MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YENİ PARADİGMAYA GÖRE AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA LEZYON CİDDİYETİNİN SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Batuhan Özbaş

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Uğur Kemal Tezcan

MANİSA 2023

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca sadece tıbbi konularda değil hayat tecrübeleri ile de bana yol gösteren anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Ali Rıza Bilge, Prof. Dr. Uğur Kemal Tezcan, Prof. Dr. Hakan Tıkız, Prof. Dr. Özgür Bayturan, Prof. Dr. Mustafa Özcan Soylu, Doç. Dr. Bekir Serhat Yıldız ve Doktor Öğretim Üyesi Nurullah Çetin'e;

Klinik kadromuza yeni katıldıklarından dolayı kısa süre birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli öğretim üyelerimiz Doç. Dr. Ferhat Özyurtlu ve Doktor Öğretim Üyesi Mustafa Uçar'a;

Birlikte çalışmaktan dolayı keyif aldığım ve deneyimlerinden yararlandığım Dr. Ahmet Dal, Dr. Mehmet Sait Selçuk ve Dr. Eren Ozan Bakır'a;

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım Dr. Atakan Şengöz, Dr. Zafer Güldağı, Dr. Mehmet Efe, Dr. Muhammed Burak Alver, Dr. Hüseyin Erden, Dr. Serhat Agüloğlu, Dr. Metin Açar, Dr. Neşe Kayacan ve Dr. Alihan Ersin'e;

Katater laboratuvarındaki mesleki pratiğimde tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli abilerim Tek. Ethem Çevikayak, Tek. Nafiz Bayer ve Tek. Mehmet Işlak'a;

Tüm hemşire ekibi ile personel ve tıbbi sekreter arkadaşlarıma;

Beni sevgiyle büyüten ve vicdanlı bir insan olarak yetiştirerek bugünlere gelmemi sağlayan anneme ve babama;

Hayatımın en önemli dönüm noktası olan, bana huzur, mutluluk ve sonsuz sevgisini veren, her zaman benim yanımda olan, beraber yol aldığım arkadaşım, sırdaşım, sevgili eşim Sevgül Simavlı Özbaş'a

Sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Batuhan Özbaş

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER I
İÇİNDEKİLER II
TABLOLAR DİZİNİ III
ŞEKİLLER DİZİNİ IV
RESİMLER DİZİNİ V
KISALTMALAR DİZİNİ VI
I. GİRİŞ 1
II. GENEL BİLGİLER 3
1. İSKEMİK KALP HASTALIĞI 3
1.1 İskemik kalp hastalığı tanımı 3
1.2 Miyokardiyal zedelenme 5
1.3. Miyokardiyal iskemi 6
1.4 Miyokard infarktüsü 6
2. AKUT KORONER SENDROMLAR 7
2.1 ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) 8
2.2 ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) / Unstabil Anjina 8
2.3 MİNOCA 11
3. NOMİ ve OMİ 11
4. İNFLAMASYON 13
4.1 Ateroskleroz 14
4.2 SII (Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi) 18
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER 20
IV. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 22
V. BULGULAR 23
VI. TARTIŞMA 31
VII. SONUÇ VE ÖNERİLER 33
VIII. ÖZET 36
IX. SUMMARY 38
X. KAYNAKLAR 40

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-1: Akut miyokardiyal infarktüs tanımlamaları
Tablo-2: Hastaların yaş özellikleri
Tablo-3: Hastaların cinsiyet özellikleri
Tablo-4: Hastaların tanı özellikleri
Tablo-5: Güncel kılavuzlara göre sınıflama
Tablo-6: Yeni sınıflamaya göre Akut koroner sendrom hastaları
Tablo-7: Klasik sınıflamadaki grupların SII değerleri ile karşılaştırılması
Tablo-8: Yeni sınıflamadaki grupların SII değerleri ile karşılaştırılması
Tablo-9: Klasik sınıflamadaki grupların SII değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması
Tablo-10: Klasik sınıflamadaki grupların SII değerlerinin birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırması
Tablo-11: Yeni sınıflamadaki grupların SII değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması
Tablo-12: Yeni sınıflamadaki grupların SII değerlerinin birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılması
Tablo-13: SII üst sınırına göre klasik sınıflamadaki grupların dağılımı
Tablo-14: SII üst sınırına göre yeni sınıflamadaki grupların dağılımı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: (A) Koroner makro dolaşım (B) Koroner makro ve mikro dolaşım
Şekil-2: İskemik kalp hastalığının sınıflandırılması. INOCA: iskemi ve obstrüksiyonun olmadığı koroner arter hastalığı, MINOCA: miyokardiyal iskeminin olduğu ancak obstrüksiyonun olmadığı koroner arter hastalığı
Şekil-3: Miyokardiyal zedelenmeden miyokardiyal infarktüse gidişin şematik gösterimi. Miyokardiyal zedelenmenin olmadığı durum = cTn ≤ 99 persantil olması, Miyokardiyal zedelenme = cTn > 99 persantil, Miyokard infarktüsü = miyokard iskemisinin klinik kanıtı ve troponinde artma ve/veya düşmenin olduğu 99 persantil üzerindeki bir yükseklik
Şekil-4: Miyokardiyal zedelenmeden miyokardiyal infarktüse gidişin patolojisi. Özellikle uzamış iskeminin yarattığı sonuçları göstermesi açısından önem arz etmektedir
Şekil-5: Akut koroner sendromların (STEMİ, NSTEMİ / Unstabil anjina) klinik ve patolojik özelliklerine göre tanı algoritması
Şekil-6: Ateroskleroz patogenezindeki ilk yaklaşımların çizimlerinden bir kesit
Şekil-7: Aterosklerotik sürecin şematik gösterimi
Şekil-8: Ateroskleroz patogenezindeki yaklaşımların evrimi
Şekil-9: Aterom plak komplikasyonlarının patolojik sınıflandırılması. NETs: Nötrofillerin parçalanması sonucu açığa çıkan DNA materyalleri

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Philips Allura Xper FD10 Koroner Anjiyografi Cihazı

KISALTMALAR DİZİNİ

AMİ: Akut Miyokard İnfarktüsü
CAD: Coronary Artery Disease
CANTOS: Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study
cTnI: Kardiyak Troponin I
cTnT: Kardiyak Troponin T
EKG: Elektrokardiyogram
hs-CRP: Yüksek hassasiyetli C reaktif protein
IgG: İmmünglobulin G
IL-1: İnterlökin 1
IL-1β: İnterlökin 1 Beta
IL-6: İnterlökin 6
IL-10: İnterlökin 10
INOCA: Ischemia with non-obstructive coronary arteries
JUPITER: Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention
LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LBBB: Sol dal bloğu
MCP-1: Monosit Kemoatraktan Faktör-1
MINOCA: MI with non-obstructive coronary arteries
Mİ: Miyokard İnfarktüsü
NETs: Neutrophil extracellular traps
NLR: Neutrophil to Lymphocyte Ratio
NLRP-3: NLR family pyrin domain containing 3
NOMİ: Non-oklüziv Miyokard İnfarktüsü
NSTEMİ: ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü
OMİ: Oklüziv Miyokard İnfarktüsü
PDGF: Platelet-derived growth factor
PLR: Platelet to Lymphocyte Ratio
PMN: Polymorphonuclear neutrophils
SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
STEMİ: ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
SV: Sol Ventrikül
TGF-β: Transforming Growth Factor-β
TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction Trial
UA: Unstable Angina

I. GİRİŞ

William Harvey'in 1618 yılında koroner dolaşımı tanımlaması ile insanlık kalp ve dolaşım sistemini anlamaya başlamıştır. Sonraki süreçte William Heberden 1768 yılında iskemik kalp hastalığının klasik semptomu olan anjina pektorisi tanımlamış, 1878 yılında da Adam Hammer koroner trombozu antemortem olarak ilk teşhis eden olmuştur (bu durum otopsi ile doğrulanmıştır). (1)

İskemik kalp hastalığı tüm dünyadaki ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Geçmiş yıllarda sosyoekonomik farklılıklara sahip ülkeler arasında birinci sıradaki ölüm nedenleri farklılık gösterse de günümüzde artık bu durum eşitlenmiş görünmektedir. Gelişen teknolojiye ve yeni teknik yaklaşımlara rağmen iskemik kalp hastalığının ölüm nedenleri arasında hala birinci sırada yer alması dikkate değer bir durumdur. (2)

İskemik kalp hastalığı olan bireylerde görülebilen akut koroner tıkanmanın da aslında uzun süredir farkındayız. Caleb Hillier Parry' nin 1800 yılında yazdığı notlarında anjina pektorisi olan bireyler tarif edilmiş ve belirli bir takip süresi sonunda bu bireylerin otopsi verileri de paylaşılmıştır. Otopsi verilerinde en dikkat çekici nokta koroner arterlerin kemikleştiği (kalsifiye olduğu) yönündeki bulgular olmuş ve anjina pektorisin koroner hastalık ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. İlerleyen yıllarda da ani ölüm vakalarında yapılan otopsilerde akut koroner tıkanmanın varlığı saptanmış ve altta yatan neden olabileceği düşünülmüştür. (3)

Başlangıçta koroner arterlerin end-arterler olduğu görüşü hakimdi. Gözlemsel verilerin ve otopsi bulgularının artmasıyla akut koroner tıkanma yaşayan vakaların hepsinin ani kardiyak ölümle son bulmadığı görüldü. Yapılan deneysel çalışmalarda da koroner damarlar arasında kayda değer anastomozların olduğunun saptanması, koroner arterlerin end-arterler olduğu yönündeki görüşü yıkmıştır. (4)

Akut koroner tıkanma neticesinde miyokard dokusu oksijensiz kalmakta ve geri dönüşümü olmayan nekroza uğrayabilmektedir. Kardiyak biyobelirteçlerin, özellikle de miyokard dokusuna spesifik olan troponinlerin (cTnI ve cTnT) bulunuşu ile Akut miyokard infarktüsü (AMİ), kardiyak biyobelirteç yüksekliği ile tanımlanan akut miyokardiyal zedelenme ve akut miyokardiyal iskeminin klinik kanıtının birlikteliği şeklinde tanımlanmıştır. (5)

Reperfüzyon çağından önce AMİ sınıflaması yapılırken Q dalgalı / Q dalgalı olmayan miyokard infarktüsü tanımlaması kullanılmaktaydı. Bu tanımlama hasta elektrokardiyogramlarının (EKG) retrospektif olarak taranarak Q dalgası geliştirip geliştirmediğine bakmak suretiyle ortaya çıkmıştı. (6) Sonraki yıllarda

yapılan geniş randomize kontrollü çalışmalar sonucunda Akut miyokard infarktüsü şüphesi olan hastalarda fibrinolitik tedavinin kullanılmasıyla mortalitenin azaldığı saptanmış ve fibrinolitik çağı başlamıştır. Elektrokardiyogramlarında ST segment elevasyonu olan miyokard infarktüsü hastalarında fibrinolitik tedavinin yararının gözlenmesiyle de günümüzde kılavuzlara göre hala kullandığımız STEMİ / NSTEMİ paradigması devrimsel olarak ortaya çıkmıştır. (7)

Fibrinolitik tedavi ile ilgili yapılan çalışmalarda sadece EKG baz alınmış olup anjiyografi kullanılmadığından hastalarda koroner oklüzyon olup olmadığı araştırılmamıştır. Günümüz girişimsel kardiyoloji pratiğinde STEMİ kriterlerine göre hareket edildiğinde üçte bir oranında hasta akut koroner oklüzyona sahip olmasına rağmen NSTEMİ olarak tanımlanmakta ve bu hastalar Q dalgalı / Q dalgasız Mİ yaklaşımının olduğu eski günlerdeki gibi acil reperfüzyon tedavisinden mahrum kalmaktadırlar. (8)

Koroner kalp hastalığı patogenezindeki en önemli sebep olan aterosklerozun gelişiminde, düşük düzeydeki inflamatuar süreçlerin etkili olduğu bilinmektedir. Statin kullanımının da anti-inflamatuar etki ile kardiyovasküler olayların primer ve sekonder korumasında öne çıktığı yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmamızda katater laboratuvarına aldığımız Akut koroner sendrom hastaları anjiyografi sonuçlarına göre Oklüziv / Non-oklüziv Miyokard İnfarktüsü olarak tekrar sınıflandırılacaktır. İnflamasyon göstergelerinden biri olan Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) yeni paradigmaya göre sınıflandırılan akut koroner sendrom hastalarında retrospektif olarak bakılacak ve hastalık şiddeti ile lezyon ciddiyetinin bir ön gördürücüsü olup olamayacağı araştırılacaktır. (9) (10)

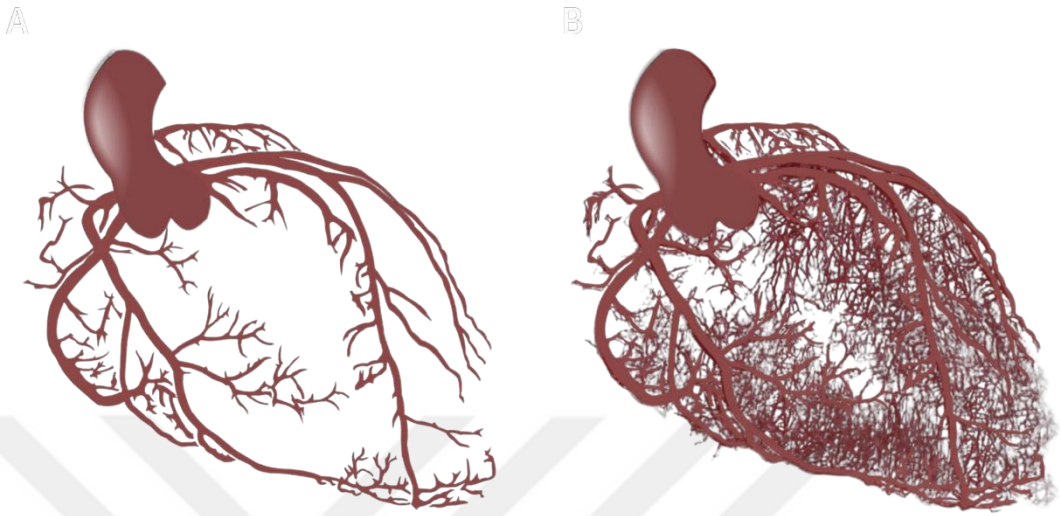
II. GENEL BİLGİLER

1. İSKEMİK KALP HASTALIĞI

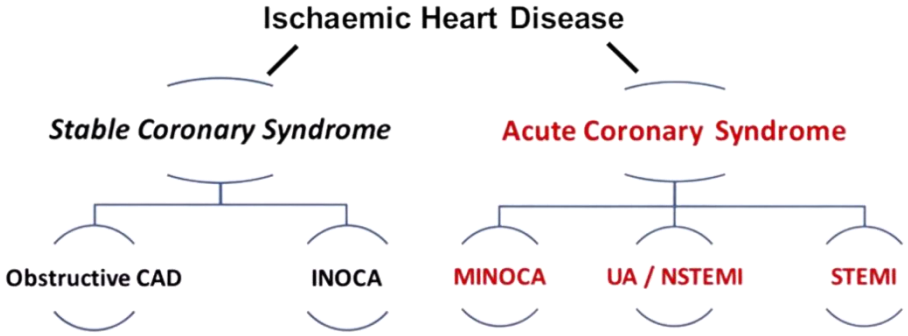
1.1 İskemik kalp hastalığı tanımı

Koroner kalp hastalığı olarak da adlandırılan iskemik kalp hastalığı dünya genelindeki ölüm nedenleri arasında birinci sıradadır. İskemik kalp hastalığının en önemli semptomu olan anjina pektoris sternum altında hissedilen ve çeneye, omuzlara, sırta veya kollara yayılım gösteren; rahatsızlık, ağırlık, basınç hissi olarak tanımlanmıştır. Egzersiz, duygusal stres, ağır yemek ile tetiklenmesi ve dakikalar içinde dinlenme veya nitrogliserin ile sönümlenmesi de semptomun karakteristiğini yansıtmaktadır. Kronik stabil anjina pektoris iskemik kalp hastalığı olan bireylerin yaklaşık %50' sinde ilk semptom olarak ortaya çıkmaktadır. Kronik koroner kalp hastalığı olanların da yaklaşık %50' si akut miyokardiyal infarktüs tanısı almaktadır. (11)

Stabil iskemik kalp hastalığı, miyokardiyal arz-talep dengesizliği sonucunda anjina pektorisi yansıtan, aralıklı ve geçici göğüs ağrısı ataklarının olduğu bir sendromdur. Klasik olarak anjina pektorisin, kan akımını sınırlandıran tıkayıcı koroner arter hastalığına bağlı olarak ortaya çıktığı kabul edilir. Anatomik olarak, bir ana koroner arterde (>2.5 mm) tek anjiyografik projeksiyonda %70 darlık olması veya iki projeksiyonda %50 darlık olması veya sol ana koroner arterde %50 darlık olması tıkayıcı koroner arter hastalığı için en sık kullanılan eşik değerlerdir. Buna rağmen koroner mikrovasküler hastalık durumunda, makroskobik olarak tıkayıcı bir koroner arter hastalığı kanıtı olmadan da anjina pektorisin görülebileceği unutulmamalıdır. (12)



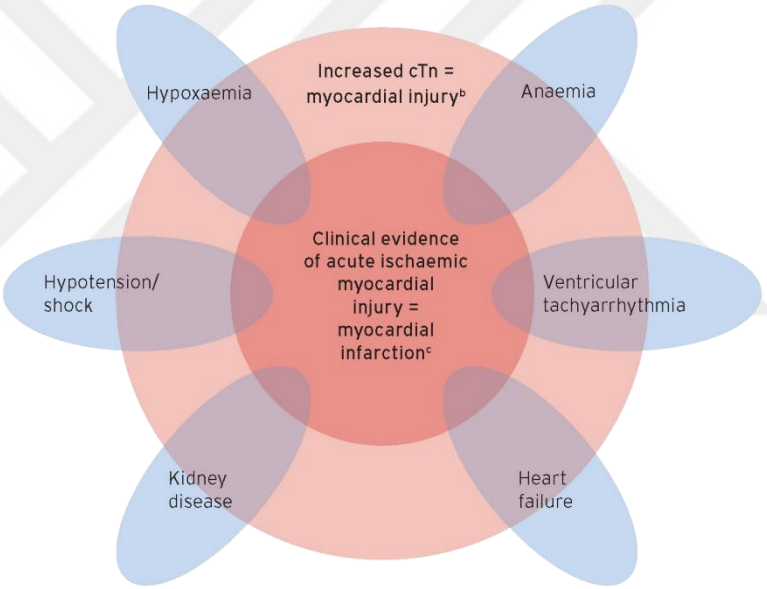
Şekil -1: (A) Koroner makro dolaşım (B) Koroner makro ve mikro dolaşım (Kaynak: Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2018 Nov 27;72(21):2625-2641.)



Şekil -2: İskemik kalp hastalığının sınıflandırılması. INOCA: iskemi ve obstrüksiyonun olmadığı koroner arter hastalığı, MINOCA: miyokardiyal iskeminin olduğu ancak obstrüksiyonun olmadığı koroner arter hastalığı (Kaynak: Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. Heart. 2018 Feb;104(4):284-292.)

1.2 Miyokardiyal zedelenme

Miyokardiyal zedelenme ve miyokardiyal iskemi özünde benzer durumlardır. Çünkü iki durumun da tanımlanmasında yükselmiş kardiyak troponin değerleri belirleyici olmaktadır. Yükselmiş troponin değerleri sonucunda, eğer miyokardiyal iskemi varlığını destekleyen semptomatik kanıtlarımız yok ise miyokardiyal zedelenme tanısı söz konusu olmaktadır. Kısaca belirtmek gerekirse miyokardiyal zedelenme troponin artışına sebep olan özellikle non-koroner ve non-kardiyak hadiselerin bir neticesidir. (5) (13)



Şekil -3: Miyokardiyal zedelenmeden miyokardiyal infarktüse gidişin şematik gösterimi. Miyokardiyal zedelenmenin olmadığı durum = cTn ≤ 99 persantil olması, Miyokardiyal zedelenme = cTn > 99 persantil, Miyokard infarktüsü = miyokard iskemisinin klinik kanıtı ve troponinde artma ve/veya düşmenin olduğu 99 persantil üzerindeki bir yükseklik. (Kaynak: Kristian Thygesen and others, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019, Pages 237–269)

1.3. Miyokardiyal iskemi

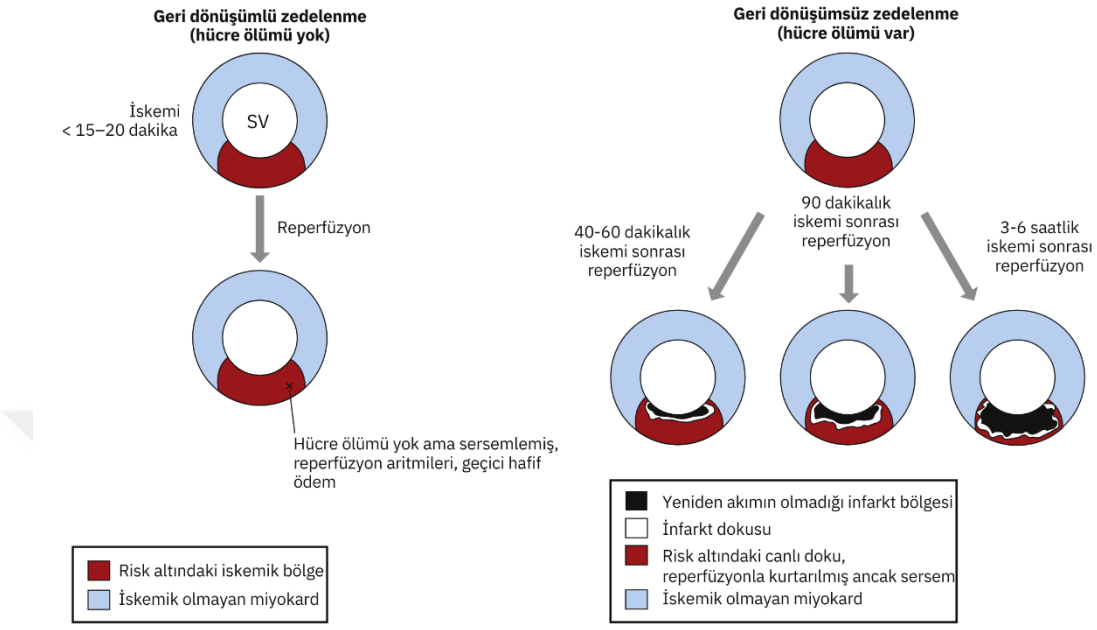
Miyokardiyal iskemi özellikle bir epikardiyal koroner arterde yaşanan total veya totale yakın tıkanıklık sonucunda miyokard dokusunun oksijensiz kalması ile karakterize, en sık da anjina pektoris olarak tanımlanan semptom ile dışa vurulan bir antite şeklinde tanımlanmaktadır. (14)

Miyokardiyal zedelenme, miyokardiyal iskemi ve miyokard infarktüsü olarak adlandırılan olaylar birbirleri ile iç içe geçmiştir. Ayrımlarında belli başlı köşe taşları kullanılmaktadır. Miyokardiyal zedelenmenin tanımlanmasında troponin yüksekliğinin belirleyici olduğunu belirtmiştik. Bu nedenle miyokardiyal zedelenme, miyokardiyal iskemi tanısı alan her hastada temel olarak olmak zorunda olan bir durumdur. Ancak her miyokardiyal zedelenme olan hastada miyokardiyal iskemi olmadığını da unutmamalıyız. (5) (13) (14)

1.4 Miyokard infarktüsü

Miyokard infarktüsü tanısı için uzamış miyokard iskemisinin yarattığı miyokardiyal nekrozun klinik kanıtı gerekmektedir. Tanı için kardiyak troponin değerlerinde artış ve/veya azalma ile birlikte en az bir ölçümün 99 persantil üzerinde olması gerekmekte ve buna ek olarak aşağıdaki bulgulardan en az birinin de olması gerekmektedir: (a) miyokardiyal iskemi semptomları, (b) yeni veya yeni olduğu varsayılan ST-T değişikliği, (c) yeni gelişen sol dal bloğu, (d) elektrokardiyogramda patolojik Q dalgası gelişmesi, (e) canlı miyokard dokusunun kaybının veya miyokardiyal bölgesel duvar hareket kusurunun görüntüleme kanıtı, (f) anjiyografi veya otopsi ile intrakoroner trombüs kanıtı (13)

Akut miyokard infarktüsü güncel kılavuzlara göre elektrokardiyogramda ST segment elevasyonu olup olmadığına göre pratik olarak sınıflandırıldığı gibi ayrıca altı ayrı tipte incelenmektedir. Koroner aterotromboza bağlı olan infarktüs (tip 1), arz-talep dengesizliğine bağlı olan infarktüs (tip 2), ani ölüme sebep olan ve ileri kardiyak değerlendirmeye imkân vermeyen infarktüs (tip 3), perkütan koroner girişim ile ilişkili infarktüs (tip 4), koroner stent trombozu ile ilişkili infarktüs (tip 5), koroner arter by-pass greftleme ile ilişkili infarktüs (tip 6) (15)



Şekil -4: Miyokardiyal zedelenmeden miyokardiyal infarktüse gidişin patolojisi. Özellikle uzamış iskeminin yarattığı sonuçları göstermesi açısından önem arz etmektedir. (Kaynak: Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, twelfth edition, Elsevier Inc. 2022, Page 645)

2. AKUT KORONER SENDROMLAR

Akut koroner sendromlar olarak tanımlanan klinik tabloların temel sebebi Akut miyokardiyal infarktüs olarak nitelendirilen durumdur. Akut miyokardiyal infarktüse sebep olan patolojik mekanizma aterosklerotik zeminde gelişen hassas bir plaktaki erozyon veya rüptür sonucu trombotik süreçlerin başlaması ve bunun sonucunda koroner kan akımının parsiyel veya tam olarak kesintiye uğraması şeklinde açıklanmaktadır. Koroner kan akımındaki bu parsiyel veya tam kesinti miyokard dokusunda öncelikle iskemiye sonrasında da sürenin uzamasına bağlı olarak geri dönüşümsüz olaylara (infarktüs-nekroz) yol açabilmektedir. Miyokard dokusundaki bu iskemi-infarktüs-nekroz süreçleri hastalarda semptomatik yakınmalara, elektrokardiyogram ve ekokardiyografi bulgularına, kardiyak biyobelirteçlerde değişimlere sebep olmaktadır. İşte bu histopatolojik değişimler ve klinik bulguların birlikteliği sonucunda akut koroner sendromlar olarak nitelendirilen antiteler tanımlanmaktadır. (15)

Akut koroner sendromlar pratik olarak elektrokardiyogram bulgularına göre STEMİ (ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü), NSTEMİ (ST segment elevasyonlu olmayan miyokard infarktüsü) / Unstabil Anjina şeklinde

sınıflandırılmaktadır. Güncel kılavuzlara göre total koroner tıkanma sonucu STEMİ geliştiği, parsiyel tıkanma veya kollateral dolaşım ağının iyi geliştiği total koroner tıkanmalar sonucunda da NSTEMİ / Unstabil Anjina geliştiği kabul görmektedir. Ayrıca yaklaşık %10' luk bir hasta grubunda da Akut miyokardiyal infarktüs gelişmesine rağmen kritik epikardiyal koroner arter hastalığının saptanamadığının da bilinmesi gerekmektedir. Bu durum MİNOCA olarak adlandırılmaktadır. (15)

Akut koroner sendromların güncel kılavuzlara göre yapılan bu sınıflamasına rağmen NSTEMİ ön tanısı ile koroner anjiyografi yapılan Akut koroner sendrom hastalarının yaklaşık üçte birinde total koroner tıkanma saptanmaktadır. Bu hastaların mortaliteleri STEMİ hastaları ile benzer olmasına rağmen erken koroner invaziv girişimden fayda görememektedirler. Bu yüzden akut koroner sendromların tanısında artık yeni bir paradigmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. (6) (8)

2.1 ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ)

Akut koroner sendromlar arasında belki de en önemlisi olan STEMİ, sürekli devam eden tipik göğüs ağrısı olan veya iskemiyi destekleyen başka bir semptomu olan hastalarda çekilen elektrokardiyogramda, en az iki komşu derivasyonda ST segment elevasyonu görülmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Akut koroner sendrom ile hastaneye başvuran hastaların yaklaşık %38' inde STEMİ saptanmaktadır.

Göğüs ağrısı ile başvuran her hastaya ilk 10 dk içinde elektrokardiyogram çekilmelidir. Şayet STEMİ tanısı koyulursa etyolojiden total koroner tıkanma sorumlu olduğundan hastalar ivedi bir şekilde katater laboratuvarına alınmalıdır. ST segment elevasyonunun EKG tanısına gelecek olursak burada milimetre kriterleri kullanılmaktadır. Standart kalibrasyonda (10 mm/mV) çekilen bir elektrokardiyogramda birbirini takip eden en az iki komşu derivasyonda; 40 yaş altındaki erkekler için ≥ 2.5 mm, 40 yaş ve üstündeki erkekler için ≥ 2 mm veya kadınlarda V_2-V_3 derivasyonlarında ≥ 1.5 mm ve/veya diğer tüm derivasyonlarda ≥ 1 mm ST segment elevasyonu olması tanı koydurucu olarak kabul edilmektedir (sol ventrikül hipertrofisi veya sol dal bloğu olmaması şartıyla). (16)

2.2 ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) / Unstabil Anjina

İskemik kalp hastalıkları, kronik stabil anjinadan akut koroner sendromlara kadar değişebilen şekillerde kliniğe yansıyabilmektedir. Akut koroner sendromları kronik stabil anjinadan ayırmak için bazı özellikler kullanılmaktadır: (a) dinlenme halinde veya minimal egzersizle semptomların

aniden başlaması (b) tedavi edilmezse semptomların en az 10 dk sürmesi (c) sternumun altında şiddetli ağrı, baskı ve rahatsızlık hissi (d) gittikçe sıklığı artan ve şiddetlenen, hatta uykudan uyandıran bir anjina paterni.

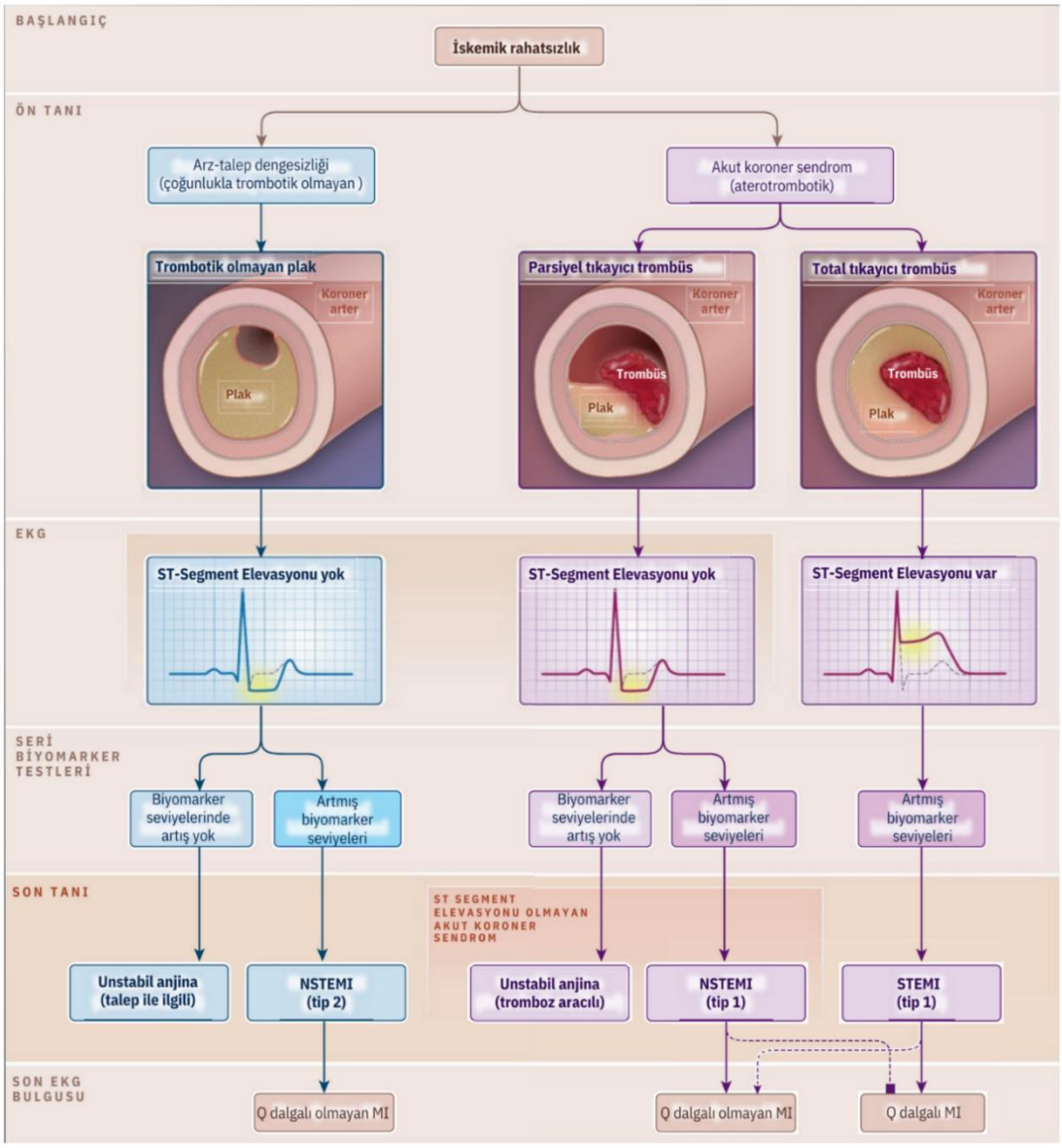
12 derivasyonlu EKG ve miyokardiyal nekrozun göstergesi olan kardiyak biyobelirteçler Akut koroner sendromların üç tipini birbirinden ayırmak için vazgeçilmezdir. Tipik anjinal yakınması olan hastalarda çekilen EKG'de inatçı (> 20 dakika) ST segment elevasyonunun görülmediği durumda şayet kardiyak biyobelirteçlerde anlamlı yükseklik varsa NSTEMİ tanısı söz konusu olmaktadır. Unstabil anjina ise tipik anjinal yakınması olan hastalarda miyokardiyal nekrozun göstergesi olan kardiyak biyobelirteçlerde yükselme olmaması durumunda tanı almaktadır. Unstabil anjina tanısı alan hastalar NSTEMİ tanısı alanlara göre daha iyi prognozlu olmaktadırlar.

Günümüzde Akut koroner sendrom ile başvuranların yaklaşık %70'i NSTEMİ olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalara göre son yıllarda STEMİ sıklığı azalmakta, NSTEMİ sıklığı artmaktadır. Koruyucu önlemlerin (antiagregan ve statin kullanımı) artması ve yüksek hassasiyetli troponin sayesinde Unstabil anjina tanılarının NSTEMİ yönüne kayması bu oransal değişimi açıklayan en önemli sebeplerdendir.

Özellikle hastalar semptomatik olduğunda görülen en sık EKG bulguları ST segment depresyonu ve T dalga inversiyonudur. Eğer mümkünse hastanın daha önce çekilen EKG'si ile karşılaştırma yapmak dinamik değişikliği saptayabilmek açısından önemlidir. Çünkü ST segment depresyonu yaratan 0.05 mV kadar küçük bir değişim bile NSTEMİ tanısı açısından sensitif olmaktadır. Derin (> 0.2 mV) T dalga inversiyonu da NSTEMİ tanısını destekleyici bir EKG bulgusudur ancak tanı için mutlak gerekli değildir. NSTEMİ ön tanısı olan hastalarda yeni gelişen T dalga anormalliklerinin miyokardiyal ödem ile güçlü ilişkisinin olduğu yapılan MRI görüntüleme çalışmaları sonucunda saptanmıştır.

Akut koroner sendromların ayrımında ST segmentindeki değişimlerin öneminden bahsettik. ST segmentindeki ısrarcı yükselmenin dışında 20 dakikadan az süren geçici ST segment yükselmesi durumunda bu hastaların yaklaşık %10 kadarında Unstabil anjina ve Koroner vazospazm tanılarının söz konusu olduğu da bir kenara not edilmelidir. Bütün bunlarla birlikte NSTEMİ tanısı alan hastaların yaklaşık yarıdan fazlasında normal EKG bulgularının olduğu da bilinmelidir.

Unstabil anjina, NSTEMİ ve STEMİ durumlarına göre erken dönemde daha düşük mortaliteye sahiptir. NSTEMİ de STEMİ' ye göre erken dönemde daha düşük mortaliteye sahiptir. Uzun dönemde ise NSTEMİ' nin STEMİ' ye göre mortalitesi artmaktadır. (17) (18)



Şekil -5: Akut koroner sendromların (STEMİ, NSTEMİ / Unstabil anjina) klinik ve patolojik özelliklerine göre tanı algoritması. (Kaynak: Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2017 May 25;376(21):2053-2064.)

2.3 MİNOCA

Tıkayıcı olmayan koroner arterler ile birlikte görülen miyokardiyal infarktüs olarak tanımlanan ve Akut koroner sendromlar arasında bulunan bu klinik durum, yapılan anjiyografide tıkayıcı koroner arter oklüzyonu saptanmayan (hiçbir koroner arterde ≥ %50 tıkanıklık olmaması) ancak iskemiye bağlı infarktüsün klinik kanıtının olması şeklinde tanımlanmaktadır. Miyokardiyal infarktüs tanısı ile gelen hastaların yaklaşık %5-10 kadarında görülmektedir. (19)

3. NOMİ ve OMİ

Trombolitik tedavi ve Perkütan koroner girişimlerin total koroner tıkanma veya totale yakın koroner tıkanma ile başvuran akut koroner sendrom hastalarındaki iskemik miyokardiyum üzerine kurtarıcı olduğu ve geri dönüşsüz infarktüse gidişi engellediği kanıtlanmıştır. Güncel kılavuzlara göre Akut koroner sendrom ile başvuran hastalardaki akut koroner tıkanmanın ön gördürücüsü olarak elektrokardiyogram kriterleri kullanılmaktadır. EKG'de ST segment elevasyonu olup olmadığı baz alınarak erken reperfüzyon tedavi kararı alınmaktadır. EKG temel alınarak yapılan bu sınıflamanın bazı yetersizliklerinin olduğu özellikle anjiyografi pratiğinin artmasıyla ortaya çıkmıştır. Yapılan bazı çalışmalara göre NSTEMİ tanısı alan hastaların yaklaşık %25-30'unda akut koroner oklüzyon saptanmaktadır. Bu hastalar tanı almadaki bu handikap yüzünden invaziv tedaviyi geç almaktadırlar.

Akut koroner sendrom hastalarının en önemli grubu olan total koroner tıkanma yaşayan hastaların tanısında klasik elektrokardiyografi yaklaşımının yetersiz kaldığı aşikardır. Trombolitik çağından günümüze kalan bu elektrokardiyografik tanı yaklaşımının Akut koroner sendromlardaki anatomik substratı tam yansıtamaması doğal olarak normaldir çünkü o dönemde tanı için anjiyografi henüz kullanılmamaktaydı. Günümüzde gelişen anjiyografik teknik ışığında yeni bir Akut koroner sendrom tanı yaklaşımına ihtiyaç vardır.

Akut koroner oklüzyon kavramı koroner arter hastalığının tarihsel bağlamında uzun yıllardır farkında olunan bir durumdur. Güncel kılavuzlara göre STEMİ' nin eş anlamlısı olarak kullanılsa da yukarıda da bahsettiğimiz gibi bu iki durum birbiri ile tam olarak örtüşmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda Oklüziv miyokard infarktüsü (OMİ) ve Non-oklüziv miyokard infarktüsü (NOMİ) olarak iki tanımlama yapılmıştır. OMİ tamamiyle anatomik olarak, total koroner oklüzyonun veya totale yakın koroner oklüzyonun yetersiz epikardiyal kollateral damarlar ile görülmesi şeklinde

tanımlanmıştır. NOMİ ise OMI kanıtının olmadığı Akut miyokard infarktüsü şeklinde tanımlanmaktadır. (20) (21) (22) (23)

Yaklaşımların tanımları ve terminolojileri	
STEMİ	4. Uluslararası Miyokardiyal infarktüsü tanım kılavuzuna göre STEMİ kriterleri ile örtüşen elektrokardiyogram bulgularının olduğu akut miyokardiyal infarktüs
Yanlış pozitif STEMİ	STEMİ ile örtüşen elektrokardiyogram kriterlerinin olması ancak bu durumun herhangi bir iskemiye sebep olmaması, sorumlu damar lezyonunun olmaması ve akut miyokardiyal infarktüsün olmaması
Gerçek pozitif STEMİ STEMİ(+)OMİ	STEMI ile örtüşen EKG kriterlerinin olması ve Akut miyokard infarktüsüne sebep olan oklüziv miyokard infarktüsünün olması
Oklüziv Mİ(OMİ)	Tip 1 miyokardiyal infarktüse sebep olan total koroner oklüzyon veya totale yakın koroner oklüzyonun yetersiz epikardiyal kollateral dolaşım ile birlikte olması, Oklüziv miyokard infarktüsü STEMI'nin anatomik ve patofizyolojik substratıdır ancak her OMI, STEMİ şeklinde manifest olmamaktadır.
Non-oklüziv Mİ(NOMİ) Oklüzyonun olmadığı NSTEMİ	Anjiyografik, laboratuvar ve klinik olarak OMİ kanıtının olmadığı Akut miyokard infarktüsü

Tablo-1: Akut miyokardiyal infarktüs tanımlamaları (Kaynak: Meyers HP, Bracey A, Lee D, Lichtenheld A, Li WJ, Singer DD, Kane JA, Dodd KW, Meyers KE, Thode HC, Shroff GR, Singer AJ, Smith SW. Comparison of the ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) vs. NSTEMI and Occlusion MI (OMI) vs. NOMI Paradigms of Acute MI. J Emerg Med. 2021 Mar;60(3):273-284.)

STEMİ kriterleri akut koroner oklüzyonların yaklaşık dörtte birini kaçırmaktadır. Yine yaklaşık dörtte bir oranda gereksiz anjiyografik işlemlere sebep olmaktadır. Günümüzdeki bazı görüşler akut koroner oklüzyonun bir EKG bulgusu ile değil de patolojijk durumun kendisiyle tanımlanması gerektiğini savunmaktadır. (22)

STEMİ kriterlerinin sensitivitesi de spesifitesi de düşüktür. STEMİ kriterlerini karşılamayan ancak akut koroner oklüzyonu olan akut koroner sendrom hastaları olduğundan OMİ/NOMİ tanımlaması ortaya çıkmıştır. Yapılan araştırmalara göre ST segment elevasyonu gösteren çoğu OMİ hastasında EKG bulgularının STEMİ kriterleri ile uyuşmadığı saptanmıştır. Ayrıca OMİ'nin, hiperakut T dalgaları, terminal QRS distorsiyonu ve düşük QRS amplitüdü gibi bazı EKG indikatörlerinin olduğu da bulunmuştur. (24)

Bu EKG bulgularının değerlendiren kişiye bağlı ve subjektif olduğu unutulmamalıdır. Yapılan başka çalışmalara göre de hemen göze çarpmayan ve kriterlere uymayan ST segment elevasyonu, hiperakut T dalgaları (winter paterni de içerir), resiprokal ST segment depresyonu ve/veya negatif hiperakut

T dalgaları, en fazla V1-4'de görülen OMİ için indikatif ST segment depresyonları, şüpheli akut patolojik Q dalgaları, terminal QRS distorsiyonu, inferior derivasyonların herhangi birinde ST segment elevasyonu ve aVL'de ST segment depresyonu veya T dalga inversiyonu, LBBB/pace ritmi olan hastalarda pozitif modifiye Sgarbossa kriterleri gibi EKG bulgularının OMİ ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. (25) (26) (27) (28) (29)

OMİ'nin tanımlaması şu şekilde yapılmaktadır: Akut sorumlu lezyonun TIMI 0-2 akım ile birlikte olması veya anjiyografik olarak akut tıkayıcı olmayan TIMI 3 akıma sahip sorumlu lezyonun geniş bir infarkt sahası ile birlikte olması (pik troponin T ≥ 1.0 ng/mL veya I ≥ 10.0 ng/mL) veya anjiyografi yoksa yüksek kardiyak troponin ile yeni gelişen sol ventrikül duvar hareket kusuru veya anjiyografi yapılamamış ölümlerde STEMİ' nin EKG kanıtının olması.(21) (30)

4. İNFLAMASYON

Rudolph Virchow arteriosklerotik plak gelişiminde inflamasyonun önemini 1858 yılında tanımlamıştır. Bundan yaklaşık altmış yıl sonra Russell Ross aterosklerozun inflamatuar bir hastalık olduğunu, patogenezinde sadece saf lipit birikiminin rol oynamadığını aksine çeşitli hücre tiplerinin multifaktöriyel bir şekilde etyolojide yer aldığını belirtmiştir. İlerleyen yıllarda da yapılan çeşitli araştırmalar inflamatuar hipotezi destekler nitelikte sonuçlanmıştır. Özellikle bir inflamatuar marker olan hs-CRP' nin, LDL-K gibi güçlü bir kardiyovasküler risk belirteci olduğunun bulunması dikkate değerdir. Bütün bunlara rağmen günümüzde inflamatuar hipotez klinik yaklaşıma tam olarak yansımamıştır.

İnflamasyon aterosklerotik sürecin tüm aşamalarında yer almaktadır. Özellikle oklüzyona ve infarkta sebep olan plak formasyonu ile akut rüptür durumlarıyla arasında önemli bir patofizyolojik ilişki vardır. (31)

Aterogenezde rol oynayan IL-1 inflamatuar sitokinlerden biridir. NLRP3 inflamazomu ile aktive olduktan sonra mesajcı sitokin olan IL-6 'nın ekspresyonunu sağlar. IL-6 da inflamasyon olan lokal bölgelerden salınıp karaciğere gider ve böylelikle protein sentezini yeniden programlayarak akut faz yanıtına sebep olur. Bu akut faz yanıtı sonrası karaciğerden salınan temel reaktan hs-CRP olup klinik pratikte üzerinde en çok çalışılan ve en çok araştırma yapılan moleküldür. hs-CRP miyokardiyal infarktüs, inme, periferik arter hastalığı, ani kardiyak ölüm gibi durumlar için LDL seviyeleri düşük olsa bile bağımsız bir risk faktörüdür. JUPITER çalışmasında hs-CRP ≥ 2 mg/dL olmasının risk arttırıcı bir faktör olarak kullanılabileceği saptanmıştır. (32)

hs-CRP seviyelerinin altta yatan aterosklerotik hastalık ile ilişkisinin ılımlı olduğu unutulmamalıdır. Yani subklinik hastalık ile ilişkisi zayıftır. Akut plak rüptürü ve/veya trombozu gibi ani gelişen klinik durumlarda ise hs-CRP öne

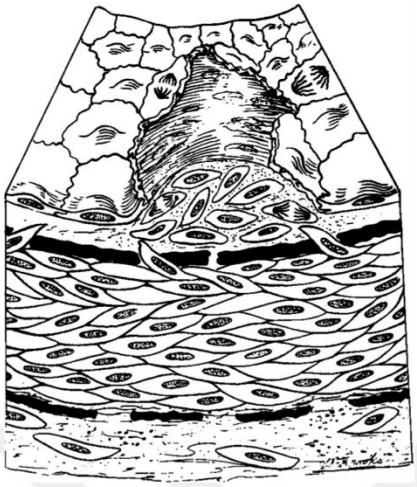
çıkmaktadır. Yine JUPITER çalışmasında statin tedavisinin LDL-K seviyelerini düşürmesinden bağımsız olarak antiinflamatuar etkisi ile hs-CRP düzeyini azalttığı ve bunun da vasküler olaylarda azalma sağladığı bulunmuştur. Ayrıca statin tedavisinden sonraki LDL-K ve hs-CRP düzeylerindeki azalmanın birlikte oluşunun klinik faydayı ciddi oranda arttırdığı saptanmıştır. Tüm bu sonuçlara rağmen JUPITER çalışmasının inflamasyon hipotezine ve bunun direkt olarak aterotromboza olan etkisine odaklanmadığı unutulmamalıdır. Bu noktada CANTOS çalışması bu ihtiyaca yanıt vermiştir. IL-1β'ya bağlanan bir monoklonal antikor olan Canakinumab ile tasarlanan bu çalışmada, ilacı kullanan kişilerde plaseboya göre majör istenmeyen kardiyak olaylarda %15 azalma saptanmıştır. (32) (33) (34)

4.1 Ateroskleroz

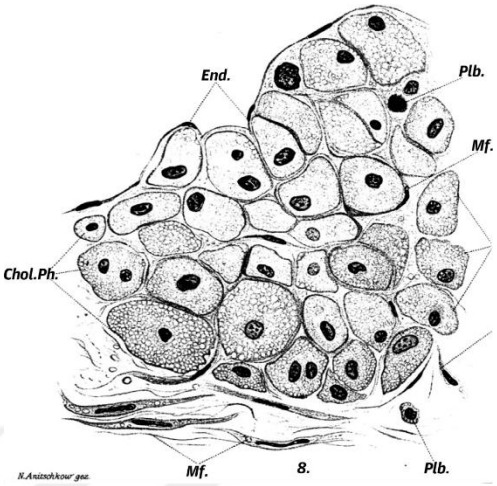
Ateroskleroz sürecinin sadece lipit birikiminden ibaret olmadığı konusundan daha önce bahsetmiştik. Aterogenezin konsepti yıllar içinde değişim gösterse de inflamasyonun rol oynadığı proliferatif bir hastalık olduğunun Virchow tarafından keşfedilmesinden bu yana günümüzde tüm yaklaşımların sentezinden bir konsept ortaya çıkmıştır.

Aterom plak oluşumunda ve gelişiminde vasküler düz kas hücrelerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Endotel hasarının yarattığı uyarı ile aktive olan trombositlerden salınan PDGF düz kas hücre proliferasyonunun tetiklenmesinde temel rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyonun, tüm risk faktörleri ile arteriyel duvardaki hücresel yapıların ilişkisinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bilgilerin ışığında inflamasyonun ateroskleroz sürecindeki rolünün daha iyi anlaşılması ile yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi sağlanacaktır. (35)

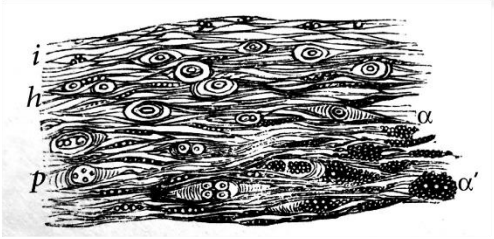
Lipoprotein moleküllerinin vasküler intimada birikmesi sonrasında moleküler düzeyde bu yapılar modifiye olmaktadırlar. Oksidatif stres ürünleri özellikle bu modifiye lipoprotein molekülleri ve lokal sitokinleri indükleyerek immün sistem yanıtının başlamasına sebep olurlar. Bunun sonucunda öncelikle dolaşımdaki monositlerin intimal bölgeye göç etmesi ile doku makrofajları ortaya çıkar. Makrofajlardaki scavenger reseptörleri vasıtasıyla lokal dokudaki modifiye lipoprotein molekülleri temizlenmeye çalışılır ancak bu reaksiyon köpük hücrelerinin oluşumuyla sonuçlanır. Bütün bunlar olurken vasküler media tabakasındaki düz kas hücreleri de intima tabakasına yani olay sahasına göç etmeye başlarlar. Bu göç ile aynı zamanda prolifere de olan düz kas hücreleri aterosklerotik plağın gelişmesine ve büyümesine sebep olmaktadır. (36)



Vasküler düz kas hücrelerinin endotel hasarı sonrası trombositlerden salınan PDGF mediyatörünün etkisiyle aterom plağa göçü ve proliferasyonu. Bu fenomen aterosklerozu inflamasyon ve lökositlerden bağımsız basit bir fenomen olarak görüyordu. (Ross ve Glomset 1970)

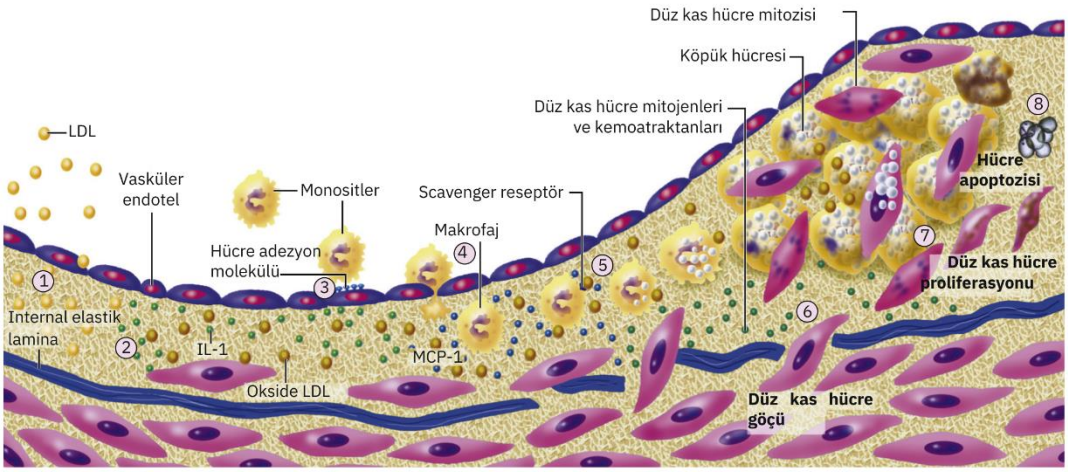


Kolesterol zengin diyet uygulanan farede köpük hücrelerinden zengin bir arteriyel lezyon. Devamlılığı bozulmamış endotel (End.). Makrofajlar (Mf.). Bazıları çift çekirdekli olan kolesterol yüklü fagositler (Chol.Ph.). Köpük hücrelerinin altında muhtemelen düz kas hücreleri olan bipolar iğ şeklindeki hücreler. (Anitchkov)



Ateromatöz köpük hücreleri (a′). Çoğalan hücrelerin tabakası (p). Bir hücre katmanı (h). İntimal endotel hücre sırasının altındaki lümen yüzeyi (i). 19. yy ortalarında yapılan bu çizimde lipit çekirdek (a,a′), düz kas hücre invazyonu (p), fibröz başlık, intakt endotel tabakası görülmektedir. (Virchow)

Şekil-6: Ateroskleroz patogenezindeki ilk yaklaşımların çizimlerinden bir kesit (Kaynak: Libby P, Hansson GK. From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 24;74(12):1594-1607.



1- İntimada lipoprotein partiküllerinin birikimi. **2-** Oksidatif stres ürünleri, bunlar modifiye lipoproteinlerdekiler de dahil olmak üzere lokal sitokinleri indükleyebilmektedirler. **3-** İndüklenen sitokinler, dolaşımdaki lökositlerin bağlanmasını ve intimaya göçünü sağlayan adezyon moleküllerinin endotel yüzeyindeki ekspresyonunu arttırırlar. **4-** Kandaki monositler Monosit kemoatraktan faktör-1 (MCP-1) gibi sitokinler vasıtasıyla arteriyel duvardan içeri girerler. **5-** Scavenger reseptörleri modifiye lipoprotein moleküllerini hücre içine alarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü sağlar. **6-** Düz kas hücreleri media tabakasından intima tabakasına göç eder. **7-** Düz kas hücrelerinin çoğalması ile aterosklerotik plağın gelişimi sağlanır. Klinik olarak bu aşamada yağlı çizgilenmeler fibro-yağlı lezyonlara dönüşmektedir. **8-** İlerleyen aşamalarda kalsifikasyon gelişebilir, fibrozis devam eder. Bazen programlı olarak düz kas hücreleri apoptoza uğrar. Lipit çekirdeğin yüzeyini kaplayan fibröz kapsül programlı olarak apoptoza uğrayan hücreler ve onların materyallerinden oluşmaktadır.

Şekil-7: Aterosklerotik sürecin şematik gösterimi (Kaynak: Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, twelfth edition. 12th ed. Eugene Braunwald, editor. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2022. 429 p.)

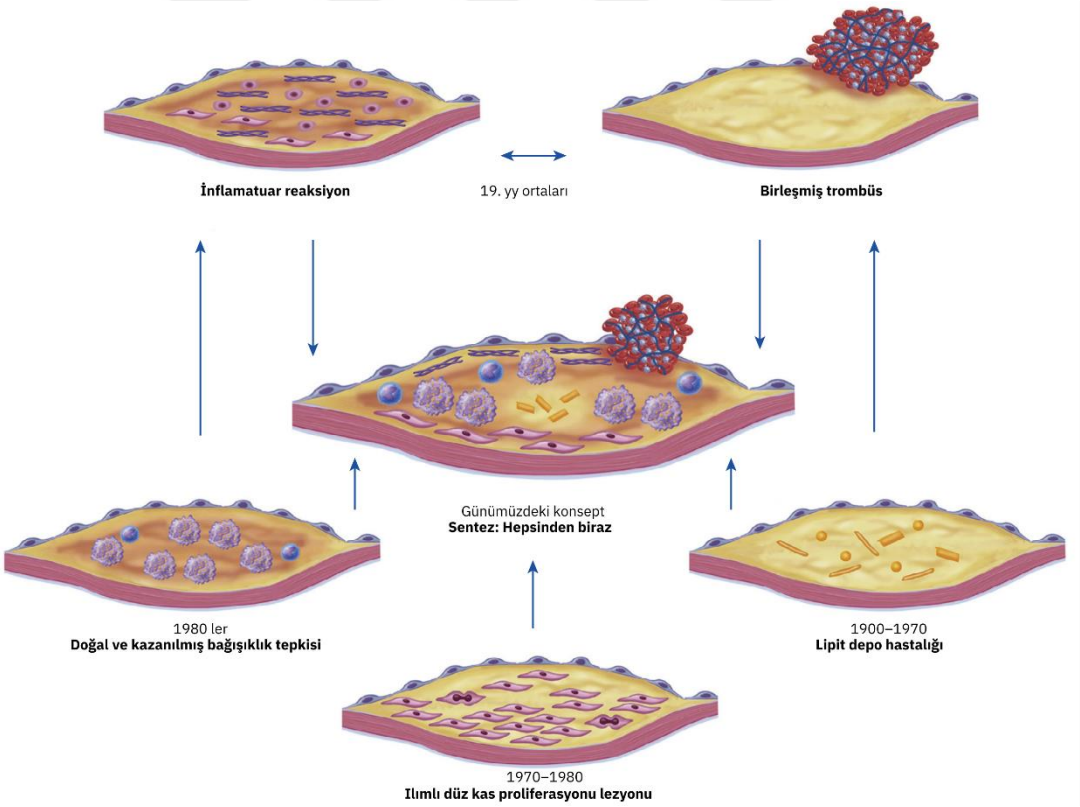
Geçmiş yıllarda yapılan gözlemsel çalışmalar ve klinik kanıtlar inflamasyon ve immünitenin aterogenezde temel role sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu sürecin erken dönemlerinde makrofaj kökenli köpük hücreleri lipit moleküllerinin dokuya girişi için rezervuar görevi görmekte, aterosklerotik lezyonun gelişimine katkı sağlamakta ve birçok inflamasyon uyarıcı mediyatör salgılanmasını sağlamaktadır. Bu fagositik hücreler aynı zamanda lezyon bölgesinde serbest oksijen radikallerinin salınımına da sebep olarak inflamasyonu arttırmakta ve lezyonların ilerlemesine sebep olmaktadırlar. Bu immünolojik yanıt doğal bağışıklık ile açıklanmaktadır. (37)

Aterosklerotik plakların progresyonunda kazanılmış bağışıklık yanıtı da önem arz etmektedir. Aterosklerotik lezyonlardaki fagositlerin yanında dendritik hücreler T hücrelerine antijen sunmaktadırlar. Bu hücresel ilişkinin kazanılmış bağışıklık yanıtını başlattığı düşünülmektedir. Adaptif bağışıklık yanıtının doğası gereği fonksiyonları farklı birden fazla T hücre tipi farklı sonuçlara sebep olmaktadır. Bazı tipleri inflamasyonu arttırıcı etkide bulunurken bazı tipleri de çeşitli mediyatörler (TGF-β, IL-10) vasıtasıyla inflamasyonu baskılayıcı etkide bulunmaktadır. Kısacası adaptif bağışıklık yanıtı aterosklerotik lezyonlarda orkestra şefi gibi davranmaktadır diyebiliriz. (38)

Aterosklerozun en önemli komplikasyonlarından olan plak rüptürü ve trombozis genellikle aniden ortaya çıkan durumlardır. Aterosklerotik süreç yıllar içinde gelişen bir klinik durum olduğundan buna bağlı olarak ilerleyici arteriyel lümen daralması genellikle bir süre sonra hastada semptomlara neden olmaktadır. Buna rağmen ani gelişen plak rüptürü ve trombozis nedeniyle gelişen miyokardiyal infarktüs öncesi genellikle çoğu hastada ne yazık ki belirgin semptom gözlenmemektedir. (39)

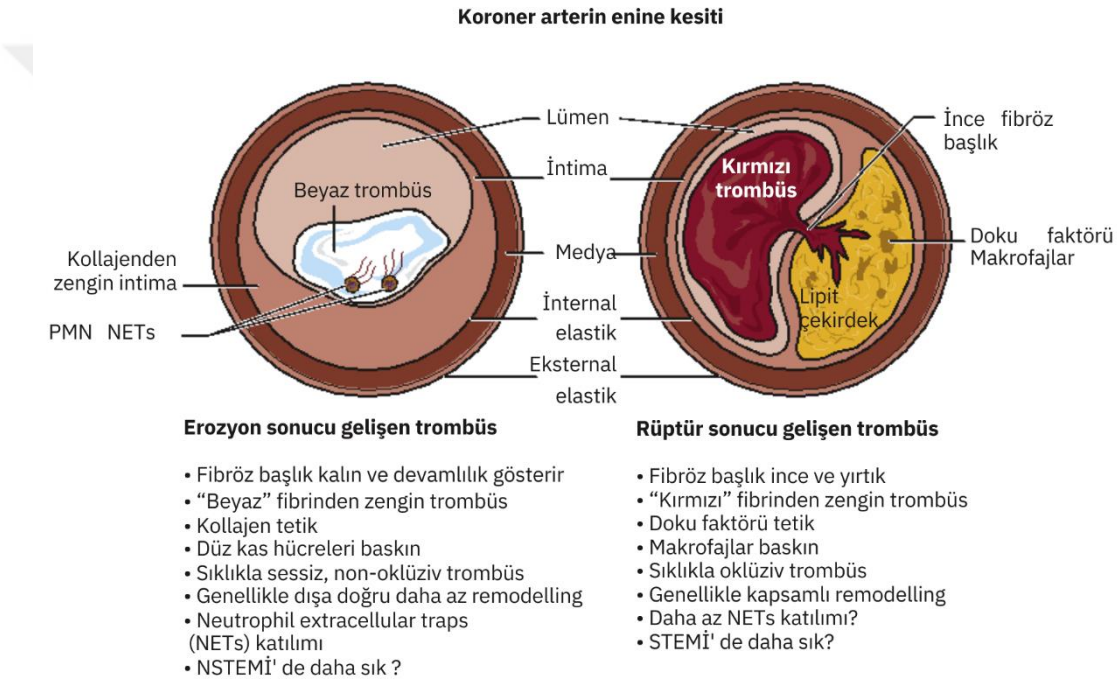
Plak bütünlüğünün bozulması neticesinde akut koroner sendromlar ortaya çıkmaktadır. Klinik açıdan ciddi hadiseler olan bu durumlara yaklaşımda ve tedavilerinde patofizyolojik mekanizmalar yol gösterici olmaktadır. Plak bütünlüğünün bozulması süreci bu yüzden iki önemli mekanizma ile açıklanmaktadır. (40)

Fibröz başlığı ince yapıda olan aterom plaklarda rüptüre bağlı olarak genellikle total oklüzyon ile sonuçlanan trombüs formasyonu gelişmektedir. Bu lezyonlarda makrofaj hakimiyeti olup kolajen sentezinde eksiklik vardır. (41)



Şekil-8: Ateroskleroz patogenezindeki yaklaşımların evrimi (Kaynak: Libby P, Hansson GK. From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 24;74(12):1594-1607.

Fibröz başlığı kalın ve bütünlüğü bozulmamış olan aterom plaklarda ise genellikle erozyona bağlı olarak oklüziv olmayan trombüs gelişmektedir. Bu lezyonlarda ise düz kas hücreleri baskındır. Bu lezyonlarda granülositler özellikle de nötrofiller inflamasyon sürecinde rol almaktadır. Aktive olan granülositlerden salınan pro-oksidan ve pro-inflamatuar mediyatörler ile bu hücresel yapıların ölmesi sonucu açığa çıkan nötrofil ekstraselüler tuzaklar (ölen hücrelerin DNA artıkları, NETs) inflamatuar süreçlerin artmasına sebep olmaktadır. (42) (43) (44) (45)



Şekil-9: Aterom plak komplikasyonlarının patolojik sınıflandırılması. NETs: Nötrofillerin parçalanması sonucu açığa çıkan DNA materyalleri. (Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, twelfth edition. 12th ed. Eugene Braunwald, editor. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2022. 435 p.)

4.2 SII (Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi)

Daha önceki bölümlerde inflamasyonun temel mediyatörü olan hs-CRP' den bahsetmiştik. Bunun ötesinde diğer bazı inflamasyon biyobelirteçlerinin de kardiyoloji açısından gelecekte önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Glikozile IgG' nin bağımsız olarak veya hs-CRP seviyeleri ile düşük metabolik sağlık göstergesi olabileceği yönünde güçlü kanıtlar vardır. Diğer bir

inflamatuar marker olan IL-6’ nın da vasküler risk ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Bazı hücresel oranların da belirteç olarak kullanılabileceği yönünde veriler mevcuttur. Nötrofil / Lenfosit oranı önerilen oranlardan biri olup bunun modifikasyonu olan ve bizim de çalışmamızda kullandığımız Nötrofil * Trombosit / Lenfosit oranı da kullanılması önerilen belirteçlerden biridir. Bu bahsettiğimiz belirteçler ne yazık ki rutin klinik kullanıma henüz girebilmiş değillerdir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. (46)

İnflamasyonun kronik kalp yetmezliği, kanser, metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar için çeşitli komorbiditeler ve risk faktörleri kullanılarak yapılan risk skorlamalarına ek olarak bazı araştırmacılar yeni risk faktörleri konusunda araştırma içindedirler. Özellikle hematolojijk belirteçler ile hesaplanan Nötrofil / Lenfosit (NLR) ve Platelet / Lenfosit (PLR) bunlardan bazılarıdır. (47)

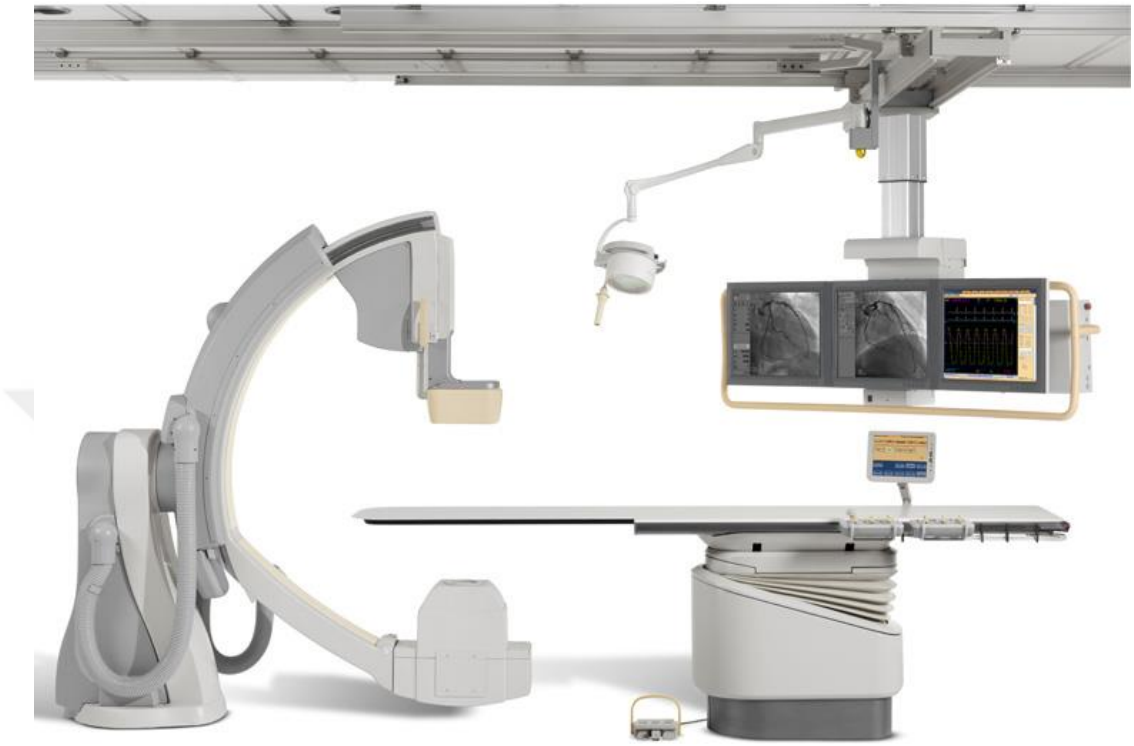
Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) olarak adlandırılan ve Nötrofil * Trombosit / Lenfosit şeklinde formülize edilen belirteç kardiyolojik açıdan daha çok perkütan koroner girişim uygulanmış hastalarda işlem sonrası rekürrensi öngörmede kullanılmaktadır. Son zamanlarda inflamasyon ve immün durumun simultane bir göstergesi olarak kullanılan SII’ nin özellikle kanser hastalarında da kötü sonuçlarla birlikte olduğu raporlanmıştır. Bu yeni belirtecin koroner arter hastalığı gelişimi ve şiddetini öngörmedeki yeri konusunda henüz yeterli düzeyde araştırma yapılmamıştır. (47) (48)

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma grubu, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Kardiyoloji Anabilim dalında 2021 yılının Kasım ayından 2022 yılının Ağustos ayına kadarki dokuz aylık sürede Koroner Anjiyografi yapılan hastalar arasından seçilmiştir. Hastalar öncelikle Akut Koroner Sendromlar ve Normal Koroner arterlere sahip olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Normal Koroner arterlere sahip olan hastalar kontrol grubu olmak suretiyle Akut Koroner Sendrom hastaları öncelikle güncel EKG sınıflamasına göre ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) ve Non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (NSTEMİ) şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Sonrasında STEMİ ve NSTEMİ olarak ayrılan hastalar yapılan anjiyografik görüntüleme sonuçlarına göre; TIMI akım derecelendirmesi, kardiyak biyobelirteçler ve ekokardiyografi bulguları göz önünde bulundurularak total veya totale yakın damar oklüzyonuna sahip olup olmadığına göre Oklüziv miyokard infarktüsü (OMİ) ve Non-Oklüziv miyokard infarktüsü (NOMİ) olarak tekrar sınıflandırılmıştır.

Bir tür inflamasyon belirteci olan ve hematolojik parametreler kullanılarak hesaplanan Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII), kontrol grubu ile STEMİ / NSTEMİ ve OMİ / NOMİ şeklinde iki kez sınıflandırılan Akut koroner sendrom gruplarındaki hastalarda hesaplanarak karşılaştırılmış ve koroner arter hastalığı şiddetini ön gördürmedeki gücü test edilmiştir.

Tüm hastaların koroner anjiyografi görüntüleri Philips Allura Xper FD10 marka cihaz ile elde edilmiştir.



Resim 1: Philips Allura Xper FD10 Koroner Anjiyografi Cihazı

IV. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) yazılım programı kullanılarak yapıldı.

Veriler ve tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.), tek yönlü varyans analizi (veriler normal dağılım koşullarını sağlamazsa kruskall wallis test), bağımsız gruplarda t testi (veriler normal dağılım koşullarını sağlamazsa mann whitney u testi), pearson korelasyon testi ve ki kare testi kullanılarak değerlendirildi.

V. BULGULAR

Çalışmamıza Kasım 2021 – Ağustos 2022 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılan toplamda 248 hasta alınmıştır. Bu hastalardan 57 tanesi normal koroner arterlere sahip olup kalan 201 tanesi de Akut koroner sendrom hastasıdır. Hastaların demografik ve temel özellikleri Tablo-2, Tablo-3 ve Tablo-4' de gösterilmiştir.

Tablo-2: Hastaların yaş özellikleri

	En küçük	**En büyük**	**Ortalama Değer**	**SD**
Yaş	23,0	89,0	59,562	± 12,9082

Tablo-3: Hastaların cinsiyet özellikleri

	Hasta Sayısı	**Yüzde (%)**
Erkek	179	69,4
Kadın	79	30,6
Toplam	258	100

Tablo-4: Hastaların tanı özellikleri

	Hasta Sayısı	**Yüzde (%)**
Akut koroner sendrom	201	77,9
Normal	57	22,1
Toplam	258	100

Akut koroner sendrom olan hastalar ilk olarak güncel kılavuzlara göre koroner anjiyografi yapılmadan önce elektrokardiyogram verileri baz alınarak sınıflandırılmıştır. Bunun sonucunda hastalar NSTEMİ, STEMİ ve Normal olmak üzere üç grup oluşturmuştur (Tablo-5).

Koroner anjiyografi yapıldıktan sonra da hastalar total veya totale yakın damar tıkanıklığı olup olmama durumuna göre NOMİ, OMİ ve Normal olmak üzere tekrar sınıflandırılmıştır (Tablo-6).

Bir tür inflamasyon belirteci olan ve koroner arter hastalığı şiddetini öngörmede kullanılması önerilen Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) bu hastalarda hesaplanarak gruplar ve sınıflamalar karşılaştırılmıştır (Tablo-7) (Tablo-8). Sistemik immün inflamasyon indeksi için ‘694.3’ değeri koroner arter hastalığı şiddetini belirlemede üst sınır olarak kabul edilmiştir. (47) (48)

Tablo-5: Güncel kılavuzlara göre sınıflama

	Hasta Sayısı	**Yüzde (%)**
NSTEMİ	120	46,2
STEMİ	81	31,7
Normal	57	22,1
Toplam	258	100

Tablo-6: Yeni sınıflamaya göre Akut koroner sendrom hastaları

	Hasta Sayısı	**Yüzde (%)**
NOMİ	49	19,0
OMİ	152	58,9
Normal	57	22,1
Toplam	258	100

Tablo-7: Klasik sınıflamadaki grupların SII değerleri ile karşılaştırılması

	Hasta sayısı	**SII ortalaması**	**SD**
NSTEMİ	120	1033,08	±1029,40
STEMİ	81	1662,59	±1098,85
Normal	57	652,27	±577,04
Toplam	258	1146,58	±1040,77

Tablo-8: Yeni sınıflamadaki grupların SII değerleri ile karşılaştırılması

	Hasta sayısı	**SII ortalaması**	**SD**
NOMİ	49	1167,73	±1389,45
OMİ	152	1325,14	±990,94
Normal	57	652,27	±577,04
Toplam	258	1146,58	±1040,77

Klasik sınıflama sonucunda elde edilen grupların SII değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında p değerinin '<0,001' olduğu bulunmuş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo-9). Ayrıca bu sınıflamadaki grupların birbirleri ile tek tek karşılaştırıldığındaki sonuçları da Tablo-10' da özetlenmiştir.

Tablo-9: Klasik sınıflamadaki grupların SII değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	SII ortalaması			
	NSTEMİ	**STEMİ**	**Normal**	**p Değeri**
Klasik sınıflama	1033,08	1662,59	652,27	<0,001

Tablo-10: Klasik sınıflamadaki grupların SII değerlerinin birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırması

Klasik sınıflamadaki SII ortalamaları		**p Değeri**
NSTEMİ	Normal	0,041
STEMİ	Normal	<0,001
NSTEMİ	STEMİ	<0,001

Yeni sınıflama sonucunda elde edilen grupların SII değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında da p değerinin '<0,001' olduğu bulunmuş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo-11). Bu sınıflamadaki gruplar da birbirleri ile tek tek karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo-12' de özetlenmiştir.

Tablo-11: Yeni sınıflamadaki grupların SII değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	SII ortalaması			
	NOMİ	**OMİ**	**Normal**	**p Değeri**
Yeni sınıflama	1167,73	1325,14	652,27	<0,001

Tablo-12: Yeni sınıflamadaki grupların SII değerlerinin birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılması

Yeni sınıflamadaki SII ortalamaları		**p Değeri**
NOMİ	Normal	0,025
OMİ	Normal	<0,001
NOMİ	OMİ	0,609

Koroner arter hastalığı şiddeti açısından gruplar arasında fark olup olmadığını ölçmek için Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi' nin üst sınırı '694.3' olarak belirlenmiştir. (47) (48) Bu değerin üzerindeki ölçümler yüksek, altındakiler düşük olarak kabul edilmiştir. Yüksek SII değerlerinin kritik damar hastalığı ile ilişkili olabileceği ve koroner arter hastalığı şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Sonuçlar Tablo-13 ve Tablo-14' de özetlenmiştir.

Tablo-13: SII üst sınırına göre klasik sınıflamadaki grupların dağılımı

	SII (Üst sınır 694.3)			
	Hasta Sayısı		**Yüzde (%)**	
	Düşük	**Yüksek**	**Düşük**	**Yüksek**
Normal	40	17	70,2%	29,8%
NSTEMİ	59	61	49,2%	50,8%
STEMİ	11	70	13,6%	86,4%
Toplam	110	148	42,6%	57,4%

Sistemik İmmün İnflamasyon indeksi için üst sınır olarak '694.3' değeri baz alındığında, klasik sınıflamadaki gruplarda yüksek saptanan değerlerde koroner arter hastalığı şiddeti ile doğru orantılı olarak bir artış olduğu görülmüştür. Pearson Ki-kare testi sonucunda bu lineer-by-lineer ilişkinin p değeri '<0,001' olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür.

Tablo-14: SII üst sınırına göre yeni sınıflamadaki grupların dağılımı

	SII (Üst sınır 694.3)			
	Hasta Sayısı		**Yüzde (%)**	
	Düşük	**Yüksek**	**Düşük**	**Yüksek**
Normal	40	17	70,2%	29,8%
NOMİ	25	24	51,0%	49,0%
OMİ	45	107	29,6%	70,4%
Toplam	110	148	42,6%	57,4%

Sistemik İmmün İnflamasyon indeksi için üst sınır olarak ‘694.3’ değeri baz alındığında, yeni sınıflamadaki gruplarda yüksek saptanan değerlerde koroner arter hastalığı şiddeti ile doğru orantılı olarak bir artış olduğu görülmüştür. Pearson Ki-kare testi sonucunda bu lineer-by-lineer ilişkinin p değeri ‘<0,001’ olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür.

VI. TARTIŞMA

Dünyadaki ölüm nedenleri arasında halen daha birinci sırada yer alan İskemik kalp hastalıklarının tanısı ve tedavisi rutin tıbbi pratikte önemli bir yer tutmaktadır. Diğer bir deyişle Koroner kalp hastalıkları olarak da nitelendirilen bu hastalık spektrumunun en önemli ve aciliyet arz eden grubu Akut koroner sendromlardır. Güncel kılavuzlara göre temel olarak elektrokardiyogram bulguları ile alt tipleri belirlenen Akut koroner sendromların invaziv tedavi süreçlerinin yönetimi de çok önemli bir konu olarak önümüze çıkmaktadır.

Elektrokardiyogram baz alınarak yapılan sınıflamaya göre Akut koroner sendromlar NSTEMİ ve STEMİ olarak iki temel gruba ayrılmaktadır. Koroner arterlerin total olarak tıkanma durumu ile özdeşleştiği düşünülen STEMİ hastaları acil perkütan koroner girişim tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Çünkü miyokardın uzayan oksijensiz kalma süresi bir de koroner kollateral dolaşım ağı iyi gelişmediyse geri dönüşümsüz miyokard hasarına yol açmakta bu da hastalarda ciddi mortalite ve morbidite artışına sebep olmaktadır. Yukarıda bahsettiğimiz gibi koroner arterlerin total tıkanma durumu ile özdeşleştiği düşünülen elektrokardiyogramdaki ST segment elevasyonu aslında tam anlamıyla bu hastaların klinik durumlarını yansıtmamaktadır. Çünkü elektrokardiyogramlarında ST elevasyonu saptanan ve koroner anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık üçte birinde kritik koroner damar lezyonu saptanmamaktadır. (49) Tersinden bakacak olursak da elektrokardiyogramlarında ST segment elevasyonu olmayan ve NSTEMİ olarak nitelendirilen hasta grubunun da yaklaşık üçte birinde yapılan koroner anjiyografi sonucunda total veya totale yakın koroner damar lezyonu saptanmaktadır. (50)

Sonuç olarak Akut koroner sendrom hastalarını etkili bir şekilde sınıflandırabilmek önem arz etmektedir. Günümüzde bazı klinisyenlerin Akut koroner sendrom hastalarını koroner anjiyografi görüntülerine göre yeniden sınıflama eğiliminde oldukları görülmektedir. Koroner arterlerde total veya totale yakın tıkanıklık olduğunda hastalar Oklüziv miyokard infarktüsü (OMİ), bunun olmadığı durumlarda da Non-oklüziv Miyokard infarktüsü (NOMİ) olarak tanımlanmaktadır. NSTEMİ olarak nitelendirilen ancak aslında OMİ tanısı alan hasta grubunun mortalite ve morbidite açısından klasik sınıflamadaki STEMİ hastaları ile benzer olduğu düşünüldüğünde Akut koroner sendrom hastalarının tanısının etkili bir şekilde konması gerektiğinin önemi anlaşılmaktadır.

Bu yeni sınıflama koroner girişim işlemi sonrası anjiyografik görüntülere göre yapıldığından işlem öncesinde özellikle koroner arter hastalığı şiddetini

öngörmenin ve ona göre hareket etmenin ek fayda sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Koroner arter hastalığının patogenezinde temel rol oynayan aterosklerotik sürecin immün-inflamatuar altyapısı artık günümüzde iyi tanımlanmıştır. Aterosklerotik plak rüptürünün de doğal ve kazanılmış bağışıklık arasındaki karmaşık ilişki ve mekanizmalar sonucu meydana geldiği bilinmektedir. (51) (52) Bunlara bağlı olarak Nötrofil ve Lenfositler bu süreçlerde hücresel bazda önemli rol oynadığından bazı çalışmalarda Nötrofil / Lenfosit oranı şeklinde tanımlanan NLR' nin koroner arter hastalığı olanlarda kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir belirteç olduğu ve STEMİ hastalarında da mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (53) (54) Koroner arter hastalığı patogenezinde önemli rol oynayan hücresel yapılardan trombositlerin de özellikle Akut koroner sendromlardaki yeri aşikardır. (55) Tüm bunlardan dolayı yeni bir immün-inflamasyon belirteci olan ve Nötrofil * Trombosit / Lenfosit formülü ile hesaplanan Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin (SII) koroner arter hastalığı şiddetini öngörmede değerli olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu yüzden çalışmamızda Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksini (SII) koroner arter hastalığı şiddetini öngörmek için belirteç olarak kullandık. Hematolojik parametrelere göre Nötrofil * Trombosit / Lenfosit formülü ile hesaplanan bu belirtecin üst sınırı yapılan bazı çalışmalar göz önünde bulundurularak '694.3' olarak kabul edilmiştir. (47) Böylelikle klasik ve yeni Akut koroner sendrom sınıflamalarındaki hasta gruplarının SII değerlerinin karşılaştırılması ile birbirlerine üstün olup olmadığı test edilmiştir.

VII. SONUÇ VE ÖNERİLER

İskemik kalp hastalıkları grubu içinde yer alan Akut koroner sendromların tanısı ve tedavisi rutin Kardiyoloji pratiğindeki en önemli konulardan biridir. Akut koroner sendromlar klasik ve güncel olarak elektrokardiyogram verileri baz alınarak sınıflandırılmaktadır. Buna göre temel olarak NSTEMİ ve STEMİ olarak ikiye ayrılan bu hastalık grubunda bir de Kararsız Anjina pektoris adı verilen ancak günümüzde yüksek duyarlılıklı kardiyak biyobelirteçlerin (cTnT ve cTnI) kullanımıyla daha çok NSTEMİ grubunun içine dahil olan bir antite de vardır.

Bu klinik durumların tanısı önem arz etmektedir çünkü koroner arterlerin oklüzyon derecesi doğal olarak miyokardiyal doku hasarının düzeyini de etkilemektedir. Total ve totale yakın koroner arter tıkanıklıkları hızlıca giderilmezse geri dönüşümsüz olarak miyokardiyal doku hasarına sebep olmakta ve ciddi morbidite ve mortalite sonuçları ile karşılaşılmaktadır. Bu yüzden özellikle Akut koroner sendromlarda lezyon ciddiyetini öngörebilmek önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Klasik sınıflamanın bu konuda bazı yetersizliklerinin olduğu görülmektedir. Şöyle ki NSTEMİ olarak tarif edilen hasta grubunda koroner anjiyografi yapıldıktan sonra üçte bir kadar hastada total ya da totale yakın koroner arter tıkanıklığı olduğu görülmektedir. (50) Bu üçte birlik hasta grubunun mortalite açısından STEMİ grubu ile benzer olduğu da dikkate değer bir bilgidir. STEMİ olarak tarif edilen hastaların da yaklaşık üçte birinde koroner anjiyografi sonrası anlamlı koroner arter lezyonu saptanmamaktadır. (49)

Bu kısıtlılıklardan dolayı Akut koroner sendromların anjiyografi yapıldıktan sonra TIMI akım derecelendirmesi, kardiyak biyobelirteç düzeyleri ve sol ventrikül duvar hareket kusuru derecesine göre miyokardiyal hasarın düzeyi ile yeniden sınıflandırılması gerektiği önerilmektedir. Koroner arterlerde total veya totale yakın oklüzyon olduğunda Oklüziv miyokard infarktüsü (OMİ), bunun olmadığı durumlarda ise hastalar Non-oklüziv miyokard infarktüsü (NOMİ) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bu yeni sınıflama temel olarak invaziv girişim sonrası anatomik açıdan yapıldığı için hastalar ile ilk temas esnasında karar verdirici bir parametre ihtiyacı doğmaktadır. Klasik sınıflamada bu ilk temas esnasındaki hızlı değerlendirme için elektrokardiyogram kullanılmaktadır ancak yukarıda bahsettiğimiz gibi klasik Akut koroner sendrom sınıflamasının tanısal anlamda bazı kısıtlılıkları mevcuttur.

Bir tür immün-inflamasyon belirteci olan Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) aterosklerotik sürecin temelinde yer alan hücresel yapılar kullanılarak hesaplanmaktadır. Bu indeksin koroner arter hastalığı şiddetini yansıtmada değeri olabileceği yönündeki bazı çalışmalara dayanarak kendi

araştırmamızda da bu yönde kullandık. SII için üst sınır olarak ‘694.3’ değeri kabul edilmiş olup bu değerin üstündeki değerlerin ciddi koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır. (47) (48)

Çalışmamıza dahil edilen toplamda 258 hastanın yaş ortalaması 59,562 ± 12,9082 olarak saptanmıştır. Hastaların 179’ u erkek, 79’ u kadın cinsiyete sahip olup oransal olarak %69,4 ve %30,6 şeklinde dağılım olduğu görülmüştür. Hastaların 201’ i Akut koroner sendrom, 57’si normal koroner arterler tanısı almış olup oransal olarak %77,9 ve %22,1 şeklinde dağılım göstermiştir. Akut koroner sendrom hastaları güncel klasik sınıflamaya göre sınıflandırıldığında 120 hasta NSTEMİ, 81 hasta da STEMİ olarak tanımlanmış oransal olarak %46,2 ve %31,7 şeklinde dağılım saptanmıştır. Koroner anjiyografi yapıldıktan sonra da Akut koroner sendrom hastaları yeniden sınıflandırılmış ve 49 hasta NOMİ, 152 hasta da OMİ olarak tanımlanmış oransal olarak %19,0 ve %58,9 şeklinde dağılım saptanmıştır.

Klasik sınıflamaya göre NSTEMİ, STEMİ ve Normal tanısı alan hasta gruplarında Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi bakılmış ve ortalama değerleri sırasıyla; 1033,08±1029,40 , 1662,59±1098,85 , 652,27±577,04 olarak saptanmıştır. Klasik sınıflama sonucunda elde edilen grupların SII değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında da p değerinin ‘<0,001’ olduğu bulunmuş ve farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu sınıflamadaki hasta grupları da birbirleri ile tek tek karşılaştırıldığında NSTEMİ ve Normal hasta gruplarının SII ortalamaları arasındaki p değeri ‘0,041’ , STEMİ ve Normal hasta gruplarının SII ortalamaları arasındaki p değeri ‘<0,001’ , NSTEMİ ve STEMİ hasta gruplarının SII ortalamaları arasındaki p değeri ‘<0,001’ olarak bulunmuştur. Klasik sınıflamadaki bu karşılaştırmalar sonucunda gruplardaki SII ortalamalarının koroner arter hastalığı şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır.

Yeni sınıflamaya göre NOMİ, OMİ ve Normal tanısı alan hasta gruplarında Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi bakılmış ve ortalama değerleri sırasıyla; 1167,73±1389,45 , 1325,14±990,94 , 652,27±577,04 olarak saptanmıştır. Yeni sınıflama sonucunda elde edilen grupların SII değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında da p değerinin ‘<0,001’ olduğu bulunmuş ve farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu sınıflamadaki hasta grupları da birbirleri ile tek tek karşılaştırıldığında NOMİ ve Normal hasta gruplarının SII ortalamaları arasındaki p değeri ‘0,025’ , OMİ ve Normal hasta gruplarının SII ortalamaları arasındaki p değeri ‘<0,001’ , NOMİ ve OMİ hasta gruplarının SII ortalamaları arasındaki p değeri ‘0,609’ olarak bulunmuştur. Yeni sınıflamada da SII ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olsa da sadece NOMİ ve OMİ grupları özelinde yapılan ikili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun

da SII hesaplamasında kullanılan hematolojik parametreleri etkileyen sekonder durumların dışlanmaması sonucu olduğu düşünülmüştür.

SII için üst sınır olarak ‘694.3’ değeri kabul edildiğinde klasik sınıflamadaki gruplarda yüksek saptanan değerlerde koroner arter hastalığı şiddeti ile doğru orantılı olarak bir artış olduğu görülmüştür. Pearson Ki-kare testi sonucunda bu lineer-by-lineer ilişkinin p değeri ‘<0,001’ olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür.

SII için üst sınır olarak ‘694.3’ değeri kabul edildiğinde yeni sınıflamadaki gruplarda yüksek saptanan değerlerde koroner arter hastalığı şiddeti ile doğru orantılı olarak bir artış olduğu görülmüştür. Pearson Ki-kare testi sonucunda bu lineer-by-lineer ilişkinin p değeri ‘<0,001’ olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür.

Elde ettiğimiz bu sonuçlardan yola çıkarak Akut koroner sendromların tanımlanmasında güncel kılavuzlara göre hala daha kullanılan elektrokardiyogram temelli sınıflama ile yeni olarak nitelendirdiğimiz anatomik temelli sınıflamanın SII ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında koroner arter hastalığı şiddetini belirleme açısından benzer oldukları saptanmıştır. Klasik sınıflamanın tanı gücündeki kısıtlılıklar da göz önünde bulundurulduğunda anatomik temelli sınıflamanın iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Bu yeni sınıflama temel olarak koroner anjiyografi sonrası yapıldığından hastalar ile ilk temasta SII’ nin de koroner arter hastalığı şiddetini belirlemede ve tedavi planını yönetmede önemli olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

VIII. ÖZET

İskemik kalp hastalığı tüm dünyadaki ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Geçmiş yıllarda sosyoekonomik farklılıklara sahip ülkeler arasında birinci sıradaki ölüm nedenleri farklılık gösterse de günümüzde artık bu durum eşitlenmiş görünmektedir. Gelişen teknolojiye ve yeni teknik yaklaşımlara rağmen iskemik kalp hastalığının ölüm nedenleri arasında hala birinci sırada yer alması dikkate değer bir durumdur. (2)

İskemik kalp hastalıkları grubunun en önemli üyesi olan Akut koroner sendromlar STEMİ (ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü), NSTEMİ (ST segment elevasyonlu olmayan miyokard infarktüsü) / Unstabil Anjina şeklinde sınıflandırılmaktadır. (15) Güncel kılavuzlara göre akut koroner sendrom ile başvuran hastalardaki akut koroner tıkanmanın ön gördürücüsü olarak elektrokardiyogram kriterleri kullanılmaktadır. EKG'de ST segment elevasyonu olup olmadığı baz alınarak erken reperfüzyon tedavi kararı alınmaktadır. EKG temel alınarak yapılan bu sınıflamanın bazı yetersizliklerinin olduğu özellikle anjiyografi pratiğinin artmasıyla ortaya çıkmıştır. Yapılan bazı çalışmalara göre NSTEMİ tanısı alan hastaların yaklaşık %25-30'unda akut koroner oklüzyon saptanmıştır. Bu hastalar tanı almadaki bu handikap yüzünden invaziv tedaviyi geç almaktadırlar.

Akut koroner sendrom hastalarının en önemli grubu olan total koroner tıkanma yaşayan hastaların tanısında klasik elektrokardiyografi yaklaşımının yetersiz kaldığı aşikardır. Trombolitik çağından günümüze kalan bu elektrokardiyografik tanı yaklaşımının akut koroner sendromlardaki anatomik substratı tam yansıtamaması doğal olarak normaldir çünkü o dönemde tanı için anjiyografi henüz kullanılmamaktaydı. Günümüzde gelişen anjiyografik teknik ışığında yeni bir akut koroner sendrom tanı yaklaşımına ihtiyaç vardır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda Oklüziv miyokard infarktüsü (OMİ) ve Non-oklüziv miyokard infarktüsü (NOMİ) olarak iki tanımlama yapılmıştır. OMİ tamamiyle anatomik olarak, total koroner oklüzyonun veya totale yakın koroner oklüzyonun yetersiz epikardiyal kollateral damarlar ile görülmesi şeklinde tanımlanmıştır. NOMİ ise OMİ kanıtının olmadığı akut miyokard infarktüsü şeklinde tanımlanmaktadır. (20) (21) (22) (23)

Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) olarak adlandırılan ve Nötrofil * Trombosit / Lenfosit şeklinde formülize edilen belirteç kardiyolojik açıdan daha çok perkütan koroner girişim uygulanmış hastalarda işlem sonrası rekürrensi öngörmede kullanılmaktadır. Son zamanlarda inflamasyon ve immün durumun simultane bir göstergesi olarak kullanılan SII' nin özellikle kanser hastalarında da kötü sonuçlarla birlikte olduğu raporlanmıştır. Bu yeni belirtecin koroner

arter hastalığı gelişimi ve şiddetini öngörmede kullanılabileceği düşünülmektedir. (47) (48)

Çalışmamızdaki hastalar iki kez sınıflandırılmıştır. İlk olarak klasik sınıflamaya göre NSTEMİ, STEMİ ve Normal olarak sonrasında da yeni sınıflamaya göre NOMİ, OMİ ve Normal olarak gruplanmıştır. Her bir hasta grubunda Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi ortalamaları hesaplanmış ve birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Koroner arter hastalığı şiddetini öngörmede kullanılması önerilen SII ortalamalarının üst sınırı '694.3' olarak kabul edildiğinde gruplarda yüksek olarak saptanan değerlerin koroner damar hastalığı ciddiyeti ile doğru orantılı bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Hem klasik sınıflamadaki grupların hem de yeni sınıflamadaki grupların SII ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır.

Elde ettiğimiz bu sonuçlardan yola çıkarak Akut koroner sendromların tanımlanmasında güncel kılavuzlara göre hala daha kullanılan elektrokardiyogram temelli sınıflama ile yeni olarak nitelendirdiğimiz anatomik temelli sınıflamanın SII ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında koroner arter hastalığı şiddetini belirleme açısından benzer oldukları saptanmıştır. Klasik sınıflamanın tanı gücündeki kısıtlılıklar da göz önünde bulundurulduğunda anatomik temelli sınıflamanın iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Bu yeni sınıflama temel olarak koroner anjiyografi sonrası yapıldığından hastalar ile ilk temasta SII' nin de koroner arter hastalığı şiddetini belirlemede ve tedavi planını yönetmede önemli olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

IX. SUMMARY

Ischemic heart disease ranks first among the causes of death worldwide. Although the leading causes of death differed between countries with socioeconomic differences in the past, today this situation seems to be equalized. Despite the developing technology and new technical approaches, it is noteworthy that ischemic heart disease still ranks first among the causes of death. (2)

Acute coronary syndromes, which are the most important members of the ischemic heart diseases group, are classified as STEMI (ST segment elevation myocardial infarction), NSTEMI (non-ST segment elevation myocardial infarction) / Unstable Angina. (15) According to current guidelines, electrocardiogram criteria are used as a predictor of acute coronary occlusion in patients presenting with acute coronary syndrome. Early reperfusion treatment decision is made based on whether there is ST segment elevation in the ECG. It has emerged that this classification based on ECG has some inadequacies, especially with the increase in angiography practice. According to some studies, acute coronary occlusion was found in approximately 25-30% of patients diagnosed with NSTEMI. These patients receive invasive treatment late because of this handicap in diagnosis.

It is obvious that the classical electrocardiographic approach is insufficient in the diagnosis of patients with total coronary occlusion, the most important group of patients with acute coronary syndrome. It is natural that this electrocardiographic diagnostic approach, which has survived from the thrombolytic era, does not fully reflect the anatomical substrate in acute coronary syndromes, because angiography was not yet used for diagnosis at that time. There is a need for a new acute coronary syndrome diagnosis approach in the light of the developing angiographic technique.

As a result of studies conducted in recent years, two definitions have been made as Occlusive myocardial infarction (OMI) and Non-occlusive myocardial infarction (NOMI). OMI is defined purely anatomically as total coronary occlusion or near-total coronary occlusion with insufficient epicardial collateral vessels. NOMI is defined as acute myocardial infarction without evidence of OMI. (20) (21) (22) (23)

The marker called the Systemic Immune Inflammation Index (SII) and formulated as Neutrophil * Platelet / Lymphocyte is used to predict postprocedure recurrence in patients who have undergone percutaneous coronary intervention in terms of cardiology. Recently, SII, which has been used as a simultaneous indicator of inflammation and immune status, has been reported to be associated with poor results, especially in cancer patients.

It is thought that this new marker can be used to predict the development and severity of coronary artery disease. (47) (48)

The patients in our study were classified twice. It was first grouped as NSTEMI, STEMI and Normal according to the classical classification, and then as NOMI, OMI and Normal according to the new classification. Systemic Immune Inflammation Index averages were calculated in each patient group and compared with each other. When the upper limit of the SII averages recommended to be used in predicting the severity of coronary artery disease was accepted as '694.3', it was determined that the high values in the groups showed a direct correlation with the severity of coronary artery disease. When the SII averages of both the classical classification and the groups in the new classification were compared, a statistically significant difference was found.

Based on these results, when the mean of SII measurements of the electrocardiogram-based classification, which is still used in the definition of acute coronary syndromes according to current guidelines, and the anatomical-based classification, which we describe as new, were compared, they were found to be similar in terms of determining the severity of coronary artery disease. Considering the limitations in the diagnostic power of the classical classification, it is thought that the anatomical-based classification may be a good alternative. Since this new classification is basically made after coronary angiography, it was concluded that SII at the first contact with patients may also be important in determining the severity of coronary artery disease and in managing the treatment plan.

X. KAYNAKLAR

1. Lie JT. Centenary of the first correct antemortem diagnosis of coronary thrombosis by adam hammer (1818–1878): English translation of the original report. Am J Cardiol. 1978 Nov;42(5):849–52.
2. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. 2017 Sep;390(10100):1151–210.
3. Parry DCH. An Inquiry into the Symptoms and Causes of the Syncope Anginosa, Commonly Called Angina Pectoris, Illustrated by Dissections. Ann Med (Edinb). 1800;5:53–78.
4. Herrick JB. Clinical Features of Sudden Obstruction of the Coronary Arteries. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1983 Oct 7;250(13):1757.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019 Jan 14;40(3):237–69.
6. Aslanger EK, Meyers PH, Smith SW. Time for a new paradigm shift in myocardial infarction. Anatol J Cardiol. 2021 Mar 1;25(3):156–61.
7. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. The Lancet. 1994 Feb;343(8893):311–22.
8. Aslanger EK, Meyers PH, Smith SW. STEMI: A transitional fossil in MI classification? Vol. 65, Journal of Electrocardiology. Elsevier B.V.; 2021. p. 163–9.
9. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and Cardiovascular Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Target. Curr Atheroscler Rep. 2014 Sep 19;16(9):435.

10. Özkan U, Gürdoğan M, Öztürk C, Demir M, Akkuş ÖF, Yılmaz E, et al. Systemic Immune-Inflammation Index: A Novel Predictor of Coronary Thrombus Burden in Patients with Non-ST Acute Coronary Syndrome. Medicina (B Aires). 2022 Jan 18;58(2):143.

11. Cassar A, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc. 2009 Dec;84(12):1130–46.

12. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. Heart [Internet]. 2018 Feb;104(4):284–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29030424

13. Chapman AR, Adamson PD, Mills NL. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice. Heart. 2017 Jan 1;103(1):10–8.

14. Crossman DC. The pathophysiology of myocardial ischaemia. Heart. 2004 May 1;90(5):576–80.

15. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 2017 May 25;376(21):2053–64.

16. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119–77.

17. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021 Apr 7;42(14):1289–367.

18. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, twelfth edition. 12th ed. Eugene Braunwald, editor. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2022. 714–721 p.

19. Braunwald Eugene. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, twelfth edition. 12th ed. Eugene Braunwald, editor. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2022. 647–648 p.

20. Aslanger EK, Meyers HP, Bracey A, Smith SW. The STEMI/NonSTEMI Dichotomy needs to be replaced by Occlusion MI vs. Non-Occlusion MI. Int J Cardiol. 2021 May;330:15.

21. Meyers HP, Bracey A, Lee D, Lichtenheld A, Li WJ, Singer DD, et al. Comparison of the ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) vs. NSTEMI and Occlusion MI (OMI) vs. NOMI Paradigms of Acute MI. Journal of Emergency Medicine. 2021 Mar 1;60(3):273–84.

22. Pendell Meyers H, Bracey A, Lee D, Lichtenheld A, Li WJ, Singer DD, et al. Accuracy of OMI ECG findings versus STEMI criteria for diagnosis of acute coronary occlusion myocardial infarction. IJC Heart & Vasculature. 2021 Apr;33:100767.

23. Khan AR, Golwala H, Tripathi A, Bin Abdulhak AA, Bavishi C, Riaz H, et al. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2017 Nov 1;38(41):3082–9.

24. Miranda DF, Lobo AS, Walsh B, Sandoval Y, Smith SW. New Insights Into the Use of the 12-Lead Electrocardiogram for Diagnosing Acute Myocardial Infarction in the Emergency Department. Canadian Journal of Cardiology. 2018 Feb;34(2):132–45.

25. Meyers HP, Limkakeng AT, Jaffa EJ, Patel A, Theiling BJ, Rezaie SR, et al. Validation of the modified Sgarbossa criteria for acute coronary occlusion in the setting of left bundle branch block: A retrospective case-control study. Am Heart J. 2015 Dec;170(6):1255–64.

26. Lee DH, Walsh B, Smith SW. Terminal QRS distortion is present in anterior myocardial infarction but absent in early repolarization. Am J Emerg Med. 2016 Nov;34(11):2182–5.

27. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-Elevation Myocardial Infarction in the Presence of Left Bundle Branch Block With the ST-Elevation to S-Wave Ratio in a Modified Sgarbossa Rule. Ann Emerg Med. 2012 Dec;60(6):766–76.

28. Emre K. A, H. Pendell M, Stephen W. S. Recognizing electrocardiographically subtle occlusion myocardial infarction and differentiating it from mimics: Ten steps to or away from cath lab. Vol. 49, Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi. Turkish Society of Cardiology; 2021. p. 488–500.

29. McLaren JTT, Meyers HP, Smith SW, Chartier LB. From STEMI to occlusion MI: paradigm shift and ED quality improvement. Vol. 24, Canadian Journal of Emergency Medicine. Springer Nature; 2022. p. 250–5.

30. Aslanger EK, Yıldırımtürk Ö, Şimşek B, Bozbeyoğlu E, Şimşek MA, Yücel Karabay C, et al. DIagnostic accuracy oF electrocardiogram for acute coronary OCClUsion resuLTing in myocardial infarction (DIFOCCULT Study). IJC Heart and Vasculature. 2020 Oct 1;30.

31. Braunwald Eugene. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, twelfth edition. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2022. 9–9 p.

32. Braunwald Eugene. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, twelfth edition. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2022. 455–457 p.

33. Ridker PM. The JUPITER Trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009 May;2(3):279–85.

34. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. New England Journal of Medicine. 2017 Sep 21;377(12):1119–31.

35. Libby P, Hansson GK. From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep;74(12):1594–607.

36. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019 Aug 16;5(1):56.

37. Ketelhuth DFJ, Hansson GK. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis. Circ Res. 2016 Feb 19;118(4):668–78.

38. Ley K. Role of the adaptive immune system in atherosclerosis. Biochem Soc Trans. 2020 Oct 30;48(5):2273–81.

39. Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2017 Sep 19;136(12):1155–66.

40. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. New England Journal of Medicine. 2013 May 23;368(21):2004–13.

41. Luscher TF. Substrates of acute coronary syndromes: new insights into plaque rupture and erosion. Eur Heart J. 2015 Jun 2;36(22):1347–9.

42. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang IK. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2018 Jun 7;39(22):2070–6.

43. Quillard T, Franck G, Mawson T, Folco E, Libby P. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. Curr Opin Lipidol. 2017 Oct;28(5):434–41.

44. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. Blood. 2014 May 1;123(18):2768–76.

45. Döring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil Extracellular Traps Participate in Cardiovascular Diseases. Circ Res. 2020 Apr 24;126(9):1228–41.

46. Lawler PR, Akinkuolie AO, Chandler PD, Moorthy MV, Vandenburgh MJ, Schaumberg DA, et al. Circulating N-Linked Glycoprotein Acetyls and Longitudinal Mortality Risk. Circ Res. 2016 Apr;118(7):1106–15.

47. Yang Y, Wu C, Hsu P, Chen S, Huang S, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Invest. 2020 May 11;50(5).

48. Liu Y, Ye T, Chen L, Jin T, Sheng Y, Wu G, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. Coron Artery Dis. 2021 Dec 16;32(8):715–20.

49. Larson DM, Menssen KM, Sharkey SW, Duval S, Schwartz RS, Harris J, et al. “False-Positive” Cardiac Catheterization Laboratory Activation Among Patients With Suspected ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. JAMA. 2007 Dec 19;298(23):2754.

50. Khan AR, Golwala H, Tripathi A, Bin Abdulhak AA, Bavishi C, Riaz H, et al. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2017 Nov 1;38(41):3082–9.

51. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. New England Journal of Medicine. 2005 Apr 21;352(16):1685–95.

52. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. Circulation. 2002 Mar 5;105(9):1135–43.

53. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and Adaptive Immunity in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Circ Res. 2002 Aug 23;91(4):281–91.

54. Witztum JL, Lichtman AH. The Influence of Innate and Adaptive Immune Responses on Atherosclerosis. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2014 Jan 24;9(1):73–102.

55. Erkol A, Turan B, Oduncu V, Kiliçgedik A, Karabay CY, Akgün T, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Am J Med Sci. 2014 Jul;348(1):37–42.