

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT KORONER SENDROMLU
HASTALARDA MAST HÜCRELERİNDEN
SALINAN HİSTAMİN, TRİPTAZ VE KİMAZ
DÜZEYLERİNİN ACİL SERVİSTE
ÖLÇÜLMESİNİN TANISAL VE PROGNOTİK
DEĞERİ**

Arş. Gör. Dr. Kenan ATAÇ
Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN
Doç. Dr. Zeynep Çakır

ERZURUM 2016

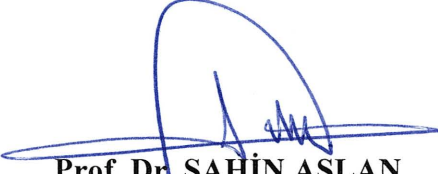
T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Kenan ATAÇ'ın**; “**Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Mast Hücrelerinden Salınan Histamin, Triptaz ve Kimaz Düzeylerinin Acil Serviste Ölçülmesinin Tanısal ve Prognastik Değerliliği** ” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine **jüri** üyeleri, **18 MART 2015** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

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

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.


Prof. Dr. ŞAHİN ASLAN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
18.03.2016

Doç. Dr. Zeynep ÇAKIR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
18.03.2016

Yrd. Doç. Dr. Gökhan ERSUNAN
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
18.03.2016

ONAY

“Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Mast Hücrelerinden Salınan Histamin, Triptaz ve kimaz Düzeylerinin Acil Serviste Ölçülmesinin Tanısal ve Prognastik Değerliğinin Araştırılması” isimli çalışmamızın Acil Tıp Anabilim Dalı’nın 26.02.2015 tarih ve 38 sayılı Doç. Dr. Zeynep ÇAKIR denetiminde yapılması uygun görülmüş ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 24.03.2015 tarih 1 nolu oturum ve 3 nolu kararı ile Doç. Dr. Zeynep Çakır denetiminde Arş. Gör. Dr. Kenan Ataç tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.06.2015 tarihli 4 sayılı oturumunda ve 09 nolu karar ile etik kurallara uygun olduğu kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER	SAYFA
ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET	x
İNGİLİZCE ÖZET	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT KORONER SENDROM	3
2.1.1. Akut Koroner Sendrom Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırması	5
2.1.2.1. ST elevasyonu olup olmamasına göre	5
2.1.2.1.1. Tipik göğüs ağrısı olup ST elevasyonlu hasta	5
2.1.2.1.2. Tipik göğüs ağrısı olup ST elevasyonsuz hasta	5
2.1.2.2.Klinik sebebe göre miyokard enfarktüs sınıflaması	6
2.1.3. Akut Koroner Sendrom Patogenezi	7
2.1.3.1. Endotelial Disfonksiyon	7
2.1.3.2. Ateroskleroz	7
2.1.3.3. Sekonder mekanizmalar	10
2.1.3.4. Miyokardiyal Hasar	10

2.1.4 Tanı ve Risk Değerlendirmesi	10
2.1.4.1. Klinik Başvuru ve Hikâye	10
2.1.4.2.Risk Faktörleri	12
2.1.4.2.1 Tip 2 Diyabetes Mellitus	12
2.1.4.2.2. Yaş ve Erkek Cinsiyet	12
2.1.4.2.3. Egzersiz	12
2.1.4.2.4. Sigara	13
2.1.4.2.5. Hipertansiyon	13
2.1.4.2.6. Hiperkolestrolemi ve Hiperlipidemi	13
2.1.4.2.7. Hiperhomosisteinemi	13
2.1.4.2.8. Lipoprotein a	14
2.1.4.2.9. BNP ve pro-BNP	14
2.1.4.2.10. Enfeksiyon	14
2.1.4.3. Tanı Araçları	14
2.1.4.3.1. Fizik Muayene	14
2.1.4.3.2. Elektrokardiyografi	15
2.1.4.3.3. Biyokimyasal Belirteçler	17
2.1.4.3.3.1. Miyokard Hasar Belirteçleri	17
2.1.4.3.3.2. Nörohümorale Aktivasyonun Belirteçleri	19
2.1.4.3.3.3. Böbrek Fonksiyonunun Belirteçleri	19
2.1.4.3.3.4. Diğer Biyokimyasal Belirteçler	19
2.1.4.3.3.5. Yeni Biyolojik Belirteçler	19
2.1.4.3.3.6. Histamin, Triptaz, Kimaz	20

2.1.4.3.4. Egzersiz Testi	20
2.1.4.3.5. Ekokardiyografi	22
2.1.4.3.6. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	22
2.1.4.3.7. Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arteriografi	22
2.1.4.3.8. Koroner Anjiyografi	23
2.1.5 Risk Değerlendirmesi	23
2.1.6. Strateji Seçimi	31
2.1.6.1. Konservatif Strateji	32
2.1.6.2. Acil İnvazif Strateji	32
2.1.6.3. Erken İnvazif Strateji	32
2.2 DİĞER GÖĞÜS AĞRISI NEDENLER	33
2.2.1. Anamnez	36
2.2.2. Fizik Muayene	36
2.2.3. Tanısal Testler ve Laboratuvar	37
2.2.3.1. EKG	37
2.2.3.2. Akciğer Grafisi	37
2.2.3.3. Kardiyak Enzimler	38
2.2.3.4. Diğer Tanısal Yöntemler	38
2.2.3.5. Göğüs Ağrısında Ayırıcı Tanı	38
2.2.3.5.1 Perikardit	38
2.2.3.5.2. Akut Aort Disseksiyonu	38
2.2.3.5.3. Pulmoner Emboli (PE)	38
2.2.3.5.4. Pnömotoraks	39

3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Çalışma Populasyonu	40
3.2. Veri Toplanması	40
3.3. Kanların Saklanması ve Biyokimyasal Analiz	41
3.4. İstatiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	51
6.SONUÇ	54
KAYNAKLAR	55
TABLolar LİSTESİ	
Tablo 1: Koroner arter hastalığına bağlı gelişen AKS düşündürten semptom ve bulguların olabilirlik dereceleri	25
Tablo 2: TİMİ risk skorlaması	28
Tablo 3: GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan)	29
Tablo 4: GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri	31
Tablo 5: Göğüs ağrısı ayırıcı tanısı	34
Tablo 6: Çalışmaya katılan hastaların karakteristik özellikleri	43
Tablo 7: Çalışma gruplarının ayrı ayrı karakteristik özellikleri	45
Tablo 8: Çalışma gruplarının histamin, triptaz ve kimaz düzeyleri	48
iv. ŞEKİLLER LİSTESİ	

Şekil 1. Akut koroner sendrom tanımları	6
Şekil 2: Çalışma gruplarında histamin düzeyinin kutu-çizgi grafiği	48
Şekil 3: Çalışma gruplarında triptaz düzeyinin kutu-çizgi grafiği	49
Şekil 4: Çalışma gruplarında kimaz düzeyinin kutu-çizgi grafiği	50



SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
AKS	Akut koroner Sendrom
AMİ	Akut Miyokard İnfarktüsü
BNP	Brain Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTKA	Bilgisayarlı Tomografi Koroner Arteriografi
CKMB	Kalp Tipi Kreatin Kinaz
CRP	C- Reaktif Protein
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
ELİSA	Enzim Bağlı İmmunosorban Test
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hs-cTn	Yüksek Duyarlılıklı Kardiyak Troponin
IL-6	İnterleukin-6
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
MİKO	Major İstenmeyen Kardiyak Olay
NSTE-AKS	T Elevasyonsuz Akut Koroner Sendrom

NSTEMI-ST	Segment Elevasyonsuz Miyokard Enfarktüsü
NT-BNP	N-Terminal Prohormon Fragmanı
PaCO ₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
STE-AKS	ST elevasyonlu Akut Koroner Sendrom
STEMI	Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü
SVO	Serebro-Vasküler Olay
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TİMİ	Tromboliz Miyokardiyal İskemi
USAP	Kararsız Anjina Pectoris
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlığım süresince desteğini esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Zeynep Çakır'a ve her zaman yanımda olan değerli hocalarım Prof. Dr. Şahin Aslan, Doç. Dr. Mücahit Emet, Doç. Dr. Mustafa Uzkeser, Yrd. Doç. Dr. Atıf Bayramoğlu'na ve Yrd. Doç. Dr. Murat Sarıtemur'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle Arş. Gör. Fatih Mehmet Sarı'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hiçbir zaman katkılarını unutmayacağım çalışma arkadaşlarıma, bölümümüz personeline, özellikle servis idari sorumlumuz Murat Çoruh, Cahit Diler, Fatmagül Bucuğa ve Emel Özer'e teşekkür ederim.

Ayrıca sağladıkları katkılarından dolayı fakültemiz, Biyokimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hülya Aksoy'a ve Arş. Gör. Engin Şebin'e; Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. İbrahim Halil Tanboğa'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelebilmem için maddi manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım annem Ayşe Ataç, babam Adnan Ataç, eşim Zekiye Gülfem Ataç ve en kıymetli varlığımız biricik kızımız Rana Ataç'a çok teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr.
Kenan Ataç

Şubat 2016

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA MAST HÜCRELERİNDEN SALINAN HİSTAMİN, TRİPTAZ VE KİMAZ DÜZEYLERİNİN ACİL SERVİSTE ÖLÇÜLMESİNİN TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ

ÖZET

Giriş

Acil servise göğüs ağrısı veya akut koroner sendrom (AKS) düşündürecek şikayetlerle başvuran ve ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ) tanısı alan hastalarda acilde bakılan serum histamin, triptaz ve mast hücre kimaz düzeyini aynı şikayetlerle acile başvuran ancak akut koroner sendrom tanısı almayan kontrol grubu ile karşılaştırarak bu biyokimyasal parametrelerin erken tanisal değerinin ve prognostik değerinin olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Metot

Çalışma Atatürk Üniversitesi Acil Servisi'nde sekiz ay süreyle prospektif olarak yapıldı. Acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar Braunwald anstabil anjina pectoris sınıflamasına göre değerlendirilip çalışmaya dahil edildi. Çalışma grupları AKS, NSTEMİ-AKS ve kontrol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu acil servise başvuran AKS tanısı dışlanan ve kabul kriterlerine uyan hastalardan oluşturuldu. Tüm gruplarda histamin, triptaz ve mast cell kimaz düzeyleri çalışıldı.

Bulgular

Çalışmaya hasta gruplarında 122 ve kontrol grubunda 28 olmak üzere toplam 150 hasta dahil edildi. Hasta grubu ile kontrol grubu yaş ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Hasta grubundaki histamin, triptaz ve kimaz düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Tüm hasta gruplarında troponin ile histamin, triptaz ve kimaz arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Histamin, triptaz ve kimazın AKS tanısını göstermede etkin olmadığını tespit ettik.

Sonuç

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular, histamin, triptaz ve kimazın göğüs ağrısı ayırıcı tanısında ve AKS için mortalite tahmininde etkin olmadığı yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, göğüs ağrısı, histamin, triptaz, kimaz



ABSTRACT

Introduction

The aim of the present study was to compare the levels of histamine, triptase and mast cell chymase in patients who admitted to the emergency department with complaints of acute coronary syndrome (ACS) and chest pain, and diagnosed with non ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), and the control subject with the same complaints but not diagnosed with acute coronary syndrome and also to determine whether these biochemical parameters had earlier diagnostic and prognastic value or not.

Method

The study was designed prospectively for 12 months in the Emergency Department of Ataturk University Medical Faculty. The patients with chest pain who admitted to emergency service were evaluated according to the Braunwald unstable angina pectoris classification and incorporated into the work programme. The study groups were determined as ACS, NSTEMI-ACS and control groups. The control group included the patients who were admitted to emergency department and clarified in terms of not to have an ACS and suited for the inclusion criteria. For all patients, serum histamine, triptase ve mast cell chymase levels were assessed.

Findings

122 cases and 28 control patients were included in the study (n:150). Patients in case and control group were similar in terms of age ($p>0,05$). Similarly, histamine, tryptase and chymase levels were similar in case and control groups ($p>0,05$). In all patients there was not a correlation between the troponin and histamine, tryptase and chymase levels. It has been founded that histamine, tryptase and chymase levels are not effective in diagnosis of ACS.

Conclusion

According to the present study, histamine, tryptase and chymase levels are not effective in differential diagnosis of chest pain and evaluation of mortality in ACS.

Key Words: Acute coronary syndrome, chest pain, histamine, tryptase, chymase

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) genellikle etkilenen koroner arterdeki erode veya rüptüre koroner plağın o damarı tıkanması sonucu gelişen hayatı tehdit edici ve acil müdahale gerektiren bir tablodur. Akut koroner sendrom (AKS) üç farklı klinik sınıf olarak karşımıza çıkmaktadır: Genellikle bir koroner arterin tam tıkanmasıyla oluşan ve elektrokardiyografide (EKG) en az iki ardışık derivasyonda görülen ST elevasyonlu Mİ (STEMİ), ST elevasyonsuz Mİ (NSTEMİ) ve enzim yüksekliğinin görülmediği anstabil anjina (USAP). STEMİ ve NSTEMİ AMİ olarak özetlenebilir (1). 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 (2). 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 AMİ dışlanması için seri 6-12 saat örnekleme gerekmektedir (2).

Trombotik koroner olayın gelişmesindeki en önemli basamağın plakta görülen inflamatuvar süreç olduğu düşünülmektedir (3). Plak içerisinde inflamatuvar hücreler yoğun olarak birikmekte ve koroner plağın rüptürü tipik olarak bu hücrelerin biriktiği alanda olmaktadır (4, 5). Ayrıca mast hücreleri de daha önce yapılan çalışmalarda plağın rüptüre olduğu alanda gösterilmiştir (6). Kardiyak mast hücreleri matrix metalloproteinleri aktive edebilen proteazları salgılamaktadır. Histamin anstabil plakta inflamatuvar sürecin içerisinde önemli etkilere sahiptir (7). Histaminin dışında triptaz ve mast hücre kimaz gibi proteazlar da salgınmaktadır. Anstabil koroner plak (AMİ ve USAP) olan hastalarda artmış triptaz ve kimaz seviyeleri koroner plağın bu proteazlar

için bir kaynak olduğunu düşündürmektedir (8). Bu ajanlar da bazı hastalarda koroner spazm gelişiminde mediatör olarak rol oynayabilir. Variant anginalı hastalarda koroner dolaşımdaki histamin düzeyinin vazospazmın hemen öncesinde yüksek seviyelerde tespit edilmesi mast hücre histamin salınımı ve koroner arterial spazm arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (9). Artmış mast hücre sayısı iskemik kalp hastalığı olan hastaların koroner arterinin adventisiasında, özellikle damarın daraldığı alanda veya plak rüptürünün olduğu alanda yüksek bulunmuştur (10, 11). Yükselmiş histamin seviyeleri aterosklerotik plağın ilerlemesini desteklemekte ve muhtemelen rüptürünü hızlandırmaktadır (12). Sonuç olarak yüksek kan histamin, triptaz ve kimaz düzeylerinin tanısı konmuş koroner arter hastalığı ve sonraki akut kardiyak olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiş. Bu nedenle ateroskleroz ve koroner olayların değerli bir belirteci olabileceği düşünülmüştür (7).

Akut koroner gelişiminde rol aldığı dşnlen histamin, triptaz ve mast hücre kimazın acil serviste düzeyinin ölçülmesi özellikle NSTEMİ ve acil serviste enzim takibi yapılan hastalarda daha erken tanı imkanı sağlayabileceği ve ayrıca ST elevasyonlu Mİ'lar dahil tüm akut koroner sendromlarda prognoz arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT KORONER SENDROM

2.1.1. Akut Koroner Sendrom Tanımı ve Epidemiyolojisi

AKS terimi koroner arter hastalığının ani olarak ortaya çıkan 3 farklı durumunu kapsar: STEMİ, NSTEMİ ve USAP. NSTEMİ ve USAP ikisi birlikte genellikle NSTEMİ-AKS olarak isimlendirilir. AKS un patofizyolojisi sıklıkla rüptüre yada erode olmuş aterosklerotik plaktır (1). STEMİ, NSTEMİ-AKS'den EKG özellikleriyle (ST segment elevasyon varlığı veya yokluğu) ayırt edilir. NSTEMİ-AKS ST segment depresyonu, spesifik olmayan ST segment dalga anormallikleri, hatta normal bir EKG ile karşımıza çıkabilir (13).

2002 yılında Avrupa Kalp Anketi ve GRACE kayıtlarına (Euro Heart Survey and the GRACE registry) göre yapılan iki çok merkezli çalışmada AKS ile başvuran yaklaşık 22000 hastada bu hastalıkların rölatif riski belirlenmiştir; STEMİ % 30-33, NSTEMİ %25 ve USAP %38-42 (14, 15). Birçok Avrupa ülkesinde STEMİ insidansı azalmasına rağmen NSTEMİ-AKS insidansı artmaktadır (16, 17). Modern reperfüzyon tedaviler ve geliştirilmiş ikincil profilaksiler STEMİ tanısıyla yatan hastalarda anlamlı ölçüde mortaliteyi azaltmasına rağmen, hastane öncesi gelişen sıklıkla iskeminin başlattığı ölümcül aritmiler nedeniyle hastaların yaklaşık üçte ikisinin ölmesi gerçekte 28 günlük mortaliteyi değiştirmemiştir (18). Bu nedenle iskemik bir ataktan sağ kalımın arttırılmasının en iyi yolu semptomlar başladıktan sonra acil sağlık hizmetlerine başvuru süresinin azaltılması ve hastane dışında hedeflenen tedavinin başlatılmasıdır (13).

Kardiyovasküler hastalıklar küresel ölümlerin %30'unu ve küresel hastalıkların %10'unu oluşturan küresel bir halk sağlığı sorunudur (19). 2005 yılında dünya çapında 58 milyon ölümün 17 milyonu kardiyovasküler hastalıklara bağlanmakta ve bunun 7,6 milyonu koroner kalp hastalarına bağlı ölümlerdir (20). Kardiyovasküler hastalıklar Avrupa'da 75 yaş altı ölümlerin kadınlarda %45'inden, erkeklerde %38'inden sorumludur (21). ICD 10 ana tanı kodlarına göre Türkiye İstatistik Kurumu'nun yaptığı bir araştırmada dolaşım sistemi hastalıkları %39,9 ile

(erkeklerde %36,2, kadınlarda %44,4) ölüm nedenleri arasında büyük farkla en üst sıradadır (22). 2007-2008 TEKHARF çalışması tarama verileri KAH'nin ülkemizde 1990'dan beri yılda %6,4 hızında arttığını göstermektedir. 50 yaş üstü grupta KAH prevalansı 1990 yılına kıyasla %80 oranında artmıştır (23). Dünya Sağlık Örgütü eldeki verilere göre KAH'ye bağlı ölümlerin önümüzdeki 20 yılda kadınlarda %120 erkeklerde %137 artacağını öngörmektedir (24).

Ülkemizde AKS'ye ait oldukça sınırlı veri mevcuttur. 2000'li yılların başında yapılan 52 merkezde 3358 Mİ hastasını kapsayan TÖMAR verilerine göre Türkiye'de Mİ tanısıyla yılda toplam 220.000 yatış yapılmaktadır. Bunların 100.000'i STEMİ hatasıdır. Hastane içi mortalite tüm Mİ'ler için %14, STEMİ'de %11'dir (25). TEKHARF 2012 verilerinden yapılan hesaplama göre ülkemizde yılda yaklaşık 420.000 koroner olay meydana gelmekte, bunların 120.000'i KAH'yi bilinen hastalarda akut olayın tekrarı, 180.000'i yeni AKS, 120.000'i sessiz olay ve yeni kronik KAH şeklindedir. AKS'ye bağlı olarak gelişen yaklaşık 95.000 ölüm, yıllık %32 mortaliteye karşılık gelmektedir ki bu oran Avrupa oranlarından yüksektir (23).

Reperfüzyon gibi hızlı tedavi stratejileri için, STEMİ'de olduğu gibi iki ardışık derivasyonda ST elevasyonu gelişen, iskemik semptomlar ya da göğüs rahatsızlığı olan hastalarda Mİ'nin belirlenmesi genel uygulamadır. Aksine başvuruda ST elevasyonu olmayan hastalar NSTEMİ geçiriyor gibi değerlendirilmelidir. Birçok Mİ olan hastada Q dalgası gelişir. Biomarkör değerleri artmayan hastalar anstabil anjina olarak teşhis edilebilir. Bu kategorilere ek olarak, farklı tedavi stratejileri ile birlikte; patolojik, klinik ve prognostik farklara dayanarak Mİ çok çeşitli olarak sınıflandırılabilir (1).

AKS'lerin kısa ve uzun dönem mortalite ve morbiditeleri yüksektir. İlk Mİ sonrası ilk bir yılda kadınlarda %23 erkeklerde %18 olan mortalite, beş yılda kadınlarda %43 erkeklerde %33'e çıkmaktadır (26). ABD'de acil servise göğüs ağrısı nedeniyle başvuru yıllık yaklaşık altı milyon ve acil servise başvuru nedenlerinde ikinci sırada yer almaktadır (27). Başka bir çalışmaya göre AKS bulgularıyla acil servise başvuran hastaların %1,9-4'ü de yanlış tanı nedeniyle taburcu edilmiştir (28).

40 yaş için, hayat boyu KAH gelişme riski erkeklerde %49 iken bayanlarda %32'dir. 70 yaş için hayat boyu KAH gelişme riski erkeklerde %35 iken bayanlarda %24'tür. Tüm kardiyak olayların insidansı yaşla orantılı olarak artmaktadır, bayanlarda erkeklere göre bu insidans 10 yaş geriden gelmektedir. AMİ ve ani kardiyak ölüm gibi ciddi kardiyak durumların insidansı bayanlarda erkeklere göre 20 yıl geriden gelmektedir, cinsiyetler arasındaki bu insidans yaşla birlikte azalmaktadır (29). Menapoz öncesinde bayanlarda ciddi kardiyak olayların görülmesi oldukça nadirdir. Menapoz sonrası kardiyak olayların görülme insidansı ve ciddiyeti aniden artar (30).

2.1.2. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırması

AKS terimi miyokard iskemisi olduğu düşünülen hastaları tanımlamakta kullanılır. AKS'nin üç tipi vardır; STEMİ, NSTEMİ ve USAP (1).

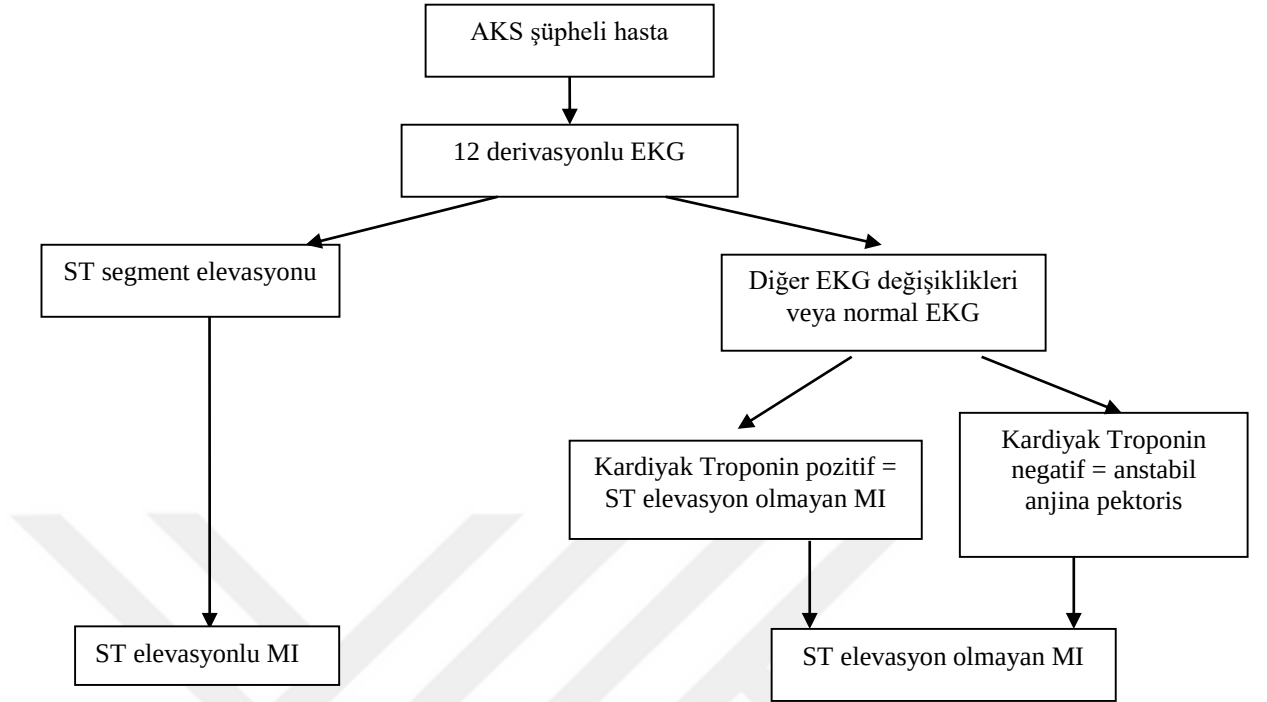
2.1.2.1. ST elevasyonu olup olmamasına göre

2.1.2.1.1. Tipik göğüs ağrısı olup ST elevasyonlu hasta

EKG'de sol dal bloğu ve sol ventrikül hipertrofisi dışlandıktan sonra J noktasından ölçülerek ST segment elevasyonu ile tanı konur (31).

2.1.2.1.2. Tipik göğüs ağrısı olup ST elevasyonsuz hasta

EKG'de ST segment elevasyonu olmaksızın, kardiyak hikayenin olması ve kardiyak spesifik biyomarkırların yükselmesiyle karakterizedir (32). ST segment çökmesi, spesifik olmayan ST segment değişiklikleri ve hatta normal EKG bulguları bile görebilir (13).



Şekil 1. Akut koroner sendrom tanımları (13)

2.1.2.2. Klinik sebebe göre miyokard enfarktüs sınıflaması

Patolojisine bağlı olarak, klinik ve prognostik farklılıklarına göre ve tedavi stratejilerine göre beşe ayrılır (1).

- Tip 1: Spontan miyokard infarktüsüdür.
- Tip 2: Oksijen ihtiyacı ve oksijen sunumu arasındaki dengesizlik sonucu gelişen miyokard infarktüsü.
- Tip 3: Ani kardiyak ölümle sonuçlanan miyokard infarktüsü.
- Tip 4a: Perkütan Koroner girişimle ilişkili miyokard infarktüsü.
- Tip 4b: Stent trombüsüyle ilişkili miyokard infarktüsü.
- Tip 5: Koroner bypass cerrahisi ile ilişkili miyokard infarktüsü.

2.1.3. Akut Koroner Sendrom Patogenezi

Ateroskleroz birçok aşamadan oluşan dinamik bir süreçtir (33). Aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, erozyonu veya kopması, miyokard kan akımının azalmasına veya miyosit nekrozuyla sonuçlanan distal trombosit embolisine neden olur (1). Trombotik koroner olayın gelişmesindeki en önemli basamağın plakta görülen inflamatuvar süreç olduğu düşünülmektedir ve koroner plağın rüptürü tipik olarak inflamatuvar hücrelerin biriktiği alanda olmaktadır (3, 4). Nadir de olsa travma, diseksiyon, konjenital anomali kokain alımı ve kalp kateterizasyon komplikasyonu olarak AKS oluşabilir (34).

2.1.3.1. Endotelial Disfonksiyon

Endotel kan ve diğer tüm dokular arasında aktif biyolojik bir arayüzdür. Trombozu engellemesinin yanı sıra damar tonusunun ayarlanması, hemostazis, büyüme ve dolaşım sisteminde inflamasyon düzenlenmesinde de görev alır (35).

Endotelial disfonksiyonu hiperkolestrolemi, diyabet, hipertansiyon ve sigara gibi aterosklerozun geleneksel risk faktörleriyle ilişkilidir (36). Endotelial disfonksiyonu nitrik oksit biyoyararlanımı artıran ve dislipidemi tedavisinde kullanılan statin tedavileriyle, diyetle, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle ve yüksek doz antioksidanlarla düzelme sağlanabilir (37-39).

2.1.3.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz periferik, serebral ve koroner arterleri etkileyen patolojik bir süreçtir (40).

Ateroskleroz yağlı çizgilenmeyle çocukluktan başlayan bir hastalıktır. Yaşla paralel olarak aterosklerotik lezyonda da ilerlemektedir (41-43). Lipid yüklü makrofajların (köpük hücresi) ve ekstra selüler matriksin damar intima tabakasına göçüyle oluşan fokal kalınlaşma aterosklerozun ilk evresidir (44). Bazıları kök hücreden oluşan, düz kas hücrelerinin göçü ve gelişmesiyle damar intima tabakasına yerleşir. Erken yağlı çizgilenme formasyonunda lipidler toplanır. Aterosklerotik koroner arter segmentlerinde çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve düşük

dansiteli lipoproteinler (LDL) dahil lipoproteinleri bağlayıp tutan, küçük bir dermatansülfat proteoglikanı olan Byglican tespit edilmiştir (45, 46). Yağlı çizgilenmede T lenfositler de bulunur (47, 48). Köpük hücreleri erken ateromun en iyi göstergesidir.

İleri koroner lezyonun başlangıcı fibroz şapka aterom (fibroaterom) olarak tanımlanır (33, 41). Lipitten zengin nekroze bir merkez ve etrafı fibroz dokuyla karakterize bir lezyondur. Lipit havuzu alanına makrofaj infiltrasyonu ve nekroz ile karakterizedir. Fibroateromun geç evrelerinde, ölü hücre parçalarının toplanması, serbest kolesterol artışı, ve tama yakın ekstrasellüler matriksin tükendiği görülür. Fibroz şapka aterom, yüzey bozulması ve kalsifikasyon olsun olmasın kanama ataklarından sonra anlamlı derecede lümen daraltan bir lezyona dönüşebilir (41, 49, 50).

Ateroskleroz erken evrelerinde makrofaj infiltrasyonu olan inflamatuvar bir hastalıktır. Aterosklerozun oluşması ve ilerlemesi için düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonu gerektiğine ve düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından desteklendiğine inanılmaktadır (51, 52). LDL oksidasyonunun lipoksijenaz sonucu oluştuğu gösterilmiştir (53). Makrofajlar okside LDL'yi köpük hücresi formuna çevirir. Aterosklerozun öncü hücresi köpük hücresidir. Yağlı çizgilenme endotelde köpük hücresinin kolesterolle beraber birikimi sonucu gelişir. Klinik olarak anlamlı olmayan yağlı çizgilenmeler hemodinamisi bozuk alanlarda aterosklerotik, fibrin ve yağ içeren plaklar haline gelebilir. Bütünlüğü bozulmuş endotelde; düz kas hücreleri, fibrin, lipoprotein, albümin ve yağ gelerek şapka oluşturur. Olgun plak köpük hücre infiltrasyonu sonrası, trombositlerinde bu alanlara yapışmasıyla oluşur (54).

Lümen içi pıhtı oluşumu, aterosklerotik plağın koruyucu kaplamasının bütünlüğünün bozulmasının sonucu olduğu düşünülmektedir. Plağın koruyucu kaplamasının bütünlüğünü kaybetmesi sonucu plak rüptürü ve/veya plak erozyonu oluşur. Bu bozulma kan ile plağın nekrotik merkezindeki çok trombojenik içeriklerin karşılaşmasına izin verir ve luminal trombus oluşur (33, 55). Akut lümen içi tromboz değişken miktarda fibrin ve platelet birikimi, kırmızı kan hücreleri ve inflamatuvar hücrelerden oluşmaktadır. Akut koroner trombozdan plak rüptürü, plak erozyonu ve

kalsifiye nodül gibi patolojik mekanizmalar sorumludur. Akut koroner trombozla ilişkili en yaygın patoloji plak rüptürüdür (33). Plak erozyonu ikinci sıklıktaki patolojidir. Koroner tıkanıklığın anjiyografik ciddiyeti daha sonraki koroner arter tıkanmalarının lokasyonunu tahmin etmede yeterli değildir (54). Bu nedenle ateromatöz plağın yırtılmasının ve daha sonraki tıkalı trombüsün oluşmasının, USAP ve AMİ gibi birçok akut miyokardial iske mi olaylarından sorumlu olduğuna inanılmaktadır (55-58). Ancak, inflamasyon gibi sistemik etkiler koroner sirkülasyonda daha yaygındır ve çok sayıda plağın kopmasına neden olur. Koroner arter trombozu ani kardiyak ölüm ve Mİ de dahil akut iskemik olayların en son patolojik mekanizmasıdır. Aterosklerotik arter, endotelial zedelenme ve disfonksiyon, vazospazm ve platelet aktivasyonu arasında karışık bir etkileşim vardır. Plak rüptürü, platelet aktivasyonu ve birikmesine neden olan trombojenik subendotelial komponentleri ortaya çıkarır.

AKS patogeneğinde trombozun önemli bir rol aldığı aşağıda bahsedilen durumlardan dolayı düşünülmektedir;

- Anjiyografik ve patolojik çalışmalarda, koroner damardaki trombüs formasyonu kararsız iskemik koroner sendromlarda en büyük tetikleyici olarak gösterilmiştir (56, 57). Kronik trombüse bağlı ani ölüm gerçekleşen hastalarda trombüs tipik epizodik büyüme gösteren katmanlı bir görünüme sahiptir (57).
- Parçalanmış plakta büyüyen trombotik kütle nin merkezini platelet birikimi (beyaz trombüs) oluşturur; fibrin birikimi kırmızı kan hücresi ve lökositler zengin kırmızı trombüs oluşumu kan akımındaki azalma ile ilişkilidir (58, 59).
- AMİ ve USAP'ta bu olaylara sebep olan platelet aktivasyonu sağlayan artmış platelet türevi tromboksan A₂ ve diğer protrombotik prostaglandin metabolitleri bulundu.
- USAP olan hastalar yüksek P-selektin seviyelerine sahiptir. P-selektin platelet adezyonunda rol alan bir integral membran proteindir.
- AKS olan platelet agregasyonlu hastalarda nitrik oksit üretimi, stabil anjinal veya anjinasız hastalardaki üretiminden daha az bulunmuştur (60). Neden oluştuğu bilinmemekle birlikte, bozulmuş nitrik oksit üretiminin platelet agregasyonunu ve trombüs formasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.

- Trombosit inhibitörleri ile tedaviye rağmen, akut kardiyovasküler hastalar artmış platelet aktivasyonuna sahiptir (61).

2.1.3.3. Sekonder Mekanizmalar

Normal koroner arterler ile birlikte Mİ: STEMİ olan hastalarda yapılan koroner anjiyografide %7 oranında kritik bir koroner lezyon saptanmamıştır, yaklaşık %3'ü normal epikardiyal koroner artere sahip (62-64).

Görülme sıklığı genç hastalarda ve bayanlarda daha yüksektir (62). Bu hastaların bazılarında potansiyel mekanizmalar tanımlanmıştır; koroner spazm, edinilmiş ve konjenital koagulasyon bozuklukları, kokain gibi toksinler kollajen damar hastalıkları, emboli, miyokardit, küçük damar hastalığı (65).

Stres kaynaklı kardiyomiyopati (takotsubo kardiyomiyopati) bildirimleri artmaktadır. Anlamlı bir koroner hastalık olmaksızın, Mİ'yi taklit eden geçici sol ventrikül disfonksiyonu ile karakterizedir (64, 66).

2.1.3.4. Miyokardiyal Hasar

NSTE-AKS hastalarında yapılan çalışmalarda kan akımı bozulmuş miyokardda çeşitli bulgular tespit edilmiştir. Normal durumdan nekroz durumuna kadar neden olabilecek tablolar olabilir (57, 67). Hasara neden olan nekrozlar klinik pratikte; kardiyak troponin T (cTnT) ya da kardiyak troponin I (cTnI) artışıyla ile belirlenebilir ve ESC/ACC/AHA kılavuzlarında Mİ olarak sınıflandırılmıştır (68).

2.1.4. Tanı ve Risk Değerlendirmesi

Tanı ve risk değerlendirme AKS için önemlidir. AKS tanısında ve tedavisinin hızlandırılmasında risk değerlendirilmesi yapılmalıdır.

2.1.4.1. 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

USAP ve NSTEMİ 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 USAP düşünülür.
- NSTEMİ'de USAP bulgularından farklı olarak troponin yüksekliği olması gerekmektedir (69).

Klasik olarak anjina pectoris eforla ortaya çıkan ve istirahatle 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 (70). Anjina sıklıkla diğer semptomlarla da ilişkili olabilir. Orta derecede pulmoner konjesyonu gösteren nefes darlığı ve wheezing bunlardan en sık olanlarıdır (71). Bunlar dışında diğer semptomlar bulantı, hazımsızlık, terleme, baş dönmesi, sersemlik ve yorgunluktur. Diabetes mellitus'lu hastalar da otonom disfonksiyon nedeniyle semptom vermeden sessiz Mİ geçirebilirler (70, 72-75).

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 (76).

2.1.4.2. Risk Faktörleri

2.1.4.2.1. Tip 2 Diyabetes 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 kardiyavasküler hastalıklar için en büyük bağımsız risk faktörüdür (77).

2.1.4.2.2. 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 (78).

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 (79, 80).

2.1.4.2.3. 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 fitness derecesi, KAH riski ve yekün kardiyovasküler mortalite riskinde azalmayla ilişkilidir (81-83).

2.1.4.2.4. 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 (84, 85). *INHERIT* çalışmasında ilk Mİ’de sigara %36 sorumlu gösterilmiştir (86).

2.1.4.2.5. Hipertansiyon

Hipertansiyon KAH’ye bağlı ölüm ve inme gibi kötü kardiyovasküler sonuçlar için iyi bilinen bir risk faktörüdür (87, 88). Hayat boyunca hipertansiyonlu hastalarda KAH gelişme riski anlamlı derecede artmıştır. KAH olmayan, %20’ sini 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 (89).

2.1.4.2.6. Hiperkolestrolemi ve Hiperlipidemi

Aterosklerotik damar hastalığı patogenezinde LDL kolesterolün öncü rol oynadığı birçok kaynakta gösterilmiştir (90-93). *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 (94, 95).

2.1.4.2.7. Hiperhomosisteinemi

Yükselmiş serum homosistein seviyeleri aterosklerozis için bilinen bir risk faktörüdür ve artmış Mİ riski ile ilişkilidir. 50-75 yaşları arasında 2484 hastayla yapılan bir çalışmada diyabetli hastalarda riskin çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (96).

2.1.4.2.8. Lipoprotein a

Plazma lipoprotein a yüksekliğinin genç yaşta olan iskemik serebrovasküler olay (SVO) ve AKS için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (97).

2.1.4.2.9. BNP ve pro-BNP

AKS tablolarından biri olan USAP'ta brain natriüretik peptit (BNP) ve pro-BNP yüksek tespit edilmiş (98). Yüksek BNP ve pro-BNP düzeyleriyle AKS'de risk faktörü olduğu düşünülmüştür (99).

2.1.4.2.10. Enfeksiyon

Sayısız birçok inflamasyon markırının kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı rapor edilmiştir (100). C-reaktif protein (CRP) klinik çalışmalarda inflamasyon belirteci olarak en yaygın ve en çok kullanılanıdır. Kardiyovasküler risk değerlendirilmesindeki süreci gelişmeye devam etmektedir. CRP kesin rolü belirsizliğini koruyor olsa da epidemiyolojik çalışmalar interleukin-6 (IL-6)'nın KAH gelişmesinde direk rolü olduğunu göstermektedir.

2.1.4.3. Tanı Araçları

2.1.4.3.1. 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 (101). 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, perfore peptik ülser ve özefagial rüptür gibi hayatı tehdit eden kardiyak dışı göğüs ağrısı nedenlerini de araştırmaya yönelmelidir (101).

İlk fizik muayenede hızlı triyaja, tanı koymaya, ilk müdahale ve tedavi yönetimine odaklanmalı. İzlenmesi gereken yol (101):

- 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 AMİ’de hızlı değerlendirme ve tedavi gerekir (102-104).
- Kalp yetmezliği bulguları (juguler venöz dolgunluk, yeni gelişmiş veya kötüleşen akciğer ralleri, hipotansiyon, taşikardi, S3 gallo ritmi, yeni veya kötüleşen mitral rejürjitasyon üfürümü) AMİ komplikasyonu olarak gelişen kalp yetmezliğinde diğer risk faktörleri varlığında ve kalp yetmezliğinin ciddiyetine bağlı olarak hızlı agresif yönetim gerekir (105).
- Trombolitik tedavinin güvenli bir şekilde yapılmasına engel olabilecek fokal bir lezyon veya bilinç bozukluğu değerlendirmesi için nörolojik muayene yapılmalıdır (106).

2.1.4.3.2. Elektrokardiyografi

AKS şüphesi olan hastalar acil serviste hızlıca değerlendirilmeli. 12 derivasyonlu EKG çekilirken ve hasta monitörlene edilirken, en ideali 10 dakika içinde, hedefe yönelik hikaye alınmalıdır (107). Değerlendirmede göğüs rahatsızlığına, semptom ve bulgularla ilişkisine, kardiyak geçmişi, AKS için risk faktörlerine ve fibrinolitik tedaviyi veya diğer tedavileri engelleyecek bir hikayesi olup olmadığının odaklanılmalı.

Bu ilk değerlendirme etkin olmalıdır çünkü hastanın STEMİ'si varsa fibrinolitik tedavi hastaneye varış anından 30 dakika içinden 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 (108). 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 (108-111).

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 (112-115).

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

1. STEMİ 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 yaşı 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 yaşı 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) (116).

2. Göğüs ağrısı veya rahatsızlık hissiyle birlikte iskemik ST segment çökmesi >0,5 mm (0,05 mV) yada dinamik T dalgası inversiyonu USAP/NSTEMİ olarak sınıflandırılır. 20 dakikadan az süren kalıcı olmayan veya geçici >0,5 mm T segment

yükselmesi de bu katagoriye 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) (116).

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.

2.1.4.3.3. Biyokimyasal Belirteçler

2.1.4.3.3.1. Miyokard Hasar Belirteçleri

NSTEMİ, 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 USAP'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 (32, 117).

Ölçülen biyomarkırın en iyi şekilde yorumlanabilmesi için klinisyenin tahlilin duyarlılığına, hassasiyetine ve kurumsal normlara aşina olması gerekmektedir. Yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hs-cTn) testleri geliştirilmiştir. Semptomlarıyla kardiyak iskemi düşünülen hastalarda Mİ tanısını hızlandırabilirler ve sensitiviteyi arttırabilirler (118).

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 Mİ 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 tanı AKS'li hastalarda %3.5 in üzerinde mortalite ve morbidite oranları bildirilmiştir (28, 119, 120).

Yüksek hassasiyetli tahlillerin geliştirilmesi ile birlikte, hızlı karar verme için birçok hs-cTn tabanlı yollar denenmiştir, acil serviste EKG, troponin ve TİMİ risk skorlamasını da içeren önerilen tanı algoritmalarının çoğalmasıyla sonuçlanmıştır. Büyük gözlensel 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 (121-124).

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 (125). AKS tanısının dışlanmasında sıfır ve ikinci saatlerdeki hs-cTn ölçümünün negatif olması ile birlikte düşük risk sınıflaması (0 veya 1 TİMİ skoru) kullanılabilir. Sıfır, üçüncü ve altıncı saatlerdeki kardiyak troponin I veya kardiyak troponin T değerlerinin negatif olması ile birlikte çok düşük risk sınıflmaları (*Van-couver* skoru 0 veya *North American CP* skoru 0 ve yaş <50) AKS tanısı dışlanmasında kullanılabilir.

Kardiyak iskemi düşündüren semptomları olan hastaları değerlendirmede, hastane öncesi birincil test olarak tek başına hasta başı troponin ölçümünün yararı olduğunu destekleyen kanıt yoktur (118). Acil serviste hasta başı troponin ölçümü tedavinin başlamasını ve acil serviste kalım süresini kısaltabilir (126). Daha fazla randomize kontrollü çalışmalar yapılana kadar, diğer serum tahlilleri AKS semptomlarıyla başvuran hastalarda tanı ve tedavide birincil basamak olarak kullanılmamalıdır (127-129).

2.1.4.3.3.2. Nörohüморal 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, NSTEMİ-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 Mİ riski veya tekrarlayan Mİ ile ilişkilidir. BNP'nin N-terminal prohormon fragmanı (N-pro-BNP) BNP'ye benzer prediktif değere sahiptir (98, 130).

2.1.4.3.3.3. Böbrek Fonksiyonun Belirteçleri

Kronik böbrek hastalığı, KAH gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür (131, 132). Serum kreatinin konsantrasyonu yaş, vücut kitlesi ve bazı tedavilere bağlı olarak değişiklikler göstermesinden dolayı kreatin klirensine (CrCl) göre daha düşük güvenilirliğe sahiptir (133).

Yükselmiş plazma sistatin C seviyeleri, yükselmiş plazma kreatinin konsantrasyonuna göre kardiyovasküler riski göstermede daha doğru bir ölçü olabilir (134, 135).

2.1.4.3.3.4. Diğer Biyokimyasal Belirteçler

Diyabetik hastalar NSTEMİ'den sonra diyabeti olmayanlara göre daha kötü uzun dönem sonuca sahiptir (136).

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 (137).

2.1.4.3.3.5. 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 (137).

2.1.4.3.3.6. Histamin, Triptaz, Kimaz

Trombotik koroner olayın gelişmesindeki en önemli basamağın plakta görülen inflamatuvar süreç olduğu düşünülmektedir (3). Plak içerisinde inflamatuvar hücreler yoğun olarak birikmekte ve koroner plağın rüptürü tipik olarak bu hücrelerin biriktiği alanda olmaktadır (4, 5). Ayrıca mast hücreleri de daha önce yapılan çalışmalarda plağın rüptüre olduğu alanda gösterilmiştir (6). Kardiyak mast hücreleri matrix metalloproteinleri aktive edebilen proteazları salgılamaktadır. Histamin anstabil plakta inflamatuvar sürecin içerisinde önemli etkilere sahiptir (7). Histaminin dışında triptaz ve mast hücre kimaz gibi proteaz da salınmaktadır. Anstabil koroner plak (AMİ ve USAP) olan hastalarda artmış triptaz ve kimaz seviyeleri koroner plağın bu proteazlar için bir kaynak olduğunu düşündürmektedir (8). Bu ajanlar da bazı hastalarda koroner spazm gelişiminde mediatör olarak rol oynayabilir. Variant anginalı hastalarda koroner dolaşımdaki histamin düzeyinin vazospazmın hemen öncesinde yüksek seviyelerde tespit edilmesi mast hücre histamin salınımı ve koroner arterial spazm arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (9). Artmış mast hücre sayısı iskemik kalp hastalığı olan hastaların koroner arterinin adventisyasında, özellikle damarın daraldığı alanda veya plak rüptürünün olduğu alanda yüksek bulunmuştur (10, 11). Yükselmiş histamin seviyeleri aterosklerotik plağın ilerlemesini desteklemekte ve muhtemelen rüptürünü hızlandırmaktadır (12). Sonuç olarak yüksek kan histamin, triptaz ve kimaz düzeylerinin tanısı konmuş koroner arter hastalığı ve sonraki akut kardiyak olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiş. Bu nedenle ateroskleroz ve koroner olayların değerli bir belirteci olabileceği düşünülmüştür (7).

2.1.4.3.4. Egzersiz Testi

Egzersiz testi hastalar için oldukça güvenli olmasına rağmen, hastaya rahatsızlık hissi verebilirler. Ciddi komplikasyonlar (AMİ, ani kardiyak ölüm) yaklaşık 10,000 testte bir oluşur (138). 2002 AHA/ACC kılavuzlarında egzersiz testi için kesin ve rölatif kardiyovasküler kontrendikasyonlar tanımlanmıştır (139, 140).

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 (141).

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 (142).

Düşük riskli hastalarda başvurudan 8-12 saat, orta riskli hastalarda başvurudan 2-3 gün sonra uygulanabilir (143).

2.1.4.3.5. Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi (EKO) anormallik için bölgesel disfonksiyon kullanıldığında AMİ ve AKS tanısında yüksek sensiviteye sırasıyla (%93) ve (%88), orta derecede spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir sırasıyla %78 ve %53 (144-147).

ACC/AHA kılavuzlarında AMİ'den şüphelenilen fakat EKG ile tanı konulamayan hastalarda ağrı anında veya ağrı sonrası göğüs ağrısının değerlendirilmesinde EKO'nun klinik uygulamasını önermektedir (148). Benzer olarak *The 2011 Appropriateness Criteria for Echocardiography* da EKG ile tanı konulamayan şüpheli Mİ hastalarında ağrı anında göğüs ağrısı değerlendirilmiştir (148).

2.1.4.3.6. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

İstirahat halindeki görüntüleme testleri, özellikle radyonuklid miyokard perfüzyon görüntülemesi (rMPI) ve EKO, ilk bakılan kardiyak enzimleri negatif, EKG'de tanı konulamayan, AKS düşündüren inatçı göğüs ağrısı olan hastaların değerlendirilmesinde faydalı olabilir. rMPI göğüs ağrılı hastaların acil servis triyajında prognostik ve tanı koymada yarar sağlar (149).

2.1.4.3.7. Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arteriografi

Bilgisayarlı tomografi ile koroner arterlerin görüntülenmesi AKS'den şüphelenilen hastalarda girişimsel olmayan erken değerlendirme stratejisi içerisinde, 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 analizde gösterilmiştir (150-154). İki çalışmada hastalar altı ay takip edilmiş (150, 151). İki çalışmada da bir ay takip edilmiş (152, 153). 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 (155). 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 (155).

2.1.4.3.8. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi koroner aterosklerozis tanısını koymada geleneksel olarak altın standart olsada herhangi tek bir koroner stenozun fonksiyonel önemini göstermede güvenilir bir belirteç değildir (156). Bununla birlikte koroner anjiyografide tespit edilmiş koroner arter hastalığının şiddeti ve boyutu prognozunu güçlü bir klinik göstergesidir ve bulgular anjina pectorisli hastalarda daha ileri tedavi gerekip gerekmediğini belirlemede kullanılır (157, 158).

Tanı koymak için yapılan kardiyak kateterizasyonda major komplikasyon (ölüm, Mİ yada majör embolizasyon) gelişme riski %1'in altındadır.

Komplikasyon gelişme riski hastanın demografik özelliklerine, kardiyovasküler anatomisine ve ek hastalığını da içeren klinik durumuna, operatörün deneyimine ve uygulanan prosedürün tipine bağlıdır (159, 160).

Mortalite %0,1'in altındadır. İleri yaş, yüksek New York Heart Association kalp yetmezliği sınıflaması, sol ana koroner arter hastalığı, ciddi sol ventriküler disfonksiyonu, kalp kapakçığı hastalığı olması, kronik böbrek yetmezliği, insülin tedavisi gereken diyabetes mellitus, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık varlığı ve akciğer yetmezliği mortalite için risk faktörleridir (161-163).

2.1.5 Risk Değerlendirmesi

AKS tanısı ve risk sınıflaması içiçe geçmiş bir şekilde, muhtemel AKS ile başvuru ve ilk tanısız olmayan değerlendirme ile başlar. Bu tanısız olmayan

değerlendirme normal veya tanı koydurucu olmayan 12 derivasyonlu EKG ve normal kardiyak biyomarkır konsantrasyonlarını içerir. Bu hastaların büyük çoğunluğu AKS tanısı almayacaktır, fakat bazısında altta yatan KAH olabilir ya da diğer klinik durumlar nedeniyle birkaç günden başlayıp aylar boyunca MİKO için risk altındadırlar.

Risk sınıflama sürecinin en büyük amacı ilk değerlendirme esnasında yüksek risk özellikleri göstermeyen fakat tanı koyma sürecinde AKS ve klinik olarak anlamlı KAH tespit edilen bu hastaları belirlemektir. Bu stratejiyle hedef hastalara kılavuza göre AKS tedavisi verilirken MİKO düşük riskli hastalara gereksiz prosedural ve farmakolojik (antikoagulan tedavi ve invaziv kardiyak kataterizasyon gibi) risklerden kaçınmaya olanak sağlar.

Her ne kadar AKS tanısı önemli olsada ve acil tedavi için yol göstermede yardımcı olsada sadece AKS için değil aynı zamanda KAH'de tanısal testlerin aciliyetinin belirlenmesinde acil, kısa dönem ve uzun dönem tahmini MİKO riskini göstermede yardımcı olur. Kısa dönem (30 gün) çok düşük risk MİKO belirlenen çoğu hasta ayaktan takip edilebilir (164).

Braunwald risk sınıflaması;

ACC/AHA kılavuzlarında tüm hastalarda acil tedavi stratejisinin ve bakım yerinin seçilmesinde risk sınıflamasının yapılmasını önermektedir (109). Başlangıçta Braunwald ve meslektaşları tarafından önerilen, sonrasında yeniden düzenlenen ve ACC/AHA'nın NSTEMİ ve USAP hasta yönetimi rehberinde yayınlanan çok iyi bilinen bir yaklaşımdır (165-169). Bu yaklaşım EKG, labaratuvar, klinik ve hastanın öyküsünün bir kombinasyonuna dayanır ve iki soruyu cevaplar; tıkalı koroner artere bağlı AKS'nin olası belirti ve bulguları nelerdir? Kötü klinik sonuç ihtimali nedir?

Tablo 1 Braunwald ve arkadaşlarının yaklaşımının birkaç yayından güncellenmiş modifiye versiyonudur. (169-172). Hastalar, başlangıçta bu semptomların USAP-KAH dolayısıyla olması ihtimaline göre sınıflandırılırlar. Yüksek-orta derece KAH riski olan hastalar MİKO riskine göre daha ileri derecede sınıflandırılırlar. Bu ikinci sınıflandırma antitrombin ajan ve antiplateletlerle daha

agresif farmakolojik tedaviden ve inzaviv bir stratejiden faydalanabilecek yüksek-orta riskli hastaların geleceğe yönelik sınıflandırılması için faydalıdır. Diğer risk sınıflandırma şemaları uzun ve kısa süreli risk değerlendirmesi için geliştirilmiş TİMİ, GRACE, PURSUIT risk skorlarını içerir (68, 105, 173, 174). Sınıflandırma araçları acil servisten hasta taburcu edilmesi için kullanılamaz.

Tablo 1: Koroner arter hastalığına bağlı gelişen AKS düşündürülen semptom ve bulguların olabilirlik dereceleri

Özellik	Aşağıdakilerin herhangi birinde yüksek olabilirlik	Yüksek olabilirlik özellikleri yokluğunda ve aşağıdakilerden herhangi birinin varlığında orta derecede olabilirlik	Yüksek ve orta derecede olabilirlik özellikleri yokluğunda, aşağıdakiler olabilir ya da olmayabilir
Hikaye	Önceden belgelenmiş anginayı yeniden ortaya çıkaran ana semptom olarak göğüs ya da sol kol ağrısı veya rahatsızlığı; MI dahil bilinen KAH öyküsü	Ana semptom olarak göğüs ya da sol kol ağrısı; Yaş >70;erkek cinsiyet; diabetes mellitus	Orta dercede olabilirlik özellikleri yokluğunda muhtemel iskemik semptomlar, yeni kokain kullanımı
Fizik muayene	Geçici mitral kaçak sesi, hipotansiyon, terleme, pulmoner ödem veya ral	Kalp dışı damar hastalığı	Palpasyonla artan göğüs ağrısı
EKG	Yeni yada muhtemelen yeni oluşmuş ST-segment deviasyonu (≥ 1 mm) yada çok sayıda prekordiyal derivasyonlarda T dalga inveriyonun	Sabit Q dalgaları 1mm-0,5mm ST depresyonu yada T dalga inveriyonu >1mm	Baskın R dalgaları olan derivasyonlarda T dalga düzleşmesi yada inversiyonu <1mm
Kardiyak belirteçler	Yükselmiş kardiyak ATnI, TnT yada CK-MB	Normal	Normal

Kardiyak troponin, EKG, fizik muayene ve klinik öyküyü kullanan öngörü algoritmaları ve risk değerlendirme skorları artmış istenmeyen sonuç riskinde olan AKS'li hastaları tanımlamaya yardımcı olmak için geliştirilmiştir. Risk tahmini denklemi için hem isabetli ayırım hemde kalibrasyon gereklidir. Klinisyenler daha erken ve daha agresif tedavi için hangi AKS hastalarının yüksek riskli olduğunu bilmelidirler. Hastaların çeşitli tedavi opsiyonlarının risk ve faydaları hakkında bilgilendirilmesi ve mantıklı ekonomik kararlar konusunda desteklenmesi için klinisyen aynı zamanda kesin riskin ne olduğunu bilmelidir. GRACE ve TİMİ risk skorları en sık kullanılanlardır. Yeni bir metaanalizde GRACE in yaklaşık 0,85'lik bir eğri altında kalışıyla daha iyi bir performans gösterdiği, birçok klinik çalışmada sadece TİMİ ve GRACE risk skorlarının geçerliliği gösterilmiştir (175).

GRACE skoru ayaktan hasta değerlendirilmesi ve acil servisten potansiyel olarak güvenli bir şekilde hasta taburculuğu için büyük ölçekte düşük risk negatif prediktif değer ve yüksek sensitivite kohortu tanımlanmıştır. Ancak bu skorlamanın karmaşıklığı kullanılabilirliğini sınırlandırabilir. GRACE skoru yüksek sensitivite ve negatif prediktif değer ile acil servisten erken taburculuk ve ayaktan tedavi için ayarlanabilir düşük riskli kohort potansiyeli olarak tanımlanabilir (176). Biyolojik parametrelerin (biyomarkerler ve kreatinin) mevcut olmadığı hastane öncesi durumda bu skorlamaların kullanılması zor olabilir. Yaygınlığına ve Mİ mortalitesine büyük oranda katkıda bulunmasına rağmen NSTEMİ'nin hastane öncesi bakımının bu kadar az dikkat çekmesinin nedeni budur. Hastane öncesi bölgesel erken risk sınıflandırması programları uygulansa dahi orta dereceden yüksek riske kadar kanıta dayalı bakım ve zamanında invaziv strateji sunulan hastalar için sonuçları iyileşip iyileştiremediği hala araştırma gerekmektedir (177). GRACE risk skorlamasının yeni versiyonunda (GRACE 2.0) lineer olmayan fonksiyonlar kullanır ve orjinal versiyonuna göre daha kesin doğruluk gösterir (178).

TİMİ 11B ve ESENCE çalışmalarından elde edilen verilerin analizinde akut NSTEMİ yada USAP olan hastaların sonucunu başvuruda bağımsız olarak öngören

yedi değişken tespit edilmiş, etken varlığında bir değeri atanır ve herhangi bir etken yoksa sıfır olur (174).

Skoru 0-2 olan hastalar düşük riskli, 3-4 olanlar orta riskli ve 5-7 olanlar yüksek riskli kabul edilir (Tablo 2) (179).



Tablo 2: TİMİ risk skorlaması

TIMI risk skoru NSTEMİ	Puan
Faktörler	
Yaş ≥ 65	1
KAH açısından ≥ 3 risk faktörü varlığı	1
Son 7 günde ASA kullanımı	1
Bilinen KAH ($\geq$ %50 darlık)	1
Son 24 saatte >1 istirahat anginası	1
ST segment sapması	1
Kardiyak belirteçlerde artma	1
TIMI risk skoru STEMI	Puan
Faktörler	
Anterior ST Elevasyonu veya LBBB	1
Tedavi ye başlangıç süresi > 4 saat	1
HR > 100 bpm?	2
SBP < 100 mmHg?	3
DM veya HTN veya Angina?	1
Yaş	65 + 0 65- 74 + 2 74 +3
Killip Class II-IV	2
kilo < 67 kg (147.7 lbs)	1

Tablo 3: GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan)

Faktörler	Puan düzeyi
Yaş	
<40	0
40 - 49	18
50 - 59	36
60 - 69	55
70 – 79	73
≥ 80	91
Sistolik kan basıncı (mmHg)	
<80	
80 - 89	63
100 – 119	58
120 – 139	47
140 - 159	37
160 – 199	26
>200	22
	0
Kreatinin (mg/dL)	
0 -0.39	
0.4 -0.79	2
0.8 -1.19	5

1.2 –1.59	8
1.6 –1.99	11
1 – 3.99	14
>4	23
	31
Kalp hızı	
<70	
70 - 89	0
90 - 109	7
110 - 149	13
150 – 199	23
>200	36
	46
Killip sınıfı	
Sınıf I	0
Sınıf II	21
Sınıf III	43
Sınıf IV	64
Başyuruda kardiyak arrest	43
Kardiyak belirteç artışı	15
ST segment sapması	30

Tablo 4: GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri

<i>Risk kategorisi</i>	<i>GRACE skoru</i>	<i>Hastane içi ölüm</i>
Düşük	≤ 108	<1
İntermediate	109- 140	1- 3
Yüksek	>140	>3
<i>Risk kategorisi</i>	<i>GRACE skoru</i>	<i>Taburculuk sonrası 6 ayda ölüm</i>
Düşük	≤ 88	<3
İntermediate	89- 118	3- 8
Yüksek	>118	>8

ESC Klavuzu 2011

2.1.6 Strateji Seçimi

Genellikle tedavi yaklaşımı, hastanın sadece medikal olarak mı takip edileceği ya da ek olarak anjiyografi ve revaskülarizasyon da yapılıp yapılmayacağına dayanır. Tedavi seçeneklerinin çoğu 20 yıldan fazladır değerlendirildi ya da hastaların belirli alt gruplarıyla test edildi (76).

2.1.6.1. Konservatif Strateji

Başlangıçta stabil hastalarda, anormal troponin yükselmesi de dahil olmak üzere klinik olaylar için yüksek riskli Non-ST AKS lu hastalarda (ciddi komorbiditesi yada kontrendikasyon yoksa) ilk olarak konservatif (selektif girişimsel) strateji düşünülebilir. TIMİ ve GRACE gibi risk skorlamalarından düşük riskli ve yüksek risk özellikleri olmayanlarda hasta veya doktor seçimi olarak (164).

2.1.6.2. Acil İnvazif Strateji

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 (76).

2.1.6.3. Erken İnvazif Strateji

Erken invaziv strateji ciddi komorbiditesi olmayan, perkütan koroner girişim için uygun koroner lezyonu ve klinik olaylar için yükselmiş riski olan NSTEMİ-AKS’li hastalar için endikedir. İnataçı anjinası olan veya hemodinamik yada elektriksel olarak stabil olmayan (ciddi komorbiditesi veya prosedural kontrendikasyonu olmayan) hastalarda endikedir (164).

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 muhtmelen 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 (TİMİ, GRACE)
- Azalmış sol ventrikül fonksiyonu (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında olması)

2.2. DİĞER GÖĞÜS AĞRISI NEDENLERİ

Birinci basamak sağlık hizmeti doktorlarına göğüs ağrısı tarifleyen hasta acil bir zorluk sunar. Semptomlar genellikle benign etyolojilerden kaynaklanır ama nadiren kapıdaki bir felaketi işaret edebilir. Standart tıp textbookları göğüs ağrısının yüksek riskli doğasını vurgulasa da fonksiyonel olarak engelleyici, hayatı tehdit etmeyen etyolojiler birinci basamakta daha yaygındır ve tanı için ekonomik yaklaşımları gerektirir (73, 180, 181).

Mİ'ye, pulmoner emboliye, aort diseksiyonuna ya da tansiyon pnömotoraksa bağlı göğüs ağrılarında ani ölüm gelişebilir. Yeni başlayan göğüs ağrılı hasta özellikle semptomlar başladığında, stabil olmayan vital bulgular yada görünüm ve hikayeye sahipse, acil servise defibrilatörü olan bir ambulansla hızlıca götürülmelidir. Bu tür hastalarda stabilizasyon hastane öncesi düzenlemeyle başlamalıdır ve damar yolu açılmasını, kardiyak monitorizasyonu; nefes darlığı, hipoksemi, kalp yetmezliği veya şok bulguları varsa destekleyici oksijen tedavisini içermelidir (182).

Tablo 5: Göğüs ağrısı ayırıcı tanısı

Ağrı	Myokard İnfarktüsü	Pulmoner emboli	Aort diseksiyonu	Perikardit	Pnömotoraks
Niteliği	Baskı hissinden şiddetli yanıcı ağrıya değişken	Künt, yoğun	Yırtıcı, şiddetli yakıcı	Acı veren keskin	Keskin, delici, ani başlar
Yeri	Derin ,Retrosternal	Retrosternal yan ağrısı	Substernal	Sternum yüzeyi	Lateral göğüs duvarı
Yayılımı	Boyun, alt çene ,sağ kol, sol kol, sırt, üst abdomen	Lateral göğüs duvarı	Göğüs ön arka aşağı duvara,karına kollara	Sol kol, Sağ kol,	Lateral göğüs duvarı
Öykü	Aile öyküsü, risk faktörleri	DVT,immobil ite,cerrahi girişim	Ateroskleroz ,hipertansiyon , marfan sendromu	Viral enfeksiyon MI	Astım, KOAHA, eski tüberküloz öyküsü
Eşlik eden semptom	Solukluk, terleme,	Dispne, hemoptizi, takipne	Senkop, hemiparazi,	Ateş, halsizlik plöritik ağrı	Dispne , öksürük

	bulantı, kusma		parapleji, solukluk		
Nabız	Tipik bir özellği yok	Taşikardik	Ekstremiteler arası eşitsizlik nabız farkı	taşikardik	Taşikardik
Kardiak oskültasyon	S4		AY üfürümü	Perikardiyal frotman	
Akciğer oskültasyonu	Bazalde raller	Pulmoner seslerde azalma			Hiperrezonan ans Solunum seslerinde azalma
Toraks radyogramı	Özellik yok	Hamptom hörgücü, Watermark bulgusu	Mediasten genişliği	kardiyomegal i	Radyolüsens artışı Visseral plevral hattı
EKG	Q dalgası, ST elevasyonu, T negatifliği	Normal yada sağ ventrikül yüklenme bulguları S1,Q3,T3	MI taklit edebilir	ST segment değişikliği PR çökmesi	

Özel Tanı koydurucu testler	Troponin, Myoglobin, CK,CKMB	Kan gazında hipoksi,hipok apni, alkaloz, V/P sintigrafi EKO, Pulmoner anjiografi	TOE, USG, Aort anjiografisi, BT		PAAG BT Toraks görüntülemesi
--	------------------------------------	---	--	--	--

Koroner hastalık dışı göğüs ağrısının tanısını koymada birçok faktör etkilidir.

Bunlar;

2.2.1. Anamnez

Terleme, bulantı, kusma AKS ile ilişkili göğüs ağrısına sıklıkla eşlik eder fakat AKS'yi öngörücü değildir. AKS'li yaşlı hastalarda göğüs ağrısı dışında nefes darlığı, güçsüzlük, değişken mental durum ve senkop gibi AKS'yi öngermeyecek yakınmalar olabilir. Terleme ve bulantı yakınmaları aort disseksiyonu, pulmoner emboli, akut kalp yetmezliği ve özefagial spazm gibi iskemik olmayan göğüs ağrısında da oluşabilir (114).

2.2.2. Fizik Muayene

Odaklanmış fizik muayene hastanın öyküsüyle oluşturulan ön tanıyı desteklemek veya çürütmek için kullanılır. Böylece fizik muayenenin miktarı öncelikli

olarak düşünölen tanı tarafından belirlenir. Kısaca ‘çekirdek’ fizik muayene göğüs ağrısının hayati tehdit eden ve yaygın etyolojilerini belirlemede yeterlidir.

Fizik muayene ve hastanın hikayesinde bulgu vermeyen fakat AKS’den şüphelenilen hastalarda seri EKG çekimi tanı koymada potansiyel olarak yararlı olabilir (183, 184).

Vital bulguların tamamı birden ağrının klinik önemini anlamada değerli ipuçları ve bazı vakalarda ağrının nedeninin tespitinde yarar sağlayabilir. Vital bulgular risk sınıflamasında ve bazı hastaların tanısında (pulmoner emboli, pmömoni, AKS) yardımcı olabilir.

İki kol arasındaki belirgin bir tansiyon farkı veya nabız farkı aort disseksiyonuna işaret edebilir (185).

Göğüs ağrısıyla birlikte fokal nörolojik bulguların olması aort disseksiyonu tanısı konmasında yardımcı olabilir (185).

2.2.3. Tanısal Testler ve Laboratuvar

2.2.3.1. EKG

AKS’den şüphelenildiğinde hastayla ilk karşılaşmada en kısa sürede 12 derivasyonlu EKG çekilmesi ve yorumlanması erken tanı ve triyajda yardımcı olur (186-188).

2.2.3.2. Akciğer Grafisi

Eğer kardiyak, pulmoner ya da neoplastik bir etyoloji düşünölürse göğüs radyografisi tanıda yardımcı olabilir. Plöretik ağrısı olan hastada plevral efüzyon değerlendirilmesinde ilk aşamada yardımcı olur. Pnömomediastinum, pnömotoraks ve aort disseksiyonu tanısında da yardımcı olur (185).

2.2.3.3. Kardiyak Enzimler

2.2.3.4. Diğer Tanısal Yöntemler

EKG'yi de içeren yardımcı testler (özellikle göğüs ağrısı anında veya göğüs ağrısını açıklayacak belirgin başka bir tanı yoksa) ve göğüs radyografisi (kardiyak, perikardiyal, aortik veya pulmoner hastalıklı düşünüldüğünde) ilk tanıyı destekleyebilir ve pnömotoraks gibi göğüs ağrısına neden olabilecek ciddi etyolojileri gözden kaçırmayı engelleyebilir (189).

Arter kan gazı, arteriyo-alveolar oksijen gradiyenti, pulmoner embolide veya pulmoner emboli ayırıcı tanısı dışında çok az yarar sağlar. Pulmoner emboli düşünülmüyorsa arter kan gazı göğüs ağrısında rutin değildir (190).

2.2.3.5. Göğüs Ağrısında Ayırıcı Tanı

2.2.3.5.1 Perikardit

Akut perikarditin major kliniği plöretik tipte göğüs ağrısı, prekardiyal sürtünme sesi ve EKG'de yaygın ST segment elevasyonudur (191).

2.2.3.5.2. Akut Aort Disseksiyonu

Açıklanamayan vasküler kaynaklı fiziksel bulgular, aortik üfürüm varlığında hipertansiyona bağlı yıkıcı bir hastalık olan aort disseksiyonu düşünülmelidir. Bulgular silik olabilir; bir çalışmada hastaların üçte biri yanlış ilk tanı almıştır (192).

2.2.3.5.3. Pulmoner Emboli (PE)

İlk bakıda göğüs ağrısı nedenleri arasında sık karşılaşılmadığı için öncelikle akut pulmoner emboli tanısı için sıklıkla yüksek şüphe gerekir (72, 73).

EKG, göğüs radyografisi ve klinik değerlendirmeyeyle tamamen açıklanamayan dispne ya da her zaman olmasa da genellikle plöritik vasıfta göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda pulmoner emboli düşünülmelidir (193-195). Pulmuner embolisi olan ve

olmayan hastalar arasında sıklığı benzer olduğu için bireysel belirti ve bulgular tanıda yardımcı değıldir (196).

2.2.3.5.4. Pnömotoraks

Spontan pnömotoraks ani başlangıçlı plöretik göğüs ağrısı ve solunum sıkıntısı olan hastalarda düşünölmelidir. Primer spontan pnömotoraks genellikle bilinen akciğer hastalığı olmayan ve presipitan bir etken olmadan gelişir, rekürrens sık görülür (197).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisinde 02.06.2015-02.02.2016 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. Etik kurul onayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.06.2015 tarihli toplantı sayısı 4 ve 09 no'lu kararı ile onam alınmıştır. Acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar Braunwald anstabil anjina pektoris sınıflamasına göre değerlendirildi. Akut koroner sendrom (STEMI, NSTEMI ve USAP) tanısı alan ve çalışma kriterlerine uyan hastalar onam alınarak çalışma grubuna, göğüs ağrısı ile başvuran ve akut koroner sendrom düşünülmeyp taburcu edilen hastalar ise onam alınarak kontrol grubuna dahil edildi. Çalışma grubunda NSTEMI ve USAP düşünülen hastalar birleştirilerek tek grup haline getirildi ve çalışma grubu STEMI ve NSTEMI-AKS olarak iki grupta değerlendirildi. Çalışmamıza 18 yaş üstü ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, bilinen astım ve kronik alerjik hastalığı olan, son 1 ay içerisinde alerjik reaksiyonu olan ve antihistaminik ilaç kullanan, bilinen kemik iliğini etkileyen hastalığı olan ve bilinen malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Veri Toplanması

Hastalara yapılan rutin AKS protokolüne ek olarak geliş histamin, triptaz ve mast hücre kimaz düzeylerini ölçmek için biyokimya tüpüne kan alındı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, özgeçmişinde bilinen hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi gibi hastalıkları, vital bulguları, geliş EKG bulguları, bakılan seri kardiyak troponin düzeyleri, AKS tanısıyla yatan hastaların aldığı tedavileri, koroner anjiyografi sonuçları, yatış süreleri ve prognozları çalışma formlarına kaydedildi.

3.3. Kanların Saklanması ve Biyokimyasal Analiz

Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol gruplarından herhangi bir ilaç tedavisi başlanmadan ya da girişimsel müdahale yapılmadan önce rutin biyokimya tetkikleri için alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 10-20 dk. tüp dik pozisyonda olacak şekilde bekletildikten sonra +4°C’de, 4000 rpm’ de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak -80°C’de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi. Çalışma günü -80°C’den çıkarılan serum numuneleri, oda ısısına getirilerek analizler yapıldı.

Serum örneklerinde histamin, triptaz ve kimaz düzeyleri ELISA (Enzyme-linked Immunsorbent Assay) yöntemiyle, “Human Histamine (HIS) ELISA Kit” (Bioassay Technology Laboratory, Lot:20160119, China), “Human Chymase 1,Mast Cell (CMA1) ELISA Kit” (Bioassay Technology Laboratory,Lot:20160119,China), “Human Tryptase (TPS) ELISA Kit” (Bioassay Technology Laboratory,Lot: 20160119, China), kitleri kullanılarak üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü. Histamin ölçümünde kullanılan kitin ölçüm aralığı 1-300 ng/ml, triptaz ölçümünde kullanılan kitin ölçüm aralığı 0,05-20 ng/ml, kimaz 1 ölçümünde kullanılan kitin ölçüm aralığı ise 0,2-60 ng/ml arasında idi. Konsantrasyon hesaplaması ELISA okuyucu cihazın grafik yazılım programı (KC Junior software, Bio-Tek Inc.) kullanılarak yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 22.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve kategorik değişkenler yüzdelilerle ifade edildi. Verilerin normal dağılımı (parametrik ya da non-parametrik) *Kolmogrov Smirnov* testi ile değerlendirildi. Normal dağılım sayısal verilerin karşılaştırılmasında student’s t-test veya ANOVA (one way analysis of variance) testi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Chi-square (χ^2) testi uygulandı. Korelasyon analizi için Pearson testi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca 190 hasta akut koroner sendrom tanısıyla yatırıldı. AKS tanısı alan hastalardan yedisi alerjik astım nedeniyle dördü kronik allerji nedeniyle altısı malignite nedeniyle üçü son bir ayda allerji hikayesi nedeniyle iki tanesi son bir ayda antihistaminik ilaç kullanımı nedeniyle yedisi eksik veri nedeniyle 11 tanesi onam vermemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kontrol hastalarıyla (n=28) birlikte toplamda 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların ortalama yaşı $59,3 \pm 13,7$ (19-91) idi ve %74,7 si erkekti. AKS tanısı alan hastaların 54'ü STEMI ve 68'i NSTE-AKS idi. Çalışmamızdaki hastaların diğer karakteristik özellikleri tablo 6'da verilmiştir. Gruplar demografik özellikler yönünden birbirine benzerdi (tablo 7).

STEMI ve NSTE-AKS gruplarında troponin I (ng/mL) düzeyleri sırasıyla $7,32 \pm 2,72$ ve $6,86 \pm 1,77$ olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Bakılan histamin (ng/mL) düzeyleri STEMI'de $60,8 \pm 51,2$, NSTE-AKS'de $74,0 \pm 79,0$ ve kontrol grubunda $87,5 \pm 84,5$ idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,223$). Bakılan triptaz (ng/mL) düzeyleri STEMI de $6,1 \pm 3,3$ NSTE-AKS'de $5,7 \pm 2,7$ kontrol grubunda $6,5 \pm 1,9$ idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,165$). Bakılan kimaz (ng/mL) düzeyleri STEMI de $16,9 \pm 14,6$ NSTE-AKS'de $17,1 \pm 16,1$ kontrol grubunda $17,0 \pm 12,4$ idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,567$) (tablo 8).

Çalışmaya alınan hastalardan STEMI grubunda dört, NSTE-AKS grubunda ise üç hasta öldü. Ölen hastalarda bakılan histamin, triptaz ve kimaz düzeyleri ile ölmeyen hastaların kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,342$, $p=0,958$ ve $p=0,433$).

Tablo 6: Çalışmaya katılan hastaların karakteristik özellikleri

Yaş (yıl)	59,3 ± 13,7
Cinsiyet (erkek,%)	74,7
Anjina (%)	92,7
Ağrının yayılımı (%)	22,0
Dispne (%)	7,3
Senkop (%)	6,0
Ağrı kapı (dk)	786,9 ± 1133,2
Kapı balon (dk)	553,3 ± 932,5
Sigara (paket/yıl)	13,2 ± 19,8
Özgeçmiş	
Hipertansiyon (%)	45,3
Diyabet (%)	24,7
Konik renal yetmezlik (%)	2,0
Konjestif kalp yetmezliği (%)	5,3
Koroner arter hastalığı (%)	35,3
Peruktan koroner anjiyografi (%)	28,0
By-pass (%)	6,0
SVO (%)	3,3
Hiperlipidemi (%)	22,0

KOAH (%)	5,3
Malignite (%)	4,0
Kullandığı ilaçlar (%)	
ASA (%)	21,3
Klopidegrol (%)	8,0
Warfarin (%)	2,7
Statin (%)	14,0
ACE/ARB (%)	21,3
β bloker (%)	13,3
Kalsiyum kanal blokeri (%)	2,7
Nitrat (%)	1,3
Digoksin (%)	0,7
Sistolik TA (mm Hg)	135,6 ± 26,0
Diastolik TA (mm Hg)	80,5 ± 16,6
Nabız (atım/dk)	79,8 ± 15,8
Troponin I (µg/L)	5,8 ± 15,7
Killip (≥II; %)	6,6
Yatış süresi (gün)	4,1 ± 4,4

SVO; serebro vasküler olay, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastlığı, ASA; asetil salisilik asit, ACE/ARB; anjiyotensin konverting enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokeri, TA; tansiyon arter

Tablo 7: Çalışma gruplarının ayrı ayrı karakteristik özellikleri

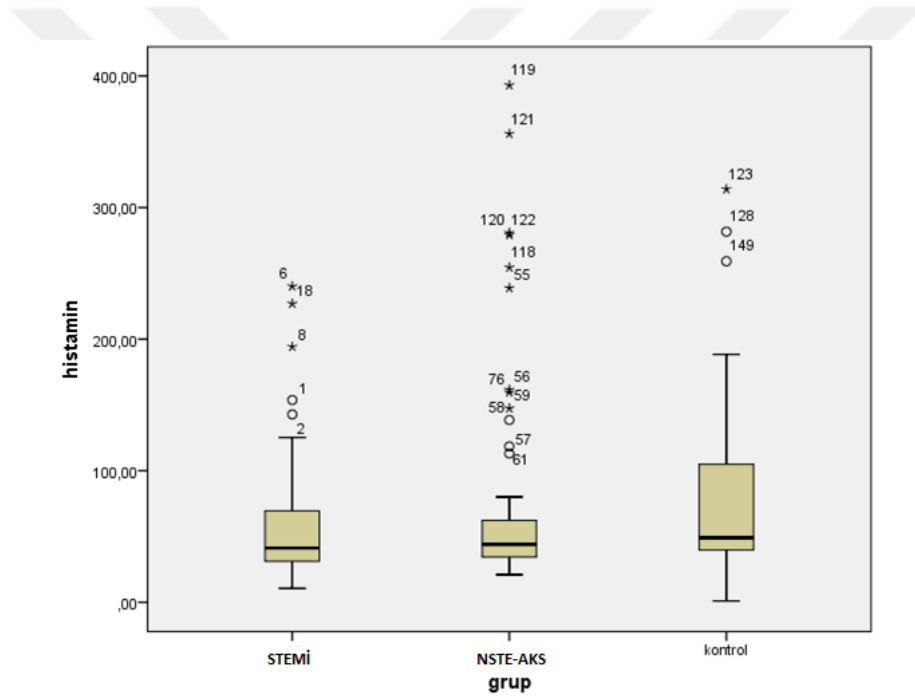
	STEMI (n=54)	NSTE-AKS (n=68)	Kontrol (n=28)
Yaş (yıl)	57,4 ± 14,5	61,6 ± 14,0	57,6 ± 10,8
Cinsiyet (erkek,%)	81,5	70,6	71,4
Anjina (%)	96,3	89,7	92,9
Yayılım (%)	20,4	19,1	32,1
Dispne (%)	1,9	11,8	7,1
Senkop (%)	9,3	4,4	3,6
Ağrı kapı (dk)	339,4 ± 422,6	1127,1 ± 1472,7	823,9 ± 813,2
Kapı balon (dk)	27,9 ± 2,9	959,4 ± 1021,8	2080 ± 1954,7
Sigara (paket/yıl)	17,5 ± 19,8	10,9 ± 19,7	11,6 ± 19,8
Geçmiş hastalıklar (%)			
Hipertansiyon (%)	35,2	50,0	53,6
Diyabet (%)	25,9	22,1	28,6
Kronik renal yetmezlik (%)	0	1,5	7,1
Konjestif kalp yetmezliği (%)	0	7,4	10,7
Koroner arter hastalığı (%)	22,2	41,2	46,4
Peruktan koroner anjiyografi (%)	16,7	33,8	35,7
By-pass (%)	5,6	5,9	7,1
SVO (%)	0	7,4	0

Hiperlipidemi (%)	14,8	25,0	28,6
KOAH (%)	5,6	5,9	3,6
Kullandığı ilaçlar (%)			
ASA (%)	11,1	23,5	35,7
Klopidogrol (%)	7,4	8,8	21,4
Warfarin (%)	5,6	1,5	10,7
Statin (%)	5,6	11,8	35,7
ACE/ARB (%)	9,3	23,5	39,3
β bloker (%)	3,7	11,8	35,7
Kalsiyum kanal blokeri (%)	0	4,4	3,6
Nitrat (%)	0	1,5	3,6
Digoksin (%)	0	1,5	0
Sistolik TA (mm Hg)	129,2 ± 21,1	139,7 ± 28,9	137,9 ± 25,8
Diastolik TA (mm Hg)	78,4 ± 14,2	82,0 ± 18,6	81,2 ± 15,7
Nabız (atım/dk)	78,3 ± 13,9	82 ± 17,1	77,4 ± 15,8
Troponin I (µg/L)	7,3 ± 20,0	6,9 ± 14,6	0,0 ± 0,0
Killip (≥II; %)	7,4	7,3	3,6
Yatış süresi (gün)	4,3 ± 3,4	5,6 ± 5,1	0,0 ± 0,0

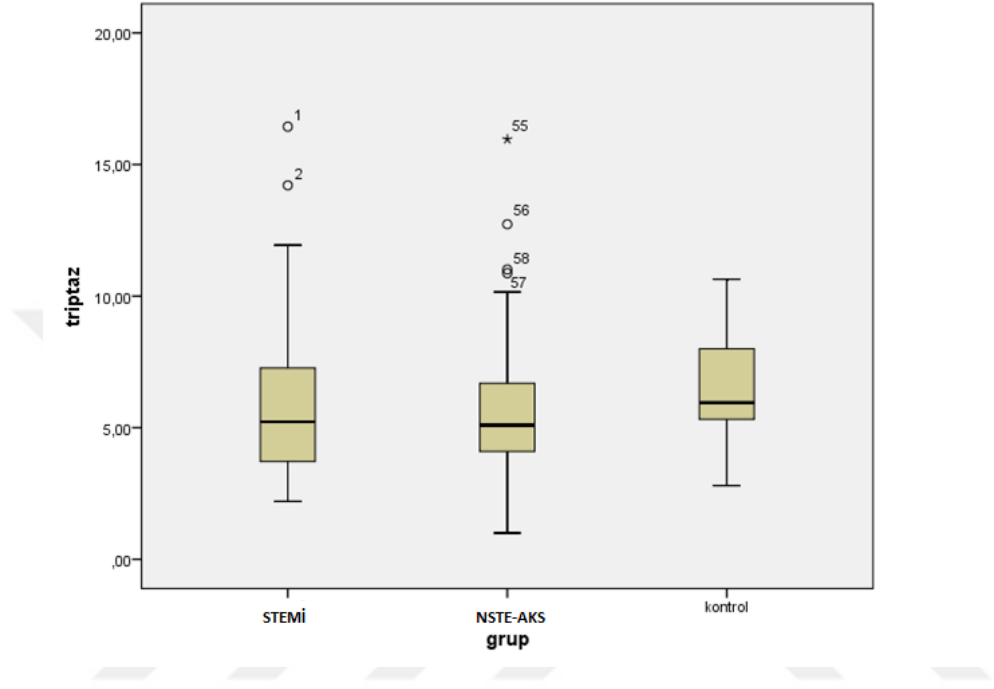
SVO; serebro vasküler olay, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastlığı, ASA; asetil salisilik asit, ACE/ARB; anjiyotensin konverting enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokeri, TA; tansiyon arter

Tablo 8: Çalışma gruplarının histamin, triptaz ve kimaz düzeyleri

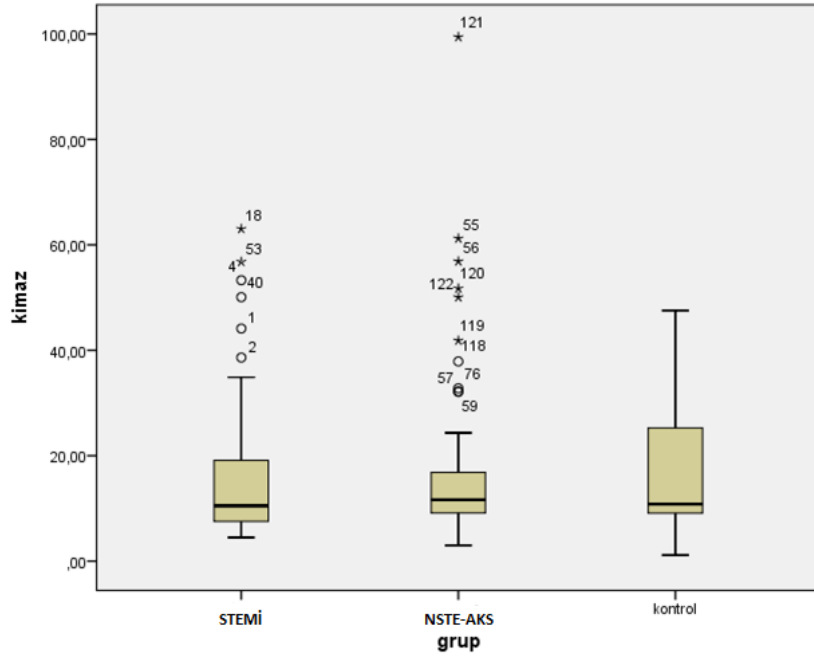
	STEMI	NSTE-AKS	Kontrol	P
histamin	60,8 ± 51,2	74,0 ± 79,0	87,5 ± 84,5	0,223
triptaz	6,1 ± 3,3	5,7 ± 2,7	6,5 ± 1,9	0,165
kimaz	16,9 ± 14,6	17,1 ± 16,1	17,0 ± 12,4	0,567



Şekil 2: Çalışma gruplarında histamin düzeyinin kutu-çizgi grafiği



Şekil 3: Çalışma gruplarında triptaz düzeyinin kutu-çizgi grafiği



Şekil 4: Çalışma gruplarında kimaz düzeyinin kutu-çizgi grafiği

5. TARTIŞMA

Günümüzde koroner arter hastalığının patofizyolojisindeki rolü araştırılmaya devam edilen ve özellikle aterom plağında yüksek oranda tespit edilen mast hücrelerinden salınan histamin, triptaz ve kimaz seviyeleri, çalışmamızda göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda, acil serviste bakılan geliş kan düzeyleri yönünden akut koroner sendromun alt tiplerinde ve akut koroner sendrom tanısı almayan hastalar arasında fark gösterilemediğinden akut koroner sendrom tanısı koymada etkili bulunmamıştır. Ayrıca akut koroner sendromlu hastaların prognozunu belirlemede de etkili olmadığı görüldü.

Miyokard infarktüsü genellikle ilgili damarda akut trombotik tıkanıklığa neden olan erode ya da rüptüre koroner plak sonucu gelişir (198). Plaktaki inflamasyon trombotik koroner olayların oluşumunda önemli bir basamak olarak görünmektedir (3). Koroner plaktaki rüptür tipik olarak inflamatuvar hücre birikiminin yoğun olduğu bölgede oluşur (4, 5). Yapılan çalışmalarda, inflamatuvar bir hücre tipi olan mast hücrelerinin Mİ hastalarında koroner plağın rüptüre olan tarafında biriktiği gösterilmiştir (6, 199). Bu nedenle kardiyovasküler hatalık patogenezinde mast hücrelerinin rolü cazip bir araştırma alanı olmuştur. Miyokardiyal iskeminin, pro-inflamatuvar hücre göçü, apoptozis ve matriks protein remodellingini indükleyerek kalbe zararlı olduğuna inanılan pro-inflamatuvar sitokinler, kemokinler, histamin ve renin salgılayan kardiyak mast hücrelerinin degranülesasyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir (200, 201). İki dekattan uzun zamandır miyokardiyal iskemi sırasında koroner dolaşımdan salınan histamin vazoaktif metabolitlerden biri olarak kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalarda mast hücrelerinden salınan histaminin damar geçirgenliğini arttırıp ödeme sebep olduğu ve bu durumun miyokardiyal hasarın genişlemesiyle sonuçlandığı gösterilmiştir. Histamin-1 (H1R) ve histamine-2 (H2R) reseptörleri endotel hücresi yüzeyinde belirlenmiştir. H1R genellikle damar geçirgenliğine aracılık eden temel reseptör olarak kabul edilirken, H2R aktivasyonunun da damar geçirgenliğine etki ettiği gösterilmiştir. Medyal tabakada, vazoaktif histamin eğer düz kasların üzerindeki H1R reseptörlerine bağlıysa bunların

kasılmasına sebep olur (202). Aterosklerotik koroner segmentlerde, hasarlanmış endotel, karşı vasodilator kapasitesini kaybettiği için histamine cevap olarak düz kas kontraksiyonunun güçlü olması muhtemeldir (203). Gerçekten de intrakoroner histamin enjeksiyonu sonrası bu arterlerin normal alanlarında değil ama aterosklerotik segmentlerinde kontraksiyon gözlenmiştir (201, 204). Anti ülser teavi olarak geliştirilen H2R blokerleri kalp yetmezliği ve miyokardiyal iskemide yararlı olduğunu gösteren kanıtlar vardır (205-207). Bu çalışma sonuçlarına göre H2R blokerleri iskemi reperfüzyon hasarına (I/R injury) ve miyokard iskemi hasarına karşı koruyucu potansiyele sahiptir (201). Zdravkovic ve ark. yaptığı çalışmada akut koroner sendrom ve stabil koroner arter hastalığı olan bireylerde histamin düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişler. Histamin düzeyindeki yükselmenin özellikle ikinci gün daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Ancak akut koroner sendrom ve stabil koroner arter hastalığı olanların ilk gün bakılan histamin düzeyleri arasında belirgin bir fark gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda akut koroner sendromlu hastaların geliş kan histamin düzeyleri ile kontrol grubu arasında bir farklılık olmadığı görüldü. Kontrol grubumuz demografik özellikleri açısından akut koroner sendromlu hastalar ile aynı özelliklere sahipti. Bu hastalarda akut kardiyak bir olay olmamakla birlikte altta yatan stabil bir koroner hastalığı olabileceğinden histamin düzeyleri çalışma grupları ile aynı çıkmış olabilir. Aynı zamanda kontrol grubumuzda sayı az olduğundan daha büyük hasta sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın sonuçları ışığında kan histamin düzeyinin akut koroner sendromların erken tanısında faydalığı olmadığını düşünmekteyiz.

Mİ'de plak rüptürünün olduğu alanlardaki koroner spazma koroner doku mast hücrelerinin neden olduğu (en azından kısmi olarak) hipotezi, Forman ve arkadaşlarının klinikopatolojik gözlemleriyle desteklenmiştir (208). Uzun yıllarca süren takipten sonra ani kardiyak ölüm gerçekleşen bir hastada, sol inen koroner arterde anjiyografik olarak tespit edilen spastik segmentlerde artmış sayıda doku mast hücresi tespit edilmiştir. Ancak, bilhassa spesifik platelet medyatörlerinin (tromboxan A2 ve serotonin vb.) salınması gibi birçok kompleks mekanizmanın sonucu olan anstabil koroner arter sendromlarında; mast hücre aktivasyonu ile ilişkili ve histamin salgılanmasını takip eden bu anormal koroner vazokonstriksiyonun, birçok faktörden sadece biri olduğu unutulmamalıdır (209). Aynı zamanda plakta matrix

dejenerasyonuna katkıda bulunarak mast hücrelerinin plak rüptüründe rol oynadığına delalet eden; rupture alanların triptaz ve kimaz salgılayan mast hücreleri içerdiği gösterilmiştir (6). Rupture plağı destekleyen adventisyal tabakadaki daha büyük sayıda (10 kat) degranüle olmuş mast hücrelerinin bulunmasına dair mevcut bulgular mast hücrelerinin birçok mekanizmayla trombotik koroner arter oklüzyonu gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Triptaz veya kimaz inhibisyonu makrofaj köpük hücre formasyonunu bloke eder ve maymunlarda ve hamsterlarda aterosklerotik lezyon boyutlarını azaltır (210-212). Ancak farklı ülkelerden birkaç çalışmada farklı yargılara varılmıştır. Finlandiyada Kervinen ve arkadaşları serum triptaz seviyelerinin AMİ, USAP ve akut anjinada önemli ölçüde farklı olmadığını tespit etmiştir (213). Hollandada van Haelst ve arkadaşları Fin grubun bulgularına benzer bulguları rapor etmiştir. Bunun tersine Birleşik Devletlerde, Deliargyris ve arkadaşları özelliksiz KAH hastalarındansa (<50% stenoz) özellikli KAH hastalarında (> veya =50% , > veya =1 arterde stenoz) serum triptaz seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (214). Polonyada, Filipiak ve arkadaşları USAP'lı, STEMI'li, NSTEMI'li hastalarda serum triptaz seviyelerinin iskemik kalp hastalığı hikayesi olmayan kontrol gruplarından (2-3 kat) anlamlı oranda fazla olduğunu göstermiştir (215). Bizim yaptığımız çalışmada ise histamine sonuçlarına benzer şekilde akut koroner sendrom ve kontrol grubu arasında bir farklılık tespit edemedik. Bu nedenle acil serviste bakılan geliş kan triptaz seviyesinin akut koroner sendrom tanısında uygun bir biyokimyasal parametre olmadığını düşünmekteyiz.

Araştırmalar sonucunda koroner adventisyasındaki mast hücrelerinin birçoğunun sadece triptaz değil kimaz da içerdiği gösterilmiştir (6). Laboratuvar ortamında kimaz anjiotensin 1'i anjiotensin 2'ye efektif olarak çevirir ve anjiotensin 2 reseptörleri insan koroner arterlerinin medyal düz kas hücrelerinde mevcuttur (216, 217). Bu sebeple mast hücrelerinden salgılanan kimaz kaynaklı anjiotensin 2 histaminle sinerjistik hareket edebilir ve infarkt ilişkili koroner arterin konstriksiyonunu artırabilir. Koroner plaklar genellikle dairesel stresin yüksek olduğu ve lokal inflamatuvar reaksiyonun sonucu olarak plağın zayıfladığı yerlerden rupture olur (4, 5, 218). Xiang ve ark. yaptığı çalışmada kan kimaz seviyelerinin önemli

koroner arter hastalığı olanlarda yüksek olmasına rağmen bu hastalardaki seviyelerin hafif seviyede koroner arter hastalığı olanlara göre istatistiksel olarak farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir (8). Bizim çalışmamızda da akut koroner sendromlu hastalar ve kontrol grubu arasında geliş kan kimaz seviyeleri arasında bir fark tespit edilemedi.

Mortalite yönüyle değerlendirildiğinde acil servise geliş kan histamin, triptaz ve kimaz seviyeleri ile mortalite arasında bir ilişki gösterilemedi. STEMI ve NSTEMI-AKS grupları arasında ölüm oranları açısından fark olmamakla birlikte her iki grupta da ölenler ve ölmeyenler arasında kan histamine, triptaz ve kimaz seviyeleri birbirine benzerdi.

6. SONUÇ

Mast hücrelerinin koroner arter hastalığı ve ateroskleroz patogenezinde rol aldığı ve bu hücrelerden salınan histamin, triptaz ve kimaz seviyelerinin yapılan birçok çalışmada koroner arter hastalığında yüksek olduğu gösterilse de akut koroner sendromunun erken tanısında bu biyokimyasal parametrelerin mevcut tanı yöntemlerine ek olarak bir fayda sağlamayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca AKS olan hastalarda bu belirteçlerin erken dönemde bakılan kan seviyeleri mortaliteyi tahmin etmede fayda sağlamamaktadır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda hasta sayıları özellikle kontrol grubunda istediğimiz düzeyde olmamıştır. Daha büyük hasta gruplarında, çok merkezli ve uzun süreli çalışmalar yapılması uygun olacaktır. Mevcut kontrol grubumuza ek olarak tamamen sağlıklı bir grup ile karşılaştırma da yapılması fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.
2. Kontos MC, Roberts BD, Tatum JL, Roberts CS, Jesse RL, Ornato JP. Mortality based on the presenting electrocardiogram in patients with myocardial infarction in the troponin era. *Am J Emerg Med*. 2009;27(2):146-52.
3. Buja LM, Willerson JT. Role of inflammation in coronary plaque disruption. *Circulation*. 1994;89(1):503-5.
4. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89(1):36-44.
5. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90(2):775-8.
6. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92(5):1084-8.
7. Clejan S, Japa S, Clemetson C, Hasabnis SS, David O, Talano JV. Blood histamine is associated with coronary artery disease, cardiac events and severity of inflammation and atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2002;6(4):583-92.
8. Xiang M, Sun J, Lin Y, Zhang J, Chen H, Yang D, et al. Usefulness of serum tryptase level as an independent biomarker for coronary plaque instability in a Chinese population. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):494-9.
9. Sakata Y, Komamura K, Hirayama A, Nanto S, Kitakaze M, Hori M, et al. Elevation of the plasma histamine concentration in the coronary circulation in patients with variant angina. *Am J Cardiol*. 1996;77(12):1121-6.
10. Huang M, Pang X, Letourneau R, Boucher W, Theoharides TC. Acute stress induces cardiac mast cell activation and histamine release, effects that are increased in Apolipoprotein E knockout mice. *Cardiovasc Res*. 2002;55(1):150-60.
11. Steffel J, Hermann M, Greutert H, Gay S, Luscher TF, Ruschitzka F, et al. Celecoxib decreases endothelial tissue factor expression through inhibition of c-Jun terminal NH2 kinase phosphorylation. *Circulation*. 2005;111(13):1685-9.
12. Majno G, Palade GE. Studies on inflammation. 1. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. *J Biophys Biochem Cytol*. 1961;11:571-605.
13. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 2015;95:264-77.
14. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESCAAHAWHFTFftRoMI. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.
15. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart

Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002;23(15):1190-201.

16. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.

17. Goodman SG, Huang W, Yan AT, Budaj A, Kennelly BM, Gore JM, et al. The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2009;158(2):193-201 e1-5.

18. Dudas K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A. Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). *Circulation*. 2011;123(1):46-52.

19. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Ngu Blackett K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol*. 2011;40(1):139-46.

20. Mendis S, Lindholm LH, Anderson SG, Alwan A, Koju R, Onwubere BJ, et al. Total cardiovascular risk approach to improve efficiency of cardiovascular prevention in resource constrain settings. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1451-62.

21. Rayner M, Allender S, Scarborough P, British Heart Foundation Health Promotion Research G. Cardiovascular disease in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16 Suppl 2:S43-7.

22. Demirsoy N. Epidemiology of cardiovascular diseases/Kardiyovaskuler hastalikların epidemiyolojisi. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2010;4-10.

23. Onat A, Yuksel M, Koroglu B, Gumrukcuoglu HA, Aydin M, Cakmak HA, et al. [Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41(5):373-8.

24. WHO publishes definitive atlas on global heart disease and stroke epidemic. *Indian J Med Sci*. 2004;58(9):405-6.

25. Özkan AA. Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2013;41(1):1-3.

26. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-146.

27. McCaig LF, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2001 emergency department summary. *Adv Data*. 2003(335):1-29.

28. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1163-70.

29. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54.

30. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1978;89(2):157-61.
31. Task Force on the management of ST-segment elevation in acute coronary syndromes, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
32. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(23):2999-3054.
33. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.
34. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. [Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes]. *Rev Port Cardiol.* 2008;27(9):1063-143.
35. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(4):323-30.
36. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation.* 1996;93(9):1647-50.
37. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1987;80(6):1808-11.
38. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation.* 1998;98(3):211-6.
39. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996;94(3):258-65.
40. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation.* 2004;109(21):2617-25.
41. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92(5):1355-74.
42. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation.* 2001;103(22):2705-10.

43. McGill HC, Jr., McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000;102(4):374-9.
44. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J*. 1988;60(6):459-64.
45. Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med*. 2002;8(4):403-9.
46. O'Brien KD, Olin KL, Alpers CE, Chiu W, Ferguson M, Hudkins K, et al. Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: colocalization of biglycan with apolipoproteins. *Circulation*. 1998;98(6):519-27.
47. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995;91(9):2488-96.
48. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2311-6.
49. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985;53(4):363-73.
50. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336(18):1276-82.
51. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med*. 2000;109(1):33-44.
52. Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Protter AA. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem*. 1993;268(16):11811-6.
53. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med*. 2002;8(11):1211-7.
54. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
55. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA*. 1999;281(10):921-6.
56. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980;303(16):897-902.
57. 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):699-708.
58. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation*. 1996;94(12):3090-7.

59. Santos MT, Valles J, Marcus AJ, Safier LB, Broekman MJ, Islam N, et al. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. A new approach to platelet activation and recruitment. *J Clin Invest.* 1991;87(2):571-80.
60. Freedman JE, Ting B, Hankin B, Loscalzo J, Keaney JF, Jr., Vita JA. Impaired platelet production of nitric oxide predicts presence of acute coronary syndromes. *Circulation.* 1998;98(15):1481-6.
61. Frelinger AL, 3rd, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation.* 2006;113(25):2888-96.
62. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIB Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(4):226-32.
63. Raymond R, Lynch J, Underwood D, Leatherman J, Razavi M. Myocardial infarction and normal coronary arteriography: a 10 year clinical and risk analysis of 74 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(3):471-7.
64. Alpert JS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. A personal perspective. *Arch Intern Med.* 1994;154(3):245.
65. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J.* 2001;22(16):1459-65.
66. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(10):929-38.
67. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000;101(16):1899-906.
68. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):959-69.
69. Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, Sloan S, Murphy SA, Morrow DA. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J.* 2009;158(3):386-91.
70. Deedwania PC, Carbajal EV. Silent myocardial ischemia. A clinical perspective. *Arch Intern Med.* 1991;151(12):2373-82.
71. Christie LG, Jr., Conti CR. Systematic approach to evaluation of angina-like chest pain: pathophysiology and clinical testing with emphasis on objective documentation of myocardial ischemia. *Am Heart J.* 1981;102(5):897-912.
72. Klinkman MS, Stevens D, Gorenflo DW. Episodes of care for chest pain: a preliminary report from MIRNET. Michigan Research Network. *J Fam Pract.* 1994;38(4):345-52.

73. Svavarsdottir AE, Jonasson MR, Gudmundsson GH, Fjeldsted K. Chest pain in family practice. Diagnosis and long-term outcome in a community setting. *Can Fam Physician*. 1996;42:1122-8.
74. Verdon F, Herzig L, Burnand B, Bischoff T, Pecoud A, Junod M, et al. Chest pain in daily practice: occurrence, causes and management. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(23-24):340-7.
75. Bosner S, Becker A, Haasenritter J, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, et al. Chest pain in primary care: epidemiology and pre-work-up probabilities. *Eur J Gen Pract*. 2009;15(3):141-6.
76. Task Force for D, Treatment of Non STSEACSoESoC, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1598-660.
77. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
78. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1736-43.
79. Kappert K, Bohm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular 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 End Point Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2012;126(8):934-41.
80. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
81. Lee DC, Sui X, Artero EG, Lee IM, Church TS, McAuley PA, et al. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2011;124(23):2483-90.
82. Barlow CE, Defina LF, Radford NB, Berry JD, Cooper KH, Haskell WL, et al. Cardiorespiratory fitness and long-term survival in "low-risk" adults. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(4):e001354.
83. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346(11):793-801.
84. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93(3):450-6.
85. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316(7137):1043-7.
86. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.

87. Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Garside DB, Stamler J, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med.* 2001;161(12):1501-8.
88. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13.
89. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, 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. *Lancet.* 2014;383(9932):1899-911.
90. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg RA, Havel RJ, Frost PH, et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2089-112.
91. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1990;322(24):1700-7.
92. Rosengren A, Hagman M, Wedel H, Wilhelmsen L. Serum cholesterol and long-term prognosis in middle-aged men with myocardial infarction and angina pectoris. A 16-year follow-up of the Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J.* 1997;18(5):754-61.
93. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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):3143-421.
94. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA.* 1990;264(23):3013-7.
95. Azen SP, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, LaBree L, Shircore AM, Selzer RH, et al. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events. Long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. *Circulation.* 1996;93(1):34-41.
96. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes : 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation.* 2000;101(13):1506-11.
97. Millionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP. Lipoprotein (a) and stroke. *J Clin Pathol.* 2000;53(7):487-96.
98. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345(14):1014-21.
99. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106(23):2913-8.
100. Emerging Risk Factors C, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart

disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.

101. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, 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) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2205-41.

102. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726-34.

103. Rodgers KG. Cardiovascular shock. *Emerg Med Clin North Am*. 1995;13(4):793-810.

104. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117(5):686-97.

105. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101(22):2557-67.

106. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110(5):588-636.

107. Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy and clinical effect of out-of-hospital electrocardiography in the diagnosis of acute cardiac ischemia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2001;37(5):461-70.

108. 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):311-29.

109. Lambrew CT, Bowlby LJ, Rogers WJ, Chandra NC, Weaver WD. Factors influencing the time to thrombolysis in acute myocardial infarction. Time to Thrombolysis Substudy of the National Registry of Myocardial Infarction-1. *Arch Intern Med*. 1997;157(22):2577-82.

110. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., 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. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):e1-e157.

111. Bleeker JK, Simoons ML, Erdman RA, Leenders CM, Kruyssen HA, Lamers LM, et al. Patient and doctor delay in acute myocardial infarction: a study in Rotterdam, The Netherlands. *Br J Gen Pract.* 1995;45(393):181-4.
112. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, et al. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation.* 2006;114(2):168-82.
113. Goodacre SW, Angelini K, Arnold J, Revill S, Morris F. Clinical predictors of acute coronary syndromes in patients with undifferentiated chest pain. *QJM.* 2003;96(12):893-8.
114. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med.* 2002;9(3):203-8.
115. Goldberg RJ, McGovern PG, Guggina T, Savageau J, Rosamond WD, Luepker RV. Prehospital delay in patients with acute coronary heart disease: concordance between patient interviews and medical records. *Am Heart J.* 1998;135(2 Pt 1):293-9.
116. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elberson K, Moser DK, Garvin BJ. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108(21):2619-23.
117. Layfield C, Rose J, Alford A, Snyder SR, Apple FS, Chowdhury FM, 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. *Clin Biochem.* 2015;48(4-5):204-12.
118. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361(9):868-77.
119. Collinson PO, Premachandram S, Hashemi K. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. *BMJ.* 2000;320(7251):1702-5.
120. Aldous SJ, Richards M, Cullen L, Troughton R, Than M. 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. *Am Heart J.* 2012;164(4):516-23.
121. Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet.* 2011;377(9771):1077-84.
122. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(23):2091-8.
123. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med.* 2012;172(16):1211-8.
124. Meller B, Cullen L, Parsonage WA, Greenslade JH, Aldous S, Reichlin T, et al. Accelerated diagnostic protocol using high-sensitivity cardiac troponin T in acute chest pain patients. *Int J Cardiol.* 2015;184:208-15.

125. Nikolaou NI, Welsford M, Beygui F, Bossaert L, Ghaemmaghami C, Nonogi H, et al. Part 5: Acute coronary syndromes: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2015;95:e121-46.
126. Renaud B, Maison P, Ngako A, Cunin P, Santin A, Herve J, et al. Impact of point-of-care testing in the emergency department evaluation and treatment of patients with suspected acute coronary syndromes. *Acad Emerg Med*. 2008;15(3):216-24.
127. Mitchell AM, Garvey JL, Kline JA. Multimarker panel to rule out acute coronary syndromes in low-risk patients. *Acad Emerg Med*. 2006;13(7):803-6.
128. Sorensen JT, Terkelsen CJ, Steengaard C, Lassen JF, Trautner S, Christensen EF, et al. Prehospital troponin T testing in the diagnosis and triage of patients with suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011;107(10):1436-40.
129. Loewenstein D, Stake C, Cichon M. Assessment of using fingerstick blood sample with i-STAT point-of-care device for cardiac troponin I assay. *Am J Emerg Med*. 2013;31(8):1236-9.
130. Kistorp C. Risk stratification in secondary prevention: advances in multimarker profiles, or back to basics? *Circulation*. 2006;114(3):184-6.
131. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108(17):2154-69.
132. Boddana P, Caskey F, Casula A, Ansell D. UK Renal Registry 11th Annual Report (December 2008): Chapter 14 UK Renal Registry and international comparisons. *Nephron Clin Pract*. 2009;111 Suppl 1:c269-76.
133. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem*. 1991;37(5):695-700.
134. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2049-60.
135. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, De Boer I, et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):147-55.
136. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298(7):765-75.
137. Arntz HR, Bossaert LL, Danchin N, Nikolaou NI. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 5. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 2010;81(10):1353-63.
138. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, et al. Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2009;119(24):3144-61.
139. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106(14):1883-92.

140. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):260-311.
141. Rywik TM, O'Connor FC, Gittings NS, Wright JG, Khan AA, Fleg JL. Role of nondiagnostic exercise-induced ST-segment abnormalities in predicting future coronary events in asymptomatic volunteers. *Circulation*. 2002;106(22):2787-92.
142. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, 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: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):380-406.
143. Nyman I, Larsson H, Areskog M, Areskog NH, Wallentin L. The predictive value of silent ischemia at an exercise test before discharge after an episode of unstable coronary artery disease. RISC Study Group. *Am Heart J*. 1992;123(2):324-31.
144. Peels CH, Visser CA, Kupper AJ, Visser FC, Roos JP. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. *Am J Cardiol*. 1990;65(11):687-91.
145. Lewis WR. Echocardiography in the evaluation of patients in chest pain units. *Cardiol Clin*. 2005;23(4):531-9, vii.
146. Kontos MC, Arrowood JA, Paulsen WH, Nixon JV. Early echocardiography can predict cardiac events in emergency department patients with chest pain. *Ann Emerg Med*. 1998;31(5):550-7.
147. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1991;84(3 Suppl):I85-92.
148. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation*. 1997;95(6):1686-744.
149. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, 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):1404-18.

150. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(8):863-71.
151. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1414-22.
152. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1393-403.
153. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367(4):299-308.
154. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):880-92.
155. Takakuwa KM, Keith SW, Estepa AT, Shofer FS. 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. *Acad Radiol*. 2011;18(12):1522-8.
156. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med*. 1984;310(13):819-24.
157. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983;71(6):1854-66.
158. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90(6):2645-57.
159. Noto TJ, Jr., Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR, Jr., et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991;24(2):75-83.
160. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1756-824.
161. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, Krone R, Pichard AD, Vetrovec GW, et al. Coronary arteriography 1984-1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989;17(1):5-10.
162. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1542-8.

163. Hemmelgarn BR, Southern DA, Humphries KH, Culleton BF, Knudtson ML, Ghali WA, et al. Refined characterization of the association between kidney function and mortality in patients undergoing cardiac catheterization. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1191-7.
164. O'Connor RE, Al Ali AS, Brady WJ, Ghaemmaghami CA, Menon V, Welsford M, 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):S483-500.
165. Al-Mubarak N, Rogers WJ, Lambrew CT, Bowlby LJ, French WJ. Consultation before thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI 2) Investigators. *Am J Cardiol*. 1999;83(1):89-93, A8.
166. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(7):1366-74.
167. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation*. 2000;102(10):1193-209.
168. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):970-1062.
169. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1994;89(4):1545-56.
170. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 1999;99(17):2345-57.
171. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106(14):1893-900.
172. King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline

- Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117(2):261-95.
173. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
 174. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, 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):835-42.
 175. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omede P, Sciuto F, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(3):507-14.
 176. Cullen L, Aldous S, Than M, Greenslade JH, Tate JR, George PM, et al. Comparison of high sensitivity troponin T and I assays in the diagnosis of non-ST elevation acute myocardial infarction in emergency patients with chest pain. *Clin Biochem*. 2014;47(6):321-6.
 177. Tymchak W, Armstrong PW, Westerhout CM, Sookram S, Brass N, Fu Y, et al. Mode of hospital presentation in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: implications for strategic management. *Am Heart J*. 2011;162(3):436-43.
 178. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425.
 179. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. *Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia*. *Am J Cardiol*. 1998;81(6):678-81.
 180. Martina B, Bucheli B, Stotz M, Battegay E, Gyr N. First clinical judgment by primary care physicians distinguishes well between nonorganic and organic causes of abdominal or chest pain. *J Gen Intern Med*. 1997;12(8):459-65.
 181. Agarwal M, Mehta PK, Bairey Merz CN. Nonacute coronary syndrome anginal chest pain. *Med Clin North Am*. 2010;94(2):201-16.
 182. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz HR, Brooks SC, Diercks D, Feitosa-Filho G, et al. Part 9: Acute coronary syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 Suppl 2):S422-65.
 183. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294(20):2623-9.
 184. Buntinx F, Knockaert D, Bruyninckx R, de Blaey N, Aerts M, Knottnerus JA, et al. Chest pain in general practice or in the hospital emergency department: is it the same? *Fam Pract*. 2001;18(6):586-9.
 185. von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med*. 2000;160(19):2977-82.

186. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, 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):267-315.
187. American College of Emergency P, Society for Cardiovascular A, Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.
188. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-228.
189. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107(1):149-58.
190. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2105-8.
191. Lange RA, Hillis LD. Clinical practice. Acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2195-202.
192. Spittell PC, Spittell JA, Jr., Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin Proc*. 1993;68(7):642-51.
193. Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*. 1995;107(1 Suppl):21S-4S.
194. Yu DR, Miller R, Bray PF. Clinical problem-solving. Through thick and thin. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1684-7.
195. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100(3):598-603.
196. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. Overview of Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II. *Semin Nucl Med*. 2002;32(3):173-82.
197. Sadikot RT, Greene T, Meadows K, Arnold AG. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax*. 1997;52(9):805-9.
198. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 1992;326(5):310-8.

199. Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, Panula P, Paavonen T, Kovanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation*. 1999;99(3):361-9.
200. Xu JM, Shi GP. Emerging role of mast cells and macrophages in cardiovascular and metabolic diseases. *Endocr Rev*. 2012;33(1):71-108.
201. Luo T, Chen B, Zhao Z, He N, Zeng Z, Wu B, et al. Histamine H2 receptor activation exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by disturbing mitochondrial and endothelial function. *Basic Res Cardiol*. 2013;108(3):342.
202. Toda N. Mechanism of histamine actions in human coronary arteries. *Circ Res*. 1987;61(2):280-6.
203. Kalsner S, Richards R. Coronary arteries of cardiac patients are hyperreactive and contain stores of amines: a mechanism for coronary spasm. *Science*. 1984;223(4643):1435-7.
204. Ginsburg R, Bristow MR, Davis K, Dibiase A, Billingham ME. Quantitative pharmacologic responses of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. *Circulation*. 1984;69(2):430-40.
205. Asanuma H, Minamino T, Ogai A, Kim J, Asakura M, Komamura K, et al. Blockade of histamine H2 receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;40(5):666-74.
206. Kim J, Ogai A, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Komamura K, et al. Impact of blockade of histamine H2 receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1378-84.
207. Takahama H, Asanuma H, Sanada S, Fujita M, Sasaki H, Wakeno M, et al. A histamine H(2) receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of beta-adrenergic receptor blockade. *Basic Res Cardiol*. 2010;105(6):787-94.
208. Forman MB, Oates JA, Robertson D, Robertson RM, Roberts LJ, 2nd, Virmani R. Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N Engl J Med*. 1985;313(18):1138-41.
209. Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation*. 1989;80(1):198-205.
210. Yeong P, Ning Y, Xu Y, Li X, Yin L. Tryptase promotes human monocyte-derived macrophage foam cell formation by suppressing LXRalpha activation. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(5):567-76.
211. Takai S, Shiota N, Kobayashi S, Matsumura E, Miyazaki M. Induction of chymase that forms angiotensin II in the monkey atherosclerotic aorta. *FEBS Lett*. 1997;412(1):86-90.
212. Uehara Y, Urata H, Ideishi M, Arakawa K, Saku K. Chymase inhibition suppresses high-cholesterol diet-induced lipid accumulation in the hamster aorta. *Cardiovasc Res*. 2002;55(4):870-6.
213. Kervinen H, Kaartinen M, Makynen H, Palosuo T, Manttari M, Kovanen PT. Serum tryptase levels in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2005;104(2):138-43.
214. Deliargyris EN, Upadhyay B, Sane DC, Dehmer GJ, Pye J, Smith SC, Jr., et al. Mast cell tryptase: a new biomarker in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2005;178(2):381-6.

215. Filipiak KJ, Tarchalska-Krynska B, Opolski G, Rdzanek A, Kochman J, Kosior DA, et al. Tryptase levels in patients after acute coronary syndromes: the potential new marker of an unstable plaque? *Clin Cardiol.* 2003;26(8):366-72.
216. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem.* 1990;265(36):22348-57.
217. Ohishi M, Ueda M, Rakugi H, Okamura A, Naruko T, Becker AE, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme during the healing process after injury at the site of percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans. *Circulation.* 1997;96(10):3328-37.
218. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet.* 1989;2(8669):941-4.

