2), negatif olan kişi sayısı 104 (%63,8), Kontrol grubunda ise aile öyküsü pozitif olan kişi sayısı 60 (%36,4), negatif olan kişi sayısı 105 (%63,6) olarak saptandı. Vaka ve kontrol grubunda aile öyküsü oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 5) (Şekil 7).



Şekil 7. Gruplar arasında sigara kullanımı ve aile öyküsünün karşılaştırılması

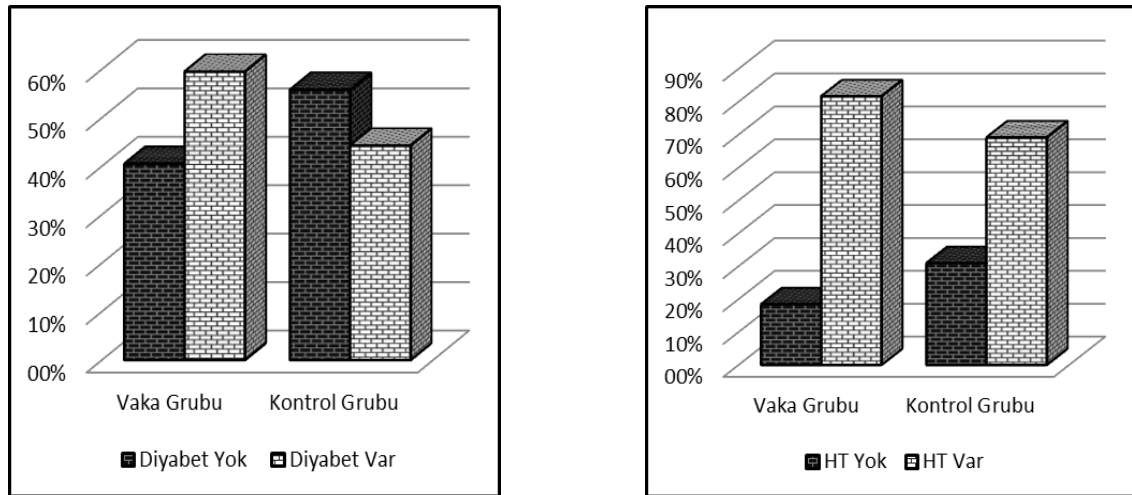
		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Diyabet	Yok	66	40.5%	92	55.8%	0.006 ^{x²}
	Var	97	59.5%	73	44.2%	
Hiperlipidemi	Yok	80	49.1%	104	63.0%	0.011 ^{x²}
	Var	83	50.9%	61	37.0%	
HT	Yok	30	18.4%	51	30.9%	0.009 ^{x²}
	Var	133	81.6%	114	69.1%	
KAH	Yok	88	54.0%	88	53.3%	0.905 ^{x²}
	Var	75	46.0%	77	46.7%	

^{x²} Ki-kare test

Tablo 6. Gruplar arasında kronik hastalıkların karşılaştırılması

Diyabet dağılımı açısından: Vaka grubunda Diyabet öyküsü olan kişi sayısı 97 (%59,5), olmayan kişi sayısı 66 (%40,5), Kontrol grubunda ise Diyabet öyküsü olan kişi sayısı 73 (%44,2), olmayan kişi sayısı 92 (%55,8) olarak saptandı. Vaka grubunda Diyabet oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.006).

Hipertansiyon dağılımı açısından: Vaka grubunda Hipertansiyon öyküsü olan kişi sayısı 133 (%81,6), olmayan kişi sayısı 30 (%18,4), Kontrol grubunda ise Hipertansiyon öyküsü olan kişi sayısı 114 (%69,1), olmayan kişi sayısı 51 (%30,9) olarak saptandı. Vaka grubunda Hipertansiyon oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.009) (Tablo 6) (Şekil 8).

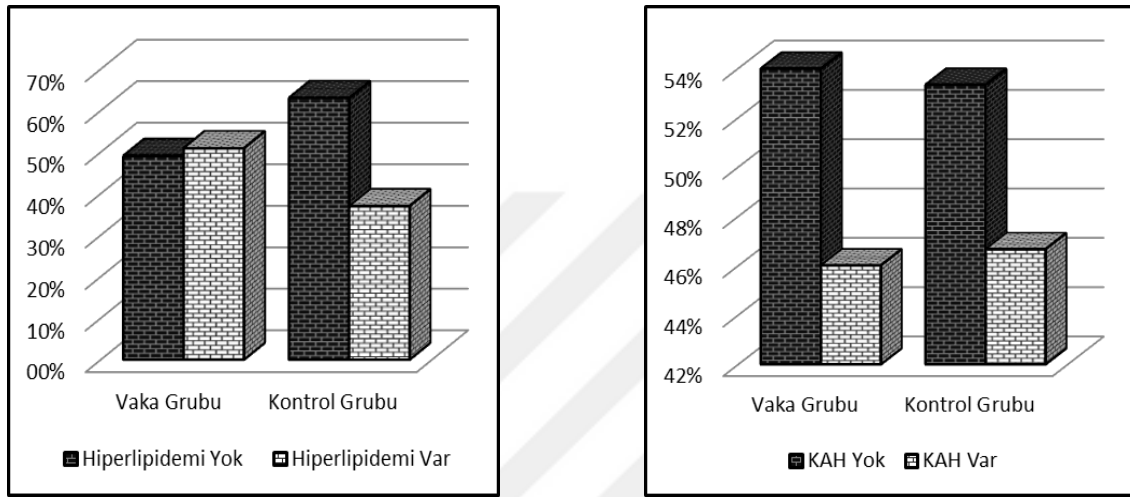


Şekil 8. Gruplar arasında kronik hastalıkların karşılaştırılması-1

Hiperlipidemi dağılımı açısından: Vaka grubunda Hiperlipidemi öyküsü olan kişi sayısı 83 (%50.9), olmayan kişi sayısı 80 (%49.1), Kontrol grubunda ise Hiperlipidemi

öyküsü olan kişi sayısı 61 (%37), olmayan kişi sayısı 104 (%63) olarak saptandı. Vaka grubunda Hiperlipidemi oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.011$).

KAH öyküsü dağılımı: Vaka grubunda KAH öyküsü olan kişi sayısı 75 (%46), olmayan kişi sayısı 88 (%54), Kontrol grubunda ise KAH öyküsü olan kişi sayısı 77 (%46.7), olmayan kişi sayısı 88 (%53.3) olarak saptandı. Vaka ve kontrol grubunda KAH oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 6) (Şekil 9).



Şekil 9. Gruplar arasında kronik hastalıkların karşılaştırılması-2

	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Lökosit (Wbc)	10,0 ± 2,8	10,1	7,9 ± 1,9	7,7	<0,001 ^m
Nötrofil	6,3 ± 2,5	5,5	4,7 ± 1,4	4,5	<0,001 ^m
Lenfosit	2,1 ± 0,9	2,2	2,8 ± 0,9	2,6	<0,001 ^m
N/L Oranı	3,9 ± 3,4	2,9	1,8 ± 0,6	1,7	<0,001 ^m
Hemoglobin	13,8 ± 1,8	14,0	13,6 ± 1,6	13,9	0,472 ^m
Trombosit	223,6 ± 63,5	213,0	260,7 ± 60,2	259,0	<0,001 ^m
Glukoz	176,8 ± 91,2	136,0	143,4 ± 78,6	112,0	<0,001 ^m
Kreatinin	0,9 ± 0,2	0,8	1,0 ± 1,3	0,8	0,185 ^m
AST	24,4 ± 9,3	22,0	24,2 ± 9,2	22,0	0,709 ^m
ALT	23,0 ± 14,5	19,0	22,9 ± 12,7	19,0	0,335 ^m
LDH	224,6 ± 75,3	206,0	210,5 ± 53,9	203,0	0,172 ^m
Ck	122,0 ± 74,6	101,0	130,0 ± 135,8	97,0	0,589 ^m
Ck - Mb	23,8 ± 12,4	20,0	21,5 ± 11,8	19,0	0,106 ^m
CRP	0,9 ± 1,8	0,4	0,5 ± 0,7	0,3	0,007 ^m

^m Mann-whitney u test

Tablo 7. Grupların rutin biyokimyasal değerleri ve n/l oranının karşılaştırılması

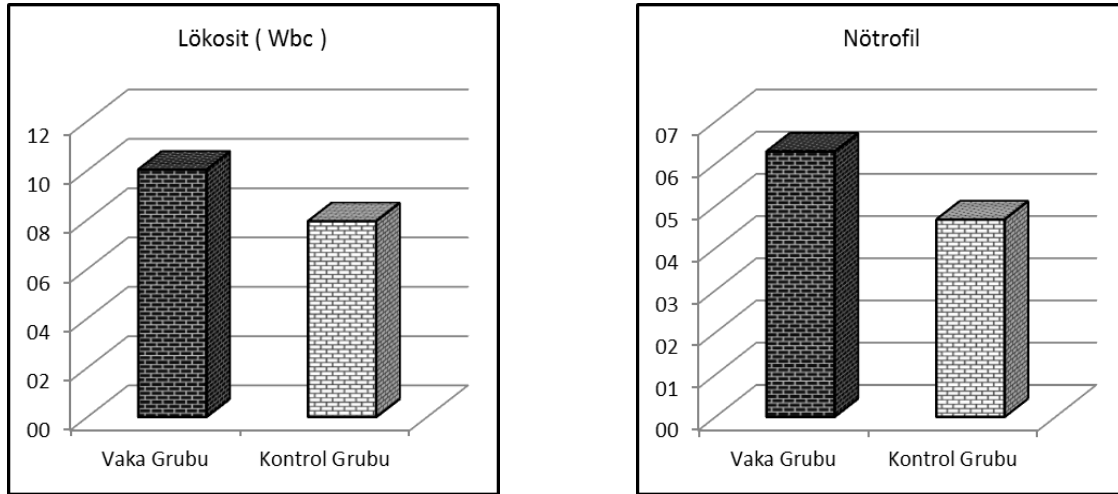
Kısaltmalar: Ort.:ortalama; s.s.: standart sapma ; med:medyan; Neu/Lym: Nötrofil/Lenfosit; WBC: White blood cell; Plt: Platelet; AST: Aspartat Aminotransaminaz; ALT: Alanin

Aminotransferaz; LDH:Laktat Dehidrojenaz; CK: Kreatinin Kinaz; Trop I: Troponin I; CK-MB: Kalp Tipi Kreatin Kinaz; CRP: C-reaktif protein

Çalışmada bakılan parametrelerde: Hemogloblin vaka grubunda 13.8 ± 1.8 kontrol grubunda 13.6 ± 1.6 , Kreatinin vaka grubunda 0.9 ± 0.2 kontrol grubunda 1.0 ± 1.3 , AST vaka grubunda 24.4 ± 9.3 kontrol grubunda 24.2 ± 9.2 , ALT vaka grubunda 23 ± 14.5 kontrol grubunda 22.9 ± 12.7 , LDH vaka grubunda 224.6 ± 75.3 kontrol grubunda 210.5 ± 53.9 , CK vaka grubunda 122 ± 74.6 kontrol grubunda 130 ± 135.8 , Ck-Mb vaka grubunda 23.8 ± 12.4 kontrol grubunda 21.5 ± 11.8 ölçüldü. Gruplar arasında hemogloblin değeri, Kreatin değeri, AST değeri, ALT değeri, LDH değeri, CK değeri ve Ck-MB değeri anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Lökosit değeri ortalaması: Lökosit değeri vaka grubunda 10 ± 2.8 kontrol grubunda 7.9 ± 1.9 ölçüldü. Vaka grubunda Lökosit değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$).

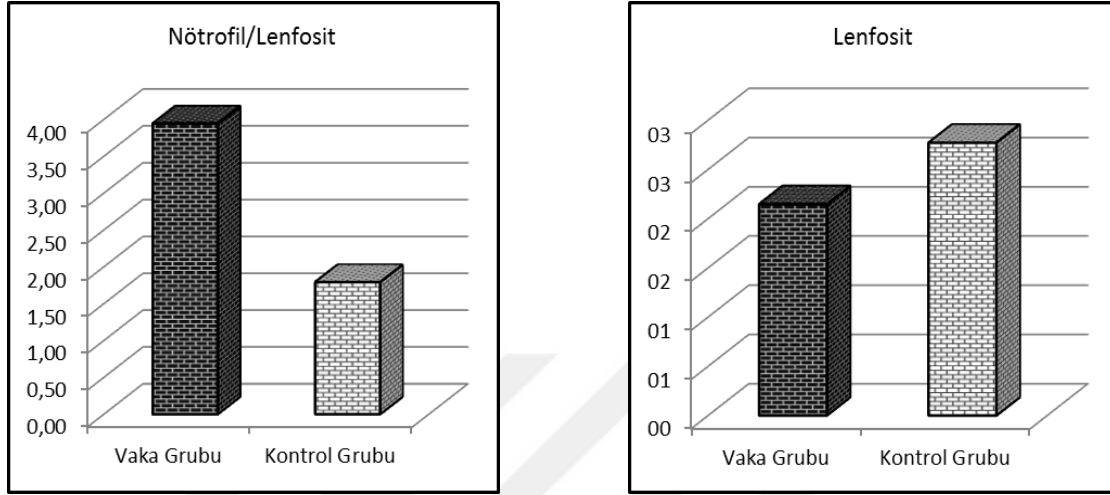
Nötrofil değeri ortalaması: Nötrofil değeri vaka grubunda 6.3 ± 2.5 kontrol grubunda 4.7 ± 1.4 ölçüldü. Vaka grubunda Nötrofil değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 7) (Şekil 10).



Şekil 10. Gruplar arasında lökosit ve nötrofil sayısının karşılaştırılması

Nötrofil/lenfosit oranı ortalaması: Nötrofil/lenfosit oranı vaka grubunda 3.9 ± 3.4 kontrol grubunda 1.8 ± 0.6 ölçüldü. Vaka grubunda Nötrofil/lenfosit oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$).

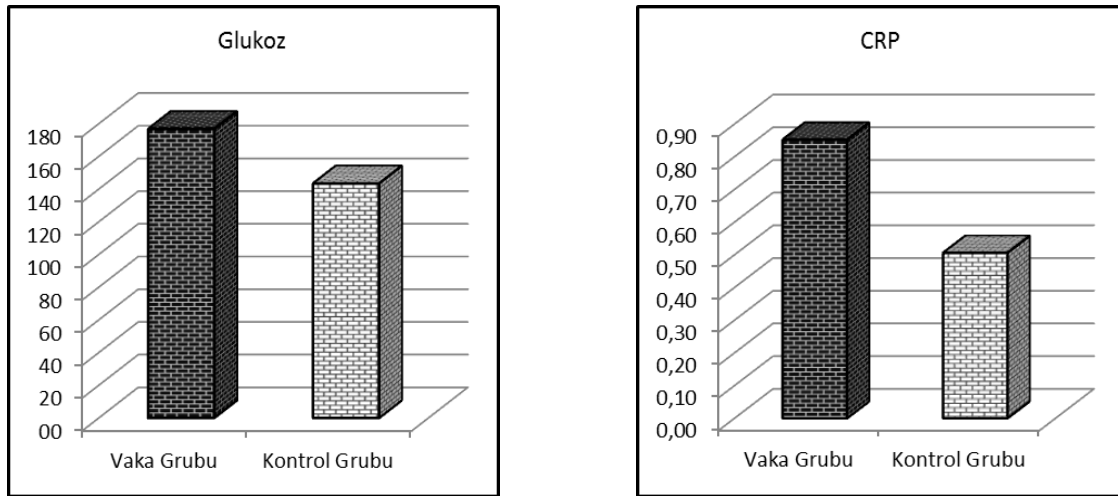
Lenfosit değeri ortalaması: Lenfosit değeri vaka grubunda 2.1 ± 0.9 kontrol grubunda 2.8 ± 0.9 ölçüldü. Vaka grubunda Lenfosit değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$) (Tablo 7) (Şekil 11).



Şekil 11. Gruplar arasında nötrofil/lenfosit oranı ve lenfosit sayısının karşılaştırılması

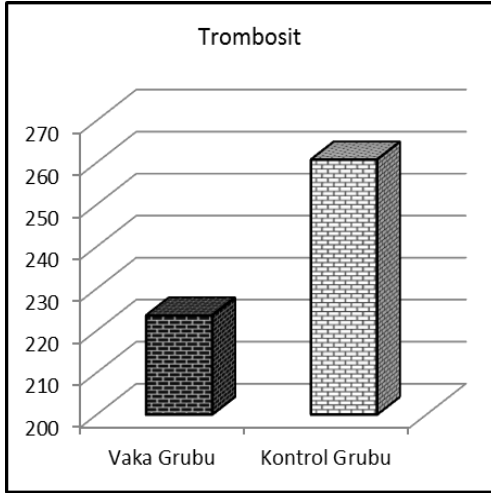
Glukoz değeri ortalaması: Glukoz değeri vaka grubunda 176.8 ± 91.2 kontrol grubunda 143.4 ± 78.6 ölçüldü. Vaka grubunda glukoz değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$).

Crp değeri ortalaması: Crp değeri vaka grubunda 0.9 ± 1.8 kontrol grubunda 0.5 ± 0.7 ölçüldü. Vaka grubunda Crp değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.007$) (Tablo 7) (Şekil 12).



Şekil 12. Gruplar arasında glukoz ve crp değerinin karşılaştırılması

Trombosit değeri ortalaması: Trombosit değeri vaka grubunda 223.6 ± 63.5 kontrol grubunda 260.7 ± 60.2 ölçüldü. Vaka grubunda Trombosit değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$) (Tablo 7) (Şekil 13).



Şekil 13. Gruplar arasında trombosit sayısının karşılaştırılması

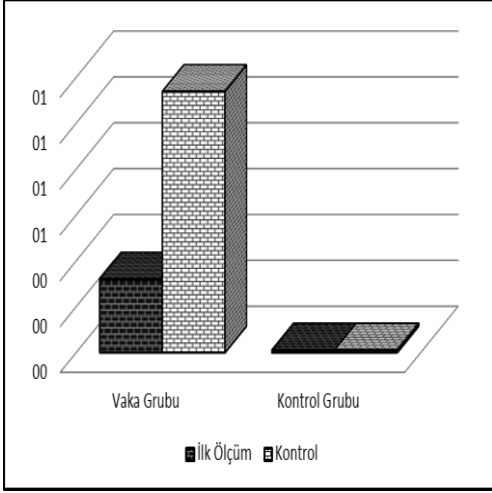
	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Troponin					
İlk Ölçüm	0,3 ± 0,8	0,1	0,01 ± 0,01	0,01	<0,001 ^m
Kontrol	1,1 ± 1,5	0,5	0,01 ± 0,01	0,01	<0,001 ^m
Grup İçi Değişim	<0,001 ^w		0,897 ^w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

Tablo 8. Gruplar arasında Troponin değerlerinin karşılaştırması

Kısaltmalar: Ort.:ortalama; s.s.: standart sapma; med:medyan

Troponin değerleri ortalaması: Troponin değeri vaka grubunda ilk ölçümde 0.3 ± 0.8 , takip sırasında kontrolünde ise 1.1 ± 1.5 ölçüldü. Vaka grubunda kontrol ölçümünde troponin değeri ilk ölçümden anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Troponin değeri kontrol grubunda ilk ölçümde 0.01 ± 0.01 , takip sırasında kontrolünde ise 0.01 ± 0.01 ölçüldü. Kontrol grubunda kontrol ölçümünde troponin değeri ilk ölçümden anlamlı değişim göstermemiştir ($p = 0.897$). Vaka grubunda ilk ölçüm troponin değeri ve kontrol troponin değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 8) (Şekil 14).



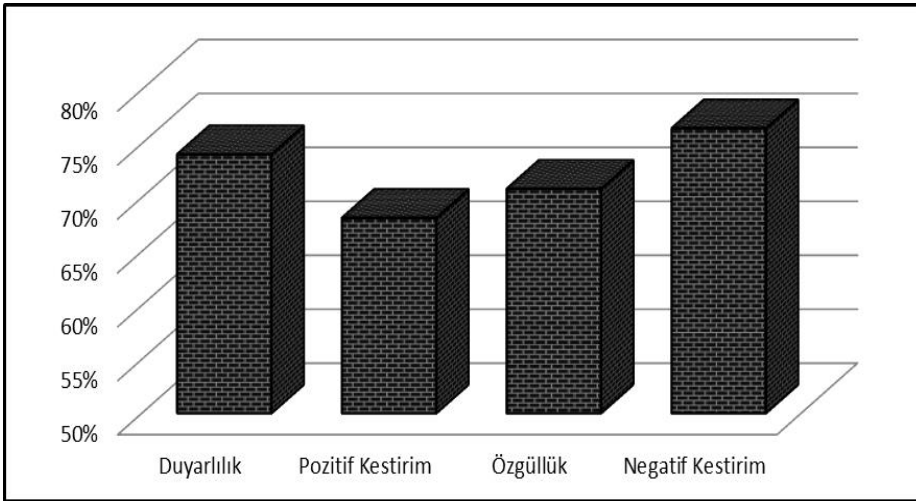
Şekil 14. Gruplar arasında Troponin değerlerinin karşılaştırılması

Vaka ve kontrol grubunda hastaların ayırımında lökosit değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,724 (0,657-0,771)] etkinliği gözlenmiştir. Vaka ve kontrol grubunda hastaların ayırımında eğri altı alanı [0,722 (0,666-0,778)] en yüksek lökosit cut off değeri $9.10 \times 3/uL$ idi (Tablo 9).

	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
Lökosit	0,724	0,657 - 0,771	<0,001
Cut-Off 9	0,722	0,666 - 0,778	<0,001
		Duyarlılık	74,0%
		Pozitif Kestirim	68,1%
		Özgüllük	70,8%
		Negatif Kestirim	76,4%

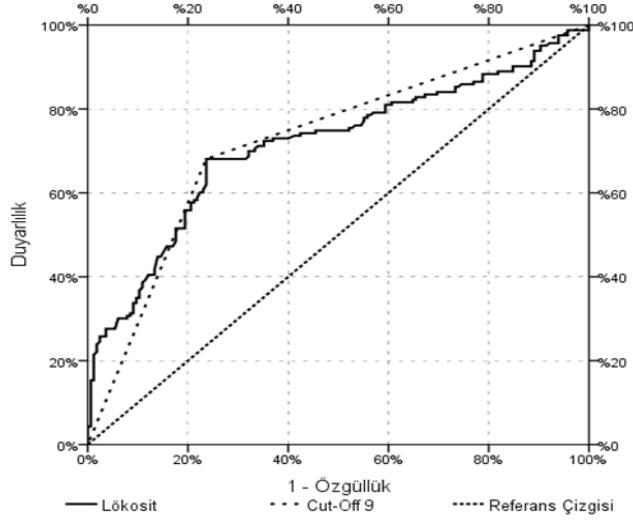
ROC Eğrisi

Tablo 9. Lökosit ROC eğrisi altındaki değerleri



Şekil 15. Lökosit cut off değeri anlamlılığı ile ilgili grafik

Lökosit $9.10^3/uL$ cut off değerinin duyarlılığı % 74, pozitif kestirim değeri % 68,1, özgüllük % 70,8, negatif kestirim değeri % 76,4 idi (Tablo 9) (Şekil 16).



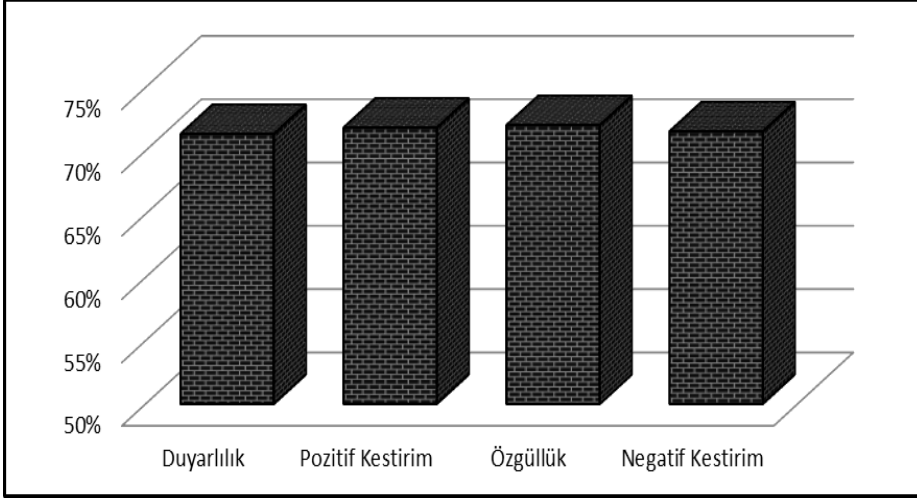
Şekil 16. Lökosit cut off değeri ile ilgili grafik

Vaka ve kontrol grubunda hastaların ayırımında trombosit değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.725(0.627-0.745)] etkinliği gözlenmiştir. Vaka ve kontrol grubunda hastaların ayırımında eğri altı alanı [0.716 (0.660-0.773)] en yüksek trombosit cut off değeri $235.10^3/uL$ idi (Tablo 10).

	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
Trombosit	0,725	0,627 - 0,745	<0,001
Cut-Off 235	0,716	0,660 - 0,773	<0,001
		Duyarlılık	71,3%
		Pozitif Kestirim	71,8%
		Özgüllük	72,0%
		Negatif Kestirim	71,5%

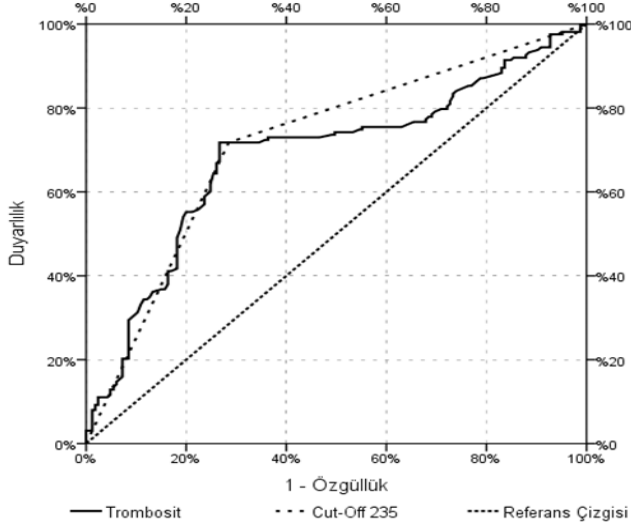
ROC Eğrisi

Tablo 10. Trombosit ROC eğrisi altındaki değerleri



Şekil 17. Trombosit cut off değeri anlamlılığı ile ilgili grafik

Trombosit $235.10 \times 3/uL$ cut off değerinin duyarlılığı % 71.3, pozitif kestirim değeri % 71.1, özgüllük % 72, negatif kestirim değeri % 71.5 idi (Tablo 10) (Şekil 18).



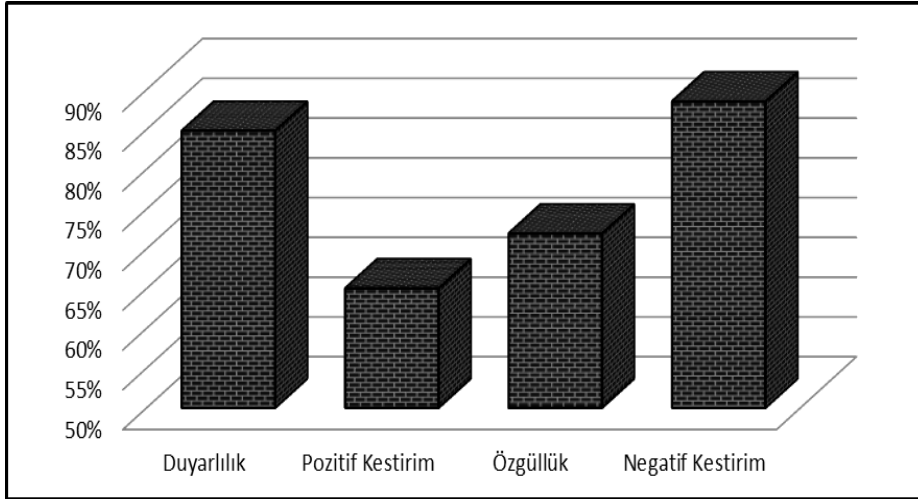
Şekil 18. Trombosit cut off değeri ile ilgili grafik

Vaka ve kontrol grubunda hastaların ayırımında nötrofil lenfosit oranının anlamlı [Eğri altı alan 0.799 (0.750-0.847)] etkinliği gözlenmiştir. Vaka ve kontrol grubunda hastaların ayırımında eğri altı alanı [0.768 (0.715-0.820)] en yüksek nötrofil lenfosit oranı cut off değeri 2.5 idi (Tablo 11).

	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
Nötrofil /Lenfosit	0,799	0,750 - 0,847	<0,001
Cut-Off 2.5	0,768	0,715 - 0,820	<0,001
		Duyarlılık	84,8%
		Pozitif Kestirim	65,0%
		Özgüllük	71,9%
		Negatif Kestirim	88,5%

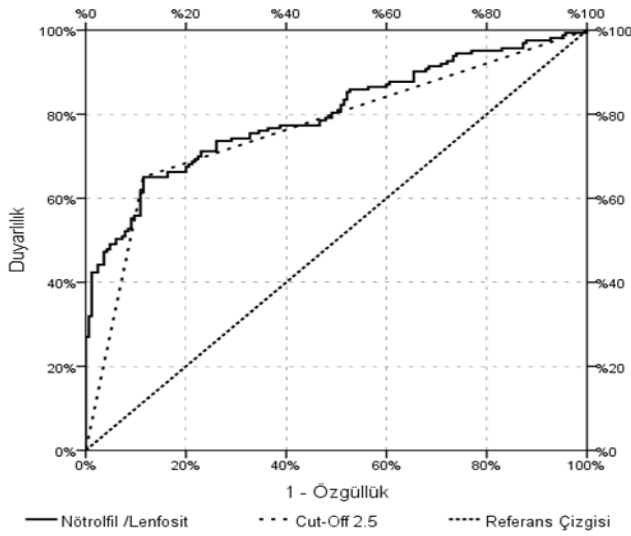
ROC Eğrisi

Tablo 11. Nötrofil/Lenfosit oranı ROC eğrisi altındaki değerleri



Şekil 19. Nötrofil/lenfosit oranı cut off değeri anlamlılığı ile ilgili grafik

Nötrofil lenfosit oranı 2.5 cut off değerinin duyarlılığı % 84,8, pozitif kestirim değeri % 65, özgüllük % 71,9, negatif kestirim değeri % 88,5 idi (Tablo 11) (Şekil 20).



Şekil 20. Nötrofil/lenfosit oranı cut off değeri ile ilgili grafik

5. TARTIŞMA

Acil servise en sık başvuru nedenlerinden bir tanesi göğüs ağrısıdır. Göğüs ağrısı; akut koroner sendrom, aort diseksiyonu, pulmoner emboli gibi ölümcül sebeplerden kaynaklanabileceği gibi gastroözofageal reflü veya miyalji gibi potansiyel risk taşımayan nedenlerden de kaynaklanabilir. Özellikle AKS gibi hayatı tehdit eden tanıların acil serviste erken teşhisi önem kazanmaktadır [61].

AKS düşündürülen göğüs ağrısı veya diğer semptomları olan hastalarda, hastanın acil servise varışının ilk 10 dakikası içerisinde, 12 derivasyonlu EKG çekilmeli ve iskemik değişiklikler açısından değerlendirilmelidir. İlk EKG tanısız değil ancak hasta halen semptomatik ve AKS açısından yüksek klinik şüpheye sahipse, iskemik değişiklikleri saptamak için seri EKG (ör. İlk saat boyunca 15 ila 30 dakikalık aralarla) çekilmeli ve AKS ile uyumlu bulguları olan tüm hastalarda, değerlerin yükselme veya düşme patternini belirlemek için, başvuru anında ve semptomların başlangıcından 3-6 saat sonrasında seri kardiyak troponin I veya T düzeyleri görülmelidir. Seri takipte troponin düzeyi normal olan hastalarda, EKG değişiklikleri ve/veya klinik prezentasyon, AKS için orta veya yüksek düzeyde bir şüphe oluşturuyorsa, semptom başlangıcından 6 saatten ilerisi için ek troponin düzeyleri görülmelidir [183]. Acil servislerin yoğunluğu ve de hekim sayılarındaki yetersizliğin yanı sıra göğüs ağrısı ya da AKS düşündürecek şikayetlerin acil servise en sık başvuru nedenlerinden biri olduğu düşünülünce 6-12 saatlik hasta takipleri, acil servislerde uzun beklemelere, AKS tanısının gecikmesi sonucunda mortalite ve morbitide oranlarında artışlara ve sağlık harcamalarının artmasına neden olmaktadır.

AKS açısından riskin belirlenip, tanı ve tedavilerin uygun, eksiksiz ve hızlı yapılması ile mortalite ve morbidite oranını azaltacak, aynı zamanda düşük riskli hastaların takip süresini kısaltarak ve taburculuğunu kolaylaştırarak acil servis yoğunluğunu azaltmaya yarayacak yeni parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda biz de çalışmamızda acil servise AKS düşündürecek şikayetlerle başvuran ve troponin takibi gerektiren hastalarda, başvuru esnasındaki lökosit, trombosit sayıları ve nötrofil lenfosit oranının, troponini pozitifleşerek NSTEMI kabul edilen hastaların belirlenmesinde öngördürücü özelliği olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda vaka grubu ve kontrol grubu arasında kılavuzlarca ve daha önceki araştırmalarca da kabul edilen klasik kardiyovasküler risk faktörlerini karşılaştırdığımızda, vaka grubunda dm, ht, hiperlipidemi ve sigara kullanım oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.006, p=0.0009, p=0.011, p=0.009). Her iki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, aile öyküsü ve KAH öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p > 0.05). İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber, vaka grubunda yaş, erkek cinsiyet ve KAH öyküsü oranı rakamsal olarak daha yüksekti. Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında dm, ht, aile öyküsü ve sigara kullanım oranı NSTE-AKS grubunda, koroner anjio yapılarak normal koroner arterlere sahip olduğu gösterilmiş kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, yaş ve cinsiyet dağılımı ise her iki grupta benzer olarak saptanmıştır [184]. Sönmez ve arkadaşlarının çalışmasında yaş, cinsiyet dağılımı, dm ve hiperlipidemi KAH(+) grupta, KAH(-) olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek, ht ve aile öyküsü ise her iki grupta benzer olarak saptanmıştır [185]. Tavil ve arkadaşlarının metabolik sendrom tanılı hastalar ile yaptığı çalışmada koroner stenoz(+) olan vaka grubu ile koroner stenoz(-) olan kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve hiperlipidemi açısından farklılık saptanmamıştır [186]. Literatürdeki lökosit, trombosit, NLR ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri gruplar arasında değişiklik gösterebilmektedir. Bu durum çalışmanın yapıldığı kişi sayısı, farklı bölgeler ve farklı zaman diliminde yapılmış olması, seçilen hasta popülasyonunun alt grup dağılımlarının eşit olmaması ve popülasyona dayalı olmayan, seçilmiş bireylerden oluşması ile açıklanabilir.

İnsülin düzeyi AMI sonrası birkaç saat içinde adrenerjik uyarı nedeni ile hızla azalırken kortizol, büyüme hormonu ve serbest yağ asitleri artar. Bu nedenle diyabetik olmayan hastalarda bile oluşmuş periferik insülin direnci nedeni ile hiperglisemi oluşur [187, 188]. Çalışmamızda vaka grubunda glukoz değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). Bu sonuç vaka grubundaki diyabet tanılı hasta oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olması ile de alakalı olabilir.

Akut faz reaktanlarından C-reaktif protein, fibrinolitik aktivite ve subklinik aterosklerozun bir belirteçidir. Aterogenez ile CRP arasındaki ilişki inflamasyon ile sınırlı değildir. CRP yüksekliği, plakta lipid birikmesini tetikleyen inflamasyonu göstermesi yanında, doğrudan etkileri ile de endotel işlev bozukluğuna yol açmaktadır. 2003 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ile Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından,

CRP ölçümünün inflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır [189].

Ridker ve arkadaşları 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir. Ayrıca CRP'nin bu etkisinin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir [190]. Toshihisa ve arkadaşları, çalışmaları sonucunda, akut miyokard infarktüsünde yüksek CRP düzeylerinin kardiyak rüptür, sol ventrikül anevrizması gelişmesi ve bir yıllık mortalitenin göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir [191]. Çalışmamızda literatürdeki verilerle uyumlu olarak CRP değeri vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.007$).

Aterogenez oluşumunda lökositlerin rolü epidemiyolojik olarak saptanmıştır. Lökositlerin boyutlarının büyüklüğü, şekil değiştirebilme yeteneklerinin kısıtlı olması, kendi aralarında ve endotel hücreleri ile reseptör aracılı adheziv ilişkiye girebilme yeteneklerinin birleşmesi bu hücrelerin kapiller dolaşımı tıkayan tıkaçlar oluşturmasına neden olmaktadır. Bu lökoembolizasyonun da miyokard infarktüsü patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir [8]. Akut inflamatuvar reaksiyonda nötrofil aktivasyonu ilk savunma mekanizmalarından biridir. Miyokard hasarını takiben nötrofilinin geliştiği, birinci ve üçüncü günlerde infarkt alanında yoğun nötrofil infiltrasyonu olduğu bunu takiben infarkt iyileşmesi ve fibröz dokunun yerleşmeye başladığı bilinmektedir. Lenfopeninin akut koroner sendrom sonrası erken bulgulardan biri olduğu ve bu durumun stres ile ilişkili kortizol salınımına bağlı olduğu da yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [192]. Literatürde lökosit, trombosit, NLR ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma ve meta analiz mevcuttur [8, 161, 172, 184-186, 192-212].

Lökosit sayısı ve KAH arasındaki ilişki İlk olarak Friedman ve arkadaşları tarafından 1974 yılında tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar artmış lökosit sayısının gelişebilecek ilk AMI riskini arttırdığını bulmuşlardır [193]. Artmış lökosit sayısının AMI'den sağ kurtulan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin bir öngördürücüsü olduğunu ilk olarak Schlant ve arkadaşları belgelemişlerdir [194].

Huang ve arkadaşlarının 1998 ve 2007 yılları arasında Çin'de , ilk kez kendi hastanelerinde koroner anjiyografi yapılan 623 AKS tanımlı hasta (erkek %64.2, kadın %35.89) (ortalama yaş 68) ile yapmış olduğu çalışmada, başvuru sırasındaki WBC değerlerine göre 3 grup (Grup I: $WBC \leq 4000$, Grup II: $4001 \leq WBC \leq 9999$, Grup III: $WBC \geq 10000$) oluşturulmuş

ve bu gruplar arasında WBC sayısı ve alt tiplerinin anjiyografik bulgular ile ilişkisi ve AKS'de majör kardiak kötü olayları öngörmedeki yeri değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda nötrofil sayısının majör istenmeyen kardiyak olayların bağımsız bir göstergesi olabileceği ve lenfosit sayısının koroner aterosklerozun şiddetini tahmin etmede kullanılabileceği bildirilmiştir [195].

Almanya'da 2004 yılında klopidogrel ya da aspirin kullanan iskemik inme, MI ya da periferik arter hastalığı tanılı 18558 hasta ile yapılan CAPRIE [161] (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events) ve ABD'de 1999 yılında 6797 hasta ile yapılan SOLVD [196] (Studies of left ventrikular dysfunction) çalışmaları, özellikle nötrofiller olmak üzere total WBC sayısının kardiyovasküler olaylarda artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Açikel ve arkadaşlarının Türkiye'de 2004 yılında, göğüs ağrısı başlangıcından sonra ilk 24 saat içinde başvuran 244 AMI tanılı hasta (erkek %82.4, kadın %17.6) (ortalama yaş 57.4 ± 11.6) ile yaptığı çalışmada AMI'nde inflamasyonun sistemik göstergelerinin olguların ilk kabulünden itibaren artmakta olduğunu ve ilk kabulde ölçülen yüksek WBC değeri ve Crp düzeyi ile yatış esnasında gelişen ciddi kalp yetersizliği ve yüksek mortalite oranının ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [197].

AKS sırasında hastalarda görülen lenfopeninin ise kortizol salınımı sonucu olduğu ve MI geçiren hastalarda erken belirteçlerden biri olduğu Thomson ve arkadaşlarının 1992 yılında Amerika'da, acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran 384 hasta ile yaptıkları çalışmada gösterilmiştir [192]. Çalışmamızda literatürdeki verilerle uyumlu olarak lökosit ve nötrofil sayıları kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek ($p < 0.001$), lenfosit sayısı ise kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$).

Son zamanlarda hem inflamasyondaki akut durumu gösteren nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir gösterge kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfosit oranı ile elde edilen bu gösterge çalışmalarda diğer inflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış, inflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir [166]. Horne ve arkadaşları 1994 ile 2001 yılları arasında 3227 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, toplam lökosit sayısının, KAH riski yüksek olan hastalarda ölüm/MI'nın bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu doğruladı, ancak yüksek nötrofil veya düşük lenfosit sayılarının prediktif değerinin daha fazla olduğunu saptadılar. Bunun sonucunda en büyük risk tahmininin NLR ile verilebileceğini belirttiler [8].

Tamhane ve arkadaşlarının 1998 ile 2004 yılları arasında Michigan Üniversitesi'nde 2833 AKS tanılı hasta (ortalama yaş 64.3±13.6) (564 ST-segment yükselmeli AKS, 2269 anstabil anjina pektoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS) ile yaptıkları çalışmada yüksek NLR'nin hastane içi ve 6 aylık takip sonunda hem mortalite hem de reinfarktüs açısından anlamlı olduğunu göstermekle birlikte, yine hem hastane içi hem de 6 ayın sonunda inme insidansını da yüksek saptamışlardır. Dahası NLR değeri yüksek olan hastaların, hastane içi majör kanama oranları açısından daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir [203].

Kaya ve arkadaşları 172 hasta (erkek %65.7, kadın %34.3) (ortalama yaş 61±13) (vaka grubu: 126 koroner stenozlu hasta, kontrol grubu: 46 koroner anjiosu normal çıkan hasta) ile yaptıkları çalışmada NLR düzeyi ile ateroskleroz yaygınlığı arasında ilişki olduğunu ve NLR'nin yaygın ateroskleroz grubunda, hafif ateroskleroz ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek (sırası ile 4.1±3.0, 2.4±1.2 ve 1.9±1.2) olduğunu saptamışlardır. NLR'nin 2,5 ve üzerinde sensitivitesi % 62, spesifitesi % 69 olarak bulunmuştur. Ayrıca lökosit ve nötrofil sayısı koroner anjio sonrası trombüs görülen grupta koroner anjio sonrası normal koroner arterlere sahip olan kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [200].

Azab ve arkadaşlarının Staten Üniversitesi'nde 2004 ve 2006 yılları arasında (Staten Adası, New York; ABD) 619 NSTEMI tanılı hasta (erkek %67.4, kadın %32.6) ile yaptığı çalışmada, NSTEMI geçiren hastalarda NLR'nin 4,7 ve üzerinde kısa ve uzun dönemde mortalitede anlamlı öngördürücü değere sahip olduğu ancak hangi NLR'nin daha önemli olduğunu sorgulamışlardır. (ör: başlangıç, sonuncu, maksimum veya ortalama). Çünkü bilindiği gibi, nötrofillerin dolaşımında yaklaşık 7 saat kadar kısa ömürleri vardır. Ancak beklenenin tersine, tüm NLR ölçümleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yaş, ht, dm, kah öyküsü, lökosit ve nötrofil sayısı NLR yüksek olan grupta diğer gruplara oranla anlamlı olarak daha yüksek, lenfosit ise daha düşük saptanmıştır [202]. Yine Azab ve arkadaşlarının Amerika'da 2007 ve 2011 yılları arasında 338 diyabetik hasta (erkek %36.1, kadın %63.9) (ortalama yaş 58) ile yaptığı çalışmada ise bilinen KAH öyküsü olmayan diyabetik hastalarda NLR'nin majör istenmeyen kardiyak olaylar açısından prediktif değerini göstermişlerdir [201]. Bu çalışmada Azap ve arkadaşlarının bir önceki çalışmasından farklı olarak NLR'nin 2,4 ve üzerinde anlamlı öngördürücü değere sahip olduğu ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızda da buna yakın bir değer olan 2,5 öngördürücü değer olarak saptandı.

Akpek ve arkadaşları 418 STEMI tanılı hastadan (erkek %78.2, kadın %21.8) (ortalama yaş 59.4±12.4) oluşan, akut miyokard infarktüsü sonrası hastane içi mortalite ile koroner akım ve NLR arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarının sonucunda, NLR ve primer PCI sonrası TIMI akımı ile majör kardiyak olaylar arasında anlamlı ilişki olduğunu, aynı zamanda NLR'nin 3,3 ve üstünde % 74 sensitiviteye % 83 spesifiteye sahip olduğunu göstermişlerdir. Hastalar NLR > 3,3 değerine göre ikiye ayrıldıklarında, hastane içi majör kardiyak olaylar, çok damar hastalığı ve no-reflow fenomeni NLR yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca dm ve ht NLR yüksek olan grupta diğer gruplara oranla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [172].

Kim ve arkadaşlarının Chosun Üniversitesi Hastanesinde (Kore) 2010 ve 2011 yılları arasında 372 PKG uygulanan hasta (erkek %63.2, kadın %36.8) (ortalama yaş 65.2±10.7) ile yaptığı uzun dönem takip çalışmasında, NLR'nin perkütan koroner girişim sonrası uzun dönem mortaliteyi öngördürücü değeri olduğu gösterilmiştir [207].

Bilindiği üzere SYNTAX skoru (SS) anjiyografik bulguları baz alan bir skora sistemi olup, KAH'ın ciddiyetini ve kompleks lezyonları derecelendirmemizi sağlar [204]. Şahin ve arkadaşlarının 840 STEMI tanılı hasta (erkek %74, kadın %26) (ortalama yaş 58.6±12.4) ile yaptığı çalışmada iki önemli bulgu saptanmıştır. Birincisi SS, diyabet, yaş ve EF'ye ek olarak NLR ile de bağımsız olarak uyumlu idi ve ikincisi NLR seviyelerindeki asıl artışlar SS en yüksek olan grupta saptandı. SS ile saptanan KAH yaygınlığında artış, nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının azalması ile yani yüksek NLR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [205]. Acet ve arkadaşlarının STEMI hastalarında NLR ve Syntax skoru (SS) ile değerlendirilen koroner aterosklerozun şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği çalışmada 291 hasta (erkek %74.2, kadın %25.8) (ortalama yaş 61.6±14) SS'ye göre üç gruba ayrılmıştır. SS yüksek olan grupta WBC, nötrofil sayısı, Ck-Mb ve NLR diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmış bunun neticesinde NLR artışı ile SS artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir [208].

Sönmez ve arkadaşlarının 2011 ve 2012 yılları arasında 175 hasta (erkek %56.6, kadın %43.4) (ortalama yaş 59.2±11.9) ile yaptığı çalışmada KAH(+)(106 kişi) grupta KAH (-)(69 kişi) olan gruba göre NLR anlamlı olarak daha yüksek ölçülmüş ve NLR'nin koroner arter hastalığı varlığı ve karmaşıklığı ile ilişkili güçlü bir klinik parametre olduğu gösterilmiştir [185].

Öztürk ve arkadaşlarının 124 hasta (erkek %70.2, kadın %29.8) (ortalama yaş 39 ± 4.4) ile beyaz kan hücresi ve alt tiplerinin, 45 yaşın altındaki hastalarda AKS ile ilişkisinin değerlendirilmesini amaçladığı çalışmada; 44 UAP(ortalama yaş 38.4 ± 4.9) ve 40 NSTEMI(ortalama yaş 38.9 ± 4.8) olmak üzere toplam 84 kişiden oluşan vaka grubunda nötrofil sayısı ve NLR, 40 kişiden oluşan kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, lenfosit ise daha düşük ölçülmüştür. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı farklılık göstermemiştir. Lökosit sayısı, nötrofil sayısı, sigara kullanımı, aile öyküsü, ht ve dm oranının NSTEMI AKS grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [184].

Tanındı ve arkadaşlarının 151 hasta (erkek %39.7, kadın %60.3) (ortalama yaş 60.4 ± 13.7) ile NLR'nin KAH'nin anjiyografik olarak belirlenen yaygınlık, ciddiyet, kompleksliği ve miyokart perfüzyonu ile ilişkisini araştırdığı çalışmada, NLR'nin ciddi ve yaygın KAH ile ilişkili olduğu ve orta-ciddi KAH'nin öngörülmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir [206]. Çalışmamızda literatürdeki verilerle uyumlu olarak nötrofil/lenfosit oranı vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).

Aterosklerotik plaklar vasküler lümenin ince fibröz kapsül ile ayrılan lipid içeren bir çekirdekte ibarettir. Stabil koroner arter hastalığının AKS'ye dönüşmesinde aterosklerotik plağın yırtılması ve üzerine trombüs eklenmesi anahtar role sahiptir. Trombositler AKS'nin gelişmesinde çok önemli bir role sahiptir. Trombosit agregasyon yeteneğinde artma koroner olay gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir [210]. Cameron ve arkadaşları 100 hastadan oluşan çalışmalarında, AMI'lı hastalarda kontrol grubundakilere göre trombosit sayısının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir [209].

Tavil ve arkadaşları 205 metabolik sendromlu hastayı (erkek %40.5, kadın %59.5) (ortalama yaş 53 ± 7) koroner anjiyografi sonucuna göre lezyon olmayan, %50'den az stenotik lezyon olan ve %50'den fazla stenotik lezyon olan hastalar olmak üzere 3 gruba ayırmışlar ve koroner arter hastalığının ciddiyetiyle orantılı olarak trombosit sayısının azaldığını göstermişlerdir [186].

Yeşilbursa ve arkadaşlarının 120 kişi ile yaptığı çalışmada, akut koroner olaylarda PLT'nin azalmış olduğu tespit edilmiştir [212].

Pizzuli ve arkadaşları kararsız anginalı hastalarla, kararlı anginalı ve kardiyak olmayan göğüs ağrılı 981 hastayı (erkek %74.8, kadın %25.2) (ortalama yaş 58 ± 7.2) karşılaştırtıklarında kararsız anginalı hastalarda PLT'nin daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

[211]. Çalışmamızda literatürdeki verilerle uyumlu olarak trombosit sayısı vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$).

Bu sonuçlar neticesinde lökosit, trombosit sayıları ve nötrofil/lenfosit oranının, acil servise göğüs ağrısı veya AKS düşündürecek şikayetler ile başvurup, troponin takibi gerektiren hastalarda NSTEMI tanısı koymada diğer kardiyak parametrelerle birlikte kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Böylelikle hastaların tanısının daha erken konulması sağlanarak, erken dönem tedavilerinin başlanması ile hastaların takip süresi kısılacak, acil servis kalabalığının önüne geçilecek, maliyetleri düşecek ve hasta memnuniyeti ile sağ kalım oranları artacaktır görüşündeyiz.



6. SONUÇ

Acil serviste, NSTEMI hastaların teşhisi bazen zaman almakta ve seri takipler gerektirmektedir. Bu durum bir yandan acil takip sürelerini uzatarak acil yoğunluğunu artırırken, bir yandan da teşhisi netleşmeyen hastalarda stres oluşturmaktadır. Bu da acil servis ve kardiyoloji hekimlerini yeni arayışlara yöneltmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, acil servise AKS düşündürecek şikayetler ile başvuran hastaların ilk alınan kan örneklerindeki lökosit değerinin $9.10 \times 10^3/uL$ 'nin ve nötrofil/lenfosit oranınının 2.5'un üzerinde, trombosit değerinin ise $235.10 \times 10^3/uL$ 'nin altında oluşu, takiplerinde troponin artışı olan hastaları öngörmektedir. Bu parametrelerin, acil servise göğüs ağrısı veya AKS düşündürecek şikayetler ile başvuran ve troponin takibi gerektiren hastalarda NSTEMI tanısı koymada diğer kardiyak parametrelerle birlikte kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study*. The lancet, 1997. **349**(9063): p. 1436-1442.
2. Smith, S.C., et al., *Preventing heart attack and death in patients with coronary disease*. Journal of the American College of Cardiology, 1995. **26**(1): p. 292.
3. Thygesen, K., et al., *Universal definition of myocardial infarction*. Circulation, 2007. **116**(22): p. 2634-53.
4. Mallika, V., B. Goswami, and M. Rajappa, *Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective*. Angiology, 2007. **58**(5): p. 513-522.
5. Falk, E., P.K. Shah, and V. Fuster, *Coronary plaque disruption*. Circulation, 1995. **92**(3): p. 657-671.
6. Lievens, D., et al., *Platelet CD40L mediates thrombotic and inflammatory processes in atherosclerosis*. Blood, 2010. **116**(20): p. 4317-4327.
7. Gillum, R., M.E. Mussolino, and J.H. Madans, *Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study*. Annals of epidemiology, 2005. **15**(4): p. 266-271.
8. Horne, B.D., et al., *Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk?* Journal of the American College of Cardiology, 2005. **45**(10): p. 1638-1643.
9. Naruko, T., et al., *Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes*. Circulation, 2002. **106**(23): p. 2894-2900.
10. Hamm, C.W., et al., *The prognostic value of serum troponin T in unstable angina*. New England Journal of Medicine, 1992. **327**(3): p. 146-150.
11. Antman, E.M., et al., *Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes*. New England Journal of Medicine, 1996. **335**(18): p. 1342-1349.
12. Ommen, S.R., et al., *Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease*. The American journal of cardiology, 1997. **79**(6): p. 812-814.

13. Walsh, S., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer*. Journal of surgical oncology, 2005. **91**(3): p. 181-184.
14. Duffy, B.K., et al., *Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention*. The American journal of cardiology, 2006. **97**(7): p. 993-996.
15. Kontos, M.C., et al., *Mortality based on the presenting electrocardiogram in patients with myocardial infarction in the troponin era*. The American journal of emergency medicine, 2009. **27**(2): p. 146-152.
16. Steg, P.G., et al., *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. European heart journal, 2012: p. ehs215.
17. Nikolaou, N.I., et al., *European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015 section 8. initial management of acute coronary syndromes*. 2015: p. 264-277.
18. Thygesen, K., et al., *Joint ESCAAHAWHFTFfUDoMI*. Authors/Task Force Members C, Thygesen K, Alpert JS, White HD, 2012: p. 1581-1598.
19. Nichols, M., et al., *Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update*. European heart journal, 2013. **34**(39): p. 3028-3034.
20. Bayrak, U., et al., *Üniversite öğrencilerinin sağlıkla ilgili alışkanlıklar ve kanser konusundaki bilgi ve tutumları*. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2010. **24**(3): p. 95-104.
21. Onat, A., et al., *TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri*. Türk Kardiyol Dern Arş, 2013. **41**(5): p. 373-378.
22. Mackay, J., et al., *The atlas of heart disease and stroke*. 2004: World Health Organization.
23. Roger, V.L., et al., *Heart disease and stroke statistics—2012 update*. Circulation, 2012. **125**(1): p. e2-e220.
24. Widimsky, P., et al., *Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries*. European heart journal, 2010. **31**(8): p. 943-957.
25. Fox, K.A., et al., *The global registry of acute coronary events, 1999 to 2009—GRACE*. Heart, 2010. **96**: p. 1095-1101.

26. Peterson, E.D., et al., *Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes*. *Jama*, 2006. **295**(16): p. 1912-1920.
27. Tokgözoğlu, L., et al., *EUROASPIRE III: a comparison between Turkey and Europe*. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 2010. **38**(3): p. 164-172.
28. Rosamond, W., et al., *Heart disease and stroke statistics—2008 update*. *Circulation*, 2008. **117**(4): p. e25-e146.
29. Hamm, C.W., et al., *12 Acute Coronary Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification*. 2006.
30. Libby, P., P.M. Ridker, and A. Maseri, *Inflammation and atherosclerosis*. *Circulation*, 2002. **105**(9): p. 1135-1143.
31. Falk, E., *Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion*. *Circulation*, 1985. **71**(4): p. 699-708.
32. Ardissino, D., et al., *Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques*. *The Lancet*, 1997. **349**(9054): p. 769-771.
33. Kaski, J.C., et al., *Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris*. *Circulation*, 1995. **92**(8): p. 2058-2065.
34. Tofler, G.H. and J.E. Muller, *Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies*. *Circulation*, 2006. **114**(17): p. 1863-1872.
35. McMahan, C.A., et al., *Association of Pathobiologic determinants of atherosclerosis in youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study)*. *The American journal of cardiology*, 2007. **100**(7): p. 1124-1129.
36. Ni, H., et al., *Trends from 1987 to 2004 in sudden death due to coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. *American heart journal*, 2009. **157**(1): p. 46-52.
37. Rothwell, P., et al., *Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study)*. *The Lancet*, 2004. **363**(9425): p. 1925-1933.

38. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study*. *Circulation*, 1979. **59**(1): p. 8-13.
39. Savji, N., et al., *Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **61**(16): p. 1736-1743.
40. Kappert, K., et al., *Impact of gender on cardiovascular outcome in patients at cardiovascular high risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-INtolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)*. *Circulation*, 2012. **126**(8): p. 934-941.
41. D'Agostino, R.B., et al., *General cardiovascular risk profile for use in primary care*. *Circulation*, 2008. **117**(6): p. 743-753.
42. Lee, D.-c., et al., *Long-Term Effects of Changes in Cardiorespiratory Fitness and Body Mass Index on All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Men* *Clinical Perspective*. *Circulation*, 2011. **124**(23): p. 2483-2490.
43. Prescott, E., et al., *Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study*. *Bmj*, 1998. **316**(7137): p. 1043-1047.
44. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *The Lancet*, 2004. **364**(9438): p. 937-952.
45. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality*. *The Lancet*, 2003. **361**(9366): p. 1391-1392.
46. Rapsomaniki, E., et al., *Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1· 25 million people*. *The Lancet*, 2014. **383**(9932): p. 1899-1911.
47. Ballantyne, C.M., et al., *Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2000. **85**(6): p. 2089-2112.
48. Williams, L., *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*. *Circulation*, 2002. **106**(25): p. 3143-3421.

49. Cashin-Hemphill, L., et al., *Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis: a 4-year follow-up*. *Jama*, 1990. **264**(23): p. 3013-3017.
50. Azen, S.P., et al., *Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events*. *Circulation*, 1996. **93**(1): p. 34-41.
51. Hoogeveen, E.K., et al., *Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes*. *Circulation*, 2000. **101**(13): p. 1506-1511.
52. Milionis, H.J., A.F. Winder, and D.P. Mikhailidis, *Lipoprotein (a) and stroke*. *Journal of clinical pathology*, 2000. **53**(7): p. 487-496.
53. de Lemos, J.A., et al., *The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes*. *New England Journal of Medicine*, 2001. **345**(14): p. 1014-1021.
54. Omland, T., et al., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes*. *Circulation*, 2002. **106**(23): p. 2913-2918.
55. Collaboration, E.R.F., *C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis*. *The Lancet*, 2010. **375**(9709): p. 132-140.
56. Wilson, S.R., et al., *Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial*. *American heart journal*, 2009. **158**(3): p. 386-391.
57. Deedwania, P.C. and E.V. Carbajal, *Silent myocardial ischemia. A clinical perspective*. *Arch Intern Med*, 1991. **151**(12): p. 2373-82.
58. Christie, L.G. and C.R. Conti, *Systematic approach to evaluation of angina-like chest pain: Pathophysiology and clinical testing with emphasis on objective documentation of myocardial ischemia*. *American heart journal*, 1981. **102**(5): p. 897-912.
59. Verdon, F., et al., *Chest pain in daily practice: occurrence, causes and management*. *Swiss Medical Weekly*, 2008. **138**(23-24): p. 340-347.
60. Bösner, S., et al., *Chest pain in primary care: epidemiology and pre-work-up probabilities*. *The European journal of general practice*, 2009. **15**(3): p. 141-146.
61. Bassand, J.-P., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. *European heart journal*, 2007. **28**(13): p. 1598-1660.

62. Kushner, F.G., et al., 2009 *Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update)*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(23): p. 2205-2241.
63. Vincent, J.L. and D. De Backer, *Circulatory shock*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(18): p. 1726-34.
64. Rodgers, K.G., *Cardiovascular shock*. *Emergency medicine clinics of North America*, 1995. **13**(4): p. 793-810.
65. Shock, C., *Current Concepts and Improving Outcomes*. Hochman. Harmony R. Reynolds and Judith S. ed: *Circulation*, Vols, 2008. **117**: p. 686-697.
66. Boersma, E., et al., *Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation*. *Circulation*, 2000. **101**(22): p. 2557-2567.
67. Antman, E.M., et al., *ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary*. *Circulation*, 2004. **110**(5): p. 588-636.
68. Ioannidis, J.P., et al., *Accuracy and clinical effect of out-of-hospital electrocardiography in the diagnosis of acute cardiac ischemia: a meta-analysis*. *Annals of emergency medicine*, 2001. **37**(5): p. 461-470.
69. *Emergency department: rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction*. *National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee, 60 Minutes to Treatment Working Group*. *Ann Emerg Med*, 1994. **23**(2): p. 311-29.
70. Anderson, J.L., et al., *ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007. **50**(7): p. e1-e157.

71. Moser, D.K., et al., *Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke*. *Circulation*, 2006. **114**(2): p. 168-182.
72. McSweeney, J., et al., *Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction*. *ACC Current Journal Review*, 2004. **13**(3): p. 9.
73. Hamm, C.W., et al., *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. *European heart journal*, 2011. **32**(23): p. 2999-3054.
74. Layfield, C., et al., *Effectiveness of practices for improving the diagnostic accuracy of Non ST Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department: A Laboratory Medicine Best Practices™ systematic review*. *Clinical biochemistry*, 2015. **48**(4): p. 204-212.
75. Keller, T., et al., *Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction*. *New England Journal of Medicine*, 2009. **361**(9): p. 868-877.
76. Pope, J.H., et al., *Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department*. *New England Journal of Medicine*, 2000. **342**(16): p. 1163-1170.
77. Collinson, P., et al., *Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department* *Commentary: Time for improved diagnosis and management of patients presenting with acute chest pain*. *Bmj*, 2000. **320**(7251): p. 1702-1705.
78. Aldous, S.J., et al., *A 2-hour thrombolysis in myocardial infarction score outperforms other risk stratification tools in patients presenting with possible acute coronary syndromes: comparison of chest pain risk stratification tools*. *American heart journal*, 2012. **164**(4): p. 516-523.
79. Than, M., et al., *2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012. **59**(23): p. 2091-2098.
80. Reichlin, T., et al., *One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T*. *Archives of internal medicine*, 2012. **172**(16): p. 1211-1218.
81. Meller, B., et al., *Accelerated diagnostic protocol using high-sensitivity cardiac troponin T in acute chest pain patients*. *International journal of cardiology*, 2015. **184**: p. 208-215.

82. Nikolaou, N., et al., *Part 5: Acute coronary syndromes: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations*. Resuscitation, 2015. **95**: p. e121-e146.
83. Renaud, B., et al., *Impact of Point-of-care Testing in the Emergency Department Evaluation and Treatment of Patients with Suspected Acute Coronary Syndromes*. Academic Emergency Medicine, 2008. **15**(3): p. 216-224.
84. Mitchell, A.M., J.L. Garvey, and J.A. Kline, *Multimarker Panel to Rule Out Acute Coronary Syndromes in Low-risk Patients*. Academic emergency medicine, 2006. **13**(7): p. 803-806.
85. Sørensen, J.T., et al., *Prehospital troponin T testing in the diagnosis and triage of patients with suspected acute myocardial infarction*. The American journal of cardiology, 2011. **107**(10): p. 1436-1440.
86. Loewenstein, D., C. Stake, and M. Cichon, *Assessment of using fingerstick blood sample with i-STAT point-of-care device for cardiac troponin I assay*. The American journal of emergency medicine, 2013. **31**(8): p. 1236-1239.
87. Kistorp, C., *Risk Stratification in Secondary Prevention: advances in multimarker profiles, or back to basics? .* Circulation, 2006. **114**(3): p. 184-186.
88. Sarnak, M.J., et al., *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease*. Circulation, 2003. **108**(17): p. 2154-2169.
89. Weber, J. and A. Van Zanten, *Interferences in current methods for measurements of creatinine*. Clinical chemistry, 1991. **37**(5): p. 695-700.
90. Shlipak, M.G., et al., *Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(20): p. 2049-2060.
91. Donahoe, S.M., et al., *Diabetes and mortality following acute coronary syndromes*. Jama, 2007. **298**(7): p. 765-775.
92. Arntz, H.R., et al., *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 5. Initial management of acute coronary syndromes*. Resuscitation, 2010. **81**(10): p. 1353-63.
93. Myers, J., et al., *Recommendations for clinical exercise laboratories*. Circulation, 2009. **119**(24): p. 3144-3161.

94. Gibbons, R.J., et al., *ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article*. *Circulation*, 2002. **106**(14): p. 1883-1892.
95. Rywik, T.M., et al., *Role of nondiagnostic exercise-induced ST-segment abnormalities in predicting future coronary events in asymptomatic volunteers*. *Circulation*, 2002. **106**(22): p. 2787-2792.
96. Wolk, M.J., et al., *ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014. **63**(4): p. 380-406.
97. Nyman, I., et al., *The predictive value of silent ischemia at an exercise test before discharge after an episode of unstable coronary artery disease*. *American heart journal*, 1992. **123**(2): p. 324-331.
98. Kaya, E.B., et al., *Ortalama sistolik anüler velosite ve strain skor indeksi: Akut miyokart enfarktüsü hastalarının değerlendirilmesinde yeni ve invazif olmayan parametreler/Mean systolic annular velocity and strain score index: new and non-invasive parameters for the evaluation of acute myocardial infarction patients*. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD*, 2010. **10**(3): p. 239.
99. Cheitlin, M.D., et al., *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)*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003. **42**(5): p. 954-970.
100. Klocke, F.J., et al., *ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging)*. *Circulation*, 2003. **108**(11): p. 1404-18.
101. Goldstein, J.A., et al., *A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007. **49**(8): p. 863-871.

102. Goldstein, J.A., et al., *The CT-STAT (coronary computed tomographic angiography for systematic triage of acute chest pain patients to treatment) trial*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **58**(14): p. 1414-1422.
103. Litt, H.I., et al., *CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(15): p. 1393-1403.
104. Hoffmann, U., et al., *Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(4): p. 299-308.
105. Hulten, E., et al., *Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**(8): p. 880-892.
106. Takakuwa, K.M., et al., *A meta-analysis of 64-section coronary CT angiography findings for predicting 30-day major adverse cardiac events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome*. Academic radiology, 2011. **18**(12): p. 1522-1528.
107. Fox, K.A., et al., *Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE)*. bmj, 2006. **333**(7578): p. 1091.
108. Antman, E.M., et al., *The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making*. Jama, 2000. **284**(7): p. 835-842.
109. Fesmire, F.M., et al., *Improving risk stratification in patients with chest pain: the Erlanger HEARTS 3 score*. The American journal of emergency medicine, 2012. **30**(9): p. 1829-1837.
110. Anderson, J.L., et al., *2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2011. **123**(18): p. e426-579.
111. Aragam, K.G., et al., *Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores*. PloS one, 2009. **4**(11): p. e7947.

112. Granger, C.B., et al., *Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events*. Archives of internal medicine, 2003. **163**(19): p. 2345-2353.
113. Mehta, S.R., et al., *Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(21): p. 2165-2175.
114. Morrow, D., et al., *An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS*. European Heart Journal, 2002. **23**(3): p. 223-229.
115. Stub, D., et al., *Air versus oxygen in ST-segment elevation myocardial infarction*. Circulation, 2015. **131**: p. 2143-2150.
116. Cabello, J.B., et al., *Oxygen therapy for acute myocardial infarction*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(8): p. CD007160.
117. Nolan, J.P., et al., *European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015*. Resuscitation, 2015. **95**: p. 202-22.
118. Amsterdam, E.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes*. Circulation, 2014. **130**: p. 2354-2394.
119. Yusuf, S., et al., *Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials*. Progress in cardiovascular diseases, 1985. **27**(5): p. 335-371.
120. Chen, Z., et al., *COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2005. **366**(9497): p. 1622-32.
121. Wiviott, S.D., et al., *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(20): p. 2001-2015.
122. Wallentin, L., et al., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(11): p. 1045-1057.
123. Yusuf, S., *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (vol 345, pg 494, 2001)*. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 2001. **345**(23): p. 1716-1716.

124. Montalescot, G., et al., *Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(11): p. 999-1010.
125. Roffi, M., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2016. **37**(3): p. 267-315.
126. Bellemain-Appaix, A., et al., *Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis*. Jama, 2012. **308**(23): p. 2507-2516.
127. Sabatine, M.S., et al., *Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(12): p. 1179-1189.
128. Montalescot, G., et al., *Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial*. The Lancet, 2009. **373**(9665): p. 723-731.
129. Montalescot, G., et al., *Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(11): p. 1016-1027.
130. Keeley, E.C., J.A. Boura, and C.L. Grines, *Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials*. The Lancet, 2006. **367**(9510): p. 579-588.
131. ten Berg, J.M., et al., *Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(22): p. 2446-55.
132. De Luca, G., et al., *Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2011. **9**(12): p. 2361-2370.

133. Mehilli, J., et al., *Abciximab in patients with acute ST-Segment–Elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after Clopidogrel Loading*. *Circulation*, 2009. **119**(14): p. 1933-1940.
134. Antman, E., et al., *Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmereur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial*. *Circulation*, 1999. **100**(15): p. 1593-1601.
135. Yusuf, S., et al., *Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(14): p. 1464-76.
136. Mehta, S.R., et al., *Antithrombotic Therapy With Fondaparinux in Relation to Interventional Management Strategy in Patients With ST-and Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes*. *Circulation*, 2008. **118**(20): p. 2038-2046.
137. Ferguson, J.J., et al., *Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial*. *JAMA*, 2004. **292**(1): p. 45-54.
138. Wallentin, L., et al., *Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting*. *Circulation*, 2003. **108**(2): p. 135-142.
139. Antman, E.M., et al., *Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **354**(14): p. 1477-1488.
140. Zijlstra, F., et al., *Influence of prehospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002. **39**(11): p. 1733-1737.
141. Montalescot, G., et al., *Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial*. *The Lancet*, 2011. **378**(9792): p. 693-703.

142. Zeymer, U., et al., *Efficacy and safety of enoxaparin in combination with and without GP IIb/IIIa inhibitors in unselected patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention*. EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology, 2009. **4**(4): p. 524-528.
143. Stone, G.W., et al., *Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(21): p. 2218-2230.
144. Mehran, R., et al., *Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial*. The Lancet, 2009. **374**(9696): p. 1149-1159.
145. Steg, P.G., et al., *Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(23): p. 2207-2217.
146. White, H.D., et al., *Randomized, double-blind comparison of hirulog versus heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO)*. Hirulog Early Reperfusion/Occlusion (HERO) Trial Investigators. Circulation, 1997. **96**(7): p. 2155-61.
147. Hine, L.K., et al., *Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction*. Archives of Internal Medicine, 1989. **149**(12): p. 2694-2698.
148. Chaturvedi, P., *Isis-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral momonitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction*. Lancet, 1995. **345**: p. 669-685.
149. Swedberg, K., et al., *Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II)*. New England Journal of Medicine, 1992. **327**(10): p. 678-684.
150. Pfeffer, M., et al., *Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both*. N Engl J Med, 2003. **349**(20): p. 1893-1906.
151. Patti, G., et al., *Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of*

- the ARMYDA-ACS randomized trial. Journal of the American College of Cardiology, 2007. 49(12): p. 1272-1278.*
152. Heeschen, C., et al., *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators: Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. Circulation, 2002. 105(12): p. 1446-52.*
 153. Mercado, N., et al., *One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2005. 130(2): p. 512-519.*
 154. O'Connor, R.E., et al., *Part 9: Acute Coronary Syndromes: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation, 2015. 132(18 Suppl 2): p. 483-500.*
 155. Boden, W.E., et al., *Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. New England Journal of Medicine, 1998. 338(25): p. 1785-1792.*
 156. Pereira, I.A. and E.F. Borba, *The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Swiss Med Wkly, 2008. 138(37-38): p. 534-539.*
 157. Gibson, P.H., et al., *Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. American heart journal, 2007. 154(5): p. 995-1002.*
 158. Pernerstorfer, T., et al., *Partial inhibition of nitric oxide synthase primes the stimulated pathway of vWF-secretion in man. Atherosclerosis, 2000. 148(1): p. 43-47.*
 159. Pechan, I., et al., *Parameters of energy metabolism in patients after vascular reconstructive surgical procedures. Bratislavske lekarske listy, 1999. 100(8): p. 439-444.*
 160. Ott, I., et al., *Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. Circulation, 1996. 94(6): p. 1239-1246.*
 161. Grau, A.J., et al., *Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. Stroke, 2004. 35(5): p. 1147-1152.*
 162. Chia, S., et al., *Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-*

- elevation myocardial infarction*. The American journal of cardiology, 2009. **103**(3): p. 333-337.
163. Baetta, R. and A. Corsini, *Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives*. Atherosclerosis, 2010. **210**(1): p. 1-13.
 164. Kyne, L., et al., *Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction*. American heart journal, 2000. **139**(1): p. 94-100.
 165. Maekawa, Y., et al., *Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction: a possible role for left ventricular remodeling*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **39**(2): p. 241-246.
 166. Gibson, P.H., et al., *Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting*. The American journal of cardiology, 2010. **105**(2): p. 186-191.
 167. Mehta, J., et al., *Neutrophil function in ischemic heart disease*. Circulation, 1989. **79**(3): p. 549-56.
 168. Reichlin, T., et al., *Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure*. Clinical chemistry, 2010. **56**(6): p. 944-951.
 169. Baldus, S., et al., *Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes*. Circulation, 2003. **108**(12): p. 1440-1445.
 170. Tousoulis, D., et al., *Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside*. Cytokine & growth factor reviews, 2006. **17**(4): p. 225-233.
 171. Kalay, N., et al., *Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis*. Angiology, 2012. **63**(3): p. 213-217.
 172. Akpek, M., et al., *Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention*. The American journal of cardiology, 2012. **110**(5): p. 621-627.
 173. Kaya, M.G., et al., *Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: a prospective, multicenter study*. International journal of cardiology, 2013. **168**(2): p. 1154-1159.
 174. George, J.N., *Platelets*. Lancet, 2000. **355**(9214): p. 1531-9.

175. Grouve, E. and S. Kristensen, *Stent thrombosis: definitions, mechanisms and prevention*. E-journal of Cardiology Practice, 2007. **32**(5).
176. Mizuno, K., et al., *Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes*. New England Journal of Medicine, 1992. **326**(5): p. 287-291.
177. Akasaka, T., et al., *Pathophysiology of acute coronary syndrome assessed by optical coherence tomography*. Journal of cardiology, 2010. **56**(1): p. 8-14.
178. Davies, M.J., et al., *Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death*. Circulation, 1986. **73**(3): p. 418-427.
179. Holme, P.A., et al., *Shear-induced platelet activation and platelet microparticle formation at blood flow conditions as in arteries with a severe stenosis*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1997. **17**(4): p. 646-653.
180. Storey, R.F., *Biology and pharmacology of the platelet P2Y12 receptor*. Current pharmaceutical design, 2006. **12**(10): p. 1255-1259.
181. Grove, E., et al., *The platelet polymorphism PLA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction*. Journal of internal medicine, 2004. **255**(6): p. 637-644.
182. Ware, J.A. and D.D. Heistad, *Platelet-endothelium interactions*. New England Journal of Medicine, 1993. **328**(9): p. 628-635.
183. Amsterdam, E.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes*. Circulation, 2014: p. CIR. 0000000000000134.
184. Öztürk, S., et al., *Assessment of the neutrophil to lymphocyte ratio in young patients with acute coronary syndromes*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2013. **41**(4): p. 284-289.
185. Sönmez, O., et al., *Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study/Koroner arter hastaligi varligi ve karmaşikligi ile nötrofil lenfosit oranı ilişkisi: Gözlemsel bir çalışma*. Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD, 2013. **13**(7): p. 662.
186. Tavil, Y., et al., *Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease*. Thrombosis research, 2007. **120**(2): p. 245-250.
187. McAlpine, H.M. and S.M. Cobbe, *Neuroendocrine changes in acute myocardial infarction*. The American journal of medicine, 1988. **84**(3): p. 61-66.

188. Ceremuzyński, L., *Hormonal and metabolic reactions evoked by acute myocardial infarction*. Circulation Research, 1981. **48**(6): p. 767-776.
189. Yılmaz, Y. and Z. Öngen, *Lipid dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme*. Türk Kardiyol Dern Arş, 2009. **37**: p. 7-13.
190. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. New England journal of medicine, 1997. **336**(14): p. 973-979.
191. Anzai, T., et al., *C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction*. Circulation, 1997. **96**(3): p. 778-784.
192. Thomson, S.P., et al., *Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction*. Annals of internal medicine, 1995. **122**(5): p. 335-341.
193. Friedman, G., A. Klatsky, and A. Siegelau, *Letter: Leukocyte count and myocardial infarction: correction*. The New England journal of medicine, 1974. **291**(25): p. 1361-1361.
194. Schlant, R.C., et al., *The natural history of coronary heart disease: prognostic factors after recovery from myocardial infarction in 2789 men, in Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease*. 1985, Springer. p. 74-93.
195. Huang, G., et al., *Significance of white blood cell count and its subtypes in patients with acute coronary syndrome*. European journal of clinical investigation, 2009. **39**(5): p. 348-358.
196. Cooper, H.A., et al., *White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD])*. The American journal of cardiology, 1999. **84**(3): p. 252-257.
197. AÇIKEL, M., et al., *Akut miyokard infarktüsünde akut faz reaktanlarındaki artışın erken dönem prognoz üzerine etkisi*. Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi, 2001. **33**(1): p. 17-21.
198. Dragu, R., et al., *Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction*. Atherosclerosis, 2008. **196**(1): p. 405-412.

199. Furman, M.I., et al., *Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction*. The American journal of cardiology, 1996. **78**(8): p. 945-948.
200. Kaya, H., et al., *Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease*. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2014. **20**(1): p. 50-54.
201. Azab, B., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study*. Angiology, 2013. **64**(6): p. 456-465.
202. Azab, B., et al., *Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short-and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction*. The American journal of cardiology, 2010. **106**(4): p. 470-476.
203. Tamhane, U.U., et al., *Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome*. The American journal of cardiology, 2008. **102**(6): p. 653-657.
204. Sianos, G., et al., *The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease*. EuroIntervention, 2005. **1**(2): p. 219-227.
205. Şahin, D.Y., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with the severity of coronary artery disease in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. Angiology, 2013. **64**(6): p. 423-429.
206. Tanındı, A., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with more extensive, severe and complex coronary artery disease and impaired myocardial perfusion*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2014. **42**(2): p. 125-130.
207. Kim, S.C., et al., *Prediction of Long-Term Mortality Based on Neutrophil-Lymphocyte Ratio After Percutaneous Coronary Intervention*. The American journal of the medical sciences, 2016. **351**(5): p. 467-472.
208. Acet, H., et al., *The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. J Clin Exp Invest www.jceionline.org Vol, 2014. **5**(2).
209. Cameron, H., et al., *Platelet size in myocardial infarction*. Br Med J (Clin Res Ed), 1983. **287**(6390): p. 449-451.

210. Kristensen, S.D. and J.F. Martin, *Megakaryocytes and atherosclerosis*. Clin Sci (Lond), 1992. **82**(4): p. 353-5.
211. Pizzulli, L., et al., *Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain*. European heart journal, 1998. **19**(1): p. 80-84.
212. YEŞİLBURSA, D., et al., *Akut koroner sendrom ve kararlı anginada trombosit hacim ve sayısındaki değişiklikler*. Turkiye Klinikleri Journal of Cardiology, 2003. **16**(2): p. 93-96.

