



## ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlar

### Non-ST segment elevation acute coronary syndromes

Murat Meriç

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

#### MAKALE BİLGİLERİ

##### Makale geçmişi

Geliş tarihi : 30 / 06 / 2011

Kabul tarihi : 05 / 07 / 2011

##### \* Yazışma Adresi:

Murat Meriç  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,  
Samsun, Türkiye  
e-mail: drmeric@hotmail.com

##### Anahtar Kelimeler:

Akut koroner sendrom  
Unstabil angina  
ST yükselmesiz miyokard infarktüsü  
Risk sınıflaması  
Antitrombosit tedavi  
Antikoagulan ilaçlar

##### Keywords:

Acute coronary syndromes  
Unstable angina  
Non ST elevation myocardial infarction  
Risk stratification  
Antiplatelet therapy  
Anticoagulan therapy

#### ÖZET

Akut koroner sendrom (AKS) terimi koroner plak yırtılması sürecinde oluşan iskemik durumların bütünü için geliştirilmiştir. ST yükselmesi olmayan AKS'ler; ST yükselmesi olmayan, ancak hasar belirteçlerinde yükselme ile ispat edilmiş miyokard hasarı bulunanlar [ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI)] ve kararsız anjinalı (unstable angina; UA) hastalar olarak iki gruba ayrılır. UA ve NSTEMI AKS'lerin sebebi genellikle aterosklerotik hastalıktır. Ortak bir patofizyolojiyi paylaşabilirler ve ilk sunu sırasında birbirinden ayırt edilemeyebilirler; risk tabakalandırması yaklaşımı ve tedavi aynıdır ve bu sendromlar sadece kardiyak biyobelirteçlerde yükselme olup olmaması ile ayırt edilirler.

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S133-S139*

#### ABSTRACT

Acute coronary syndrome (ACS) is the term which defines ischemic conditions developed as a result of coronary plaque rupture. ACS without ST elevation is divided into 2 groups as, non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina (UA). In NSTEMI, damage has been demonstrated by elevated markers of myocardial injury. Atherosclerotic disease is usually the cause of NSTEMI and UA that share a common pathophysiology and can not be distinguished from each other during the first presentation. Risk stratification and treatment approach are the same and the presence or absence of these syndromes is distinguished by only the increase in cardiac biomarkers.

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29: S133-S139*

#### Giriş

Akut koroner sendrom (AKS) terimi koroner plak yırtılması sürecinde oluşan iskemik durumların bütünü tanımlamak için geliştirilmiştir. Günümüzde, AKS'ler başvuru elektrokardiyografilerine (EKG) ve biyokimyasal belirteçlere dayanarak 3 gruba ayrılmıştır. ST yükselmeli miyokard infarktüsü olanlar (STEMI); ST yükselmesi olmayan, ancak hasar belirteçlerinde yükselme ile ispat edilmiş miyokard hasarı bulunanlar [ST yükselmesi olmayan MI (NSTEMI)] ve kararsız anjinalı (unstable angina; UA) hastalar. Başvuru anındaki EKG'ye göre sınıflandırma güncel tedavi yaklaşımları ile örtüşmektedir. Nitekim ST segment yükselmesiyle başvuran hastalar hemen reperfüzyondan yarar görürken (trombolitik veya acil revaskülarizasyon), diğer AKS'lerin bulunduğu

hastalarda fibrinolitik ajanlar etkili olmamaktadır. Klinikte AKS terimi başlangıç tanısı olarak kullanılır. EKG ve biyolojik belirteç (örn; troponinler) sonuçlarına göre, tanı daha sonra düzeltilir. İlk terapötik adımlar, çekilen ilk EKG'de ST segmentine dayanır.

Akut göğüs ağrısı bulunan, ama sürekli ST segment yükselmesi bulunmayan hastalarda ilk strateji iskeminin ve semptomların hafifletilmesi, hastaların seri EKG ile izlenmesi ve kalp kası nekrozu belirteçlerinin yeniden ölçülmesidir. Ortaya çıkışında ilk tanı olan NSTEMI-AKS troponin ölçümlerine dayanarak daha ileride NSTEMI veya UA şeklinde sınıflandırılacaktır.

Kararsız anjina (UA) hastanın tipik anjina niteliğinde fakat atakları daha şiddetli ve uzun süreli olan, dinlenmede olu-

şabilen veya öncesindekinden daha düşük bir efor düzeyiyle başlayabilen bir göğüs ağrısıyla başvurduğu anlamına gelir. UA'nın tanımı ve kararlı anjınadan farkı Kanada Kardiyovasküler Topluluğu'nun (Canada Cardiovascular Society; CCS) sınıflandırmasıyla derecelendirilen anjina süresi ve intensite-sidir (Campeau, 1976) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kanada kardiyovasküler topluluğu kararsız Angina sınıflandırması

Sınıf	Anginayı provoke eden aktivite	Normal aktivite sınırları
I	Uzun süreli egzersiz	Yok
II	>2 blok yürümek ya da bir kattan fazla merdiven çıkmak	Hafif
III	≤ 2 blok yürümek ya da bir kat merdiven çıkmak	Belirgin
IV	Minimal ya da istirahatte	Şiddetli

Kararsız anjınanın üç sunusu bulunmaktadır: Uzamış istirahat anjinası (>20 dakika süren), yeni başlangıçlı anjina (en azından CCS III yoğunluğunda) ve akselere anjina (aktivitesi daha önce oluşan, CCS sınıfı daha intens olan ya da süresi uzun olan). Semptomların kronolojik yapısına, klinik durumuna ve tedaviye yanıtı dayanarak UA'nın nesnel bir tanımını geliştirmek için Braunwald sınıflaması geliştirilmiştir (Braunwald, 1989) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Kararsız angina için Braunwald sınıflama sistemi (Braunwald E: Unstable Angina: classification. Circulation 80:410, 1989'dan adapte edilmiştir.

Angina'nın Ciddiyeti (mortalite ve morbidite riski)	
Şiddeti -I	Egzersizle semptomlar
Şiddeti -II	İstirahatte semptomlar; subakut:2-30 gün öncesinde
Şiddeti-III	İstirahatte semptomlar; 48 saat öncesinde
Presipite eden	
A-Sekonder (kardiyak nedenler dışında gelişir,anemi,infeksiyon, tirotoksikoz veya hipoksemi gibi)	
B- Primer	
C-Postinfarktüs (dökümente Mİ sonrasındaki 2 hafta içinde)	
Mevcut tedavi (angina sırasında almakta olduğu tedaviler)	
1.	Tedavi yok
2.	Standart angina tedavisi
3.	Maksimal tedavi

NSTE-AKS, ST yükselmeli miyokard infarktüsünden (STEMI) daha siktir. NSTE-AKS tanısını koymak daha zordur ve bu nedenle prevalansını kestirmek kolay değildir. Geçen yıllar içinde STEMI sıklığı azalırken, NSTE-AKS sıklığında bir artış dikkati çekmektedir. Hastane mortalitesi STEMI daha yüksektir (%7 ye %5) (Savonitto ve ark., 1999; Hamm ve ark., 2011). Ancak; istenmeyen olayların çoğunlukla erken dönemde olduğu STEMI'den farklı olarak, NSTE-AKS'de bu olaylar takip eden günler ve haftalar içinde ortaya çıkar ve sonuçta 6 aylık sürenin sonunda NSTE-AKS ve STEMI mortalitesi benzer oranlara ulaşır (Savonitto ve ark., 1999; Hamm ve ark., 2011). Bu benzerliğin en önemli nedenleri arasında NSTE-AKS tanısı ile başvuran hastaların genelde daha yaşlı olmaları ve diyabet ve böbrek hastalığı gibi hastalıkların eşlik ediyor olması sayılabilir (Bassand ve ark., 2007). ST yükselmesi olmayan AKS hastalarında ilk yapılması gereken şey

tanı ve riskin belirlenmesidir. Bir hastanın genel riski hem önceden var olan kalp hastalığının şiddetiyle hem de plağın kararsızlık derecesiyle ilgilidir. Riskin derecelendirilmesi, hastaneye yatışla başlayan ve taburcu işlemiyle devam eden bir süreçtir.

## 2. Patofizyoloji

NSTE-AKS etkeni genellikle kararsız bir aterosklerotik plağın rüptürü ve ardından sorumlu lezyonun üzerini trombosit zengin bir trombusun örterek şiddetli bir daralmaya yol açmasıdır. Kan sunumundaki bu ani azalma genellikle göğüs ağrısına ve iskemiye işaret eden EKG değişikliklerine sebep olur ve uzun süreli olduğunda miyokard nekrozu ve enzim yükselmesine neden olur. AKS patofizyolojisi, plak yırtılması, trombosit aktivasyonu ve trombus oluşumuna yol açan agregasyon, endotel fonksiyon bozukluğu vazospazm ve vasküler yeniden yapılanma gibi karmaşık nedenleri içerir. UA, NSTEMI ve STEMI başlangıç olayı ortak; aterosklerozun çatlaması ve yırtılması. Plak yırtılması zedelenen bölgede trombosit depolanması, aktivasyonu ve agregasyonunu uyarır ve bunu koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve trombus oluşumu takip eder (Meadows, 2010).

Subendotelial matriksten veya büyüyen trombusten salınan vazoaaktif maddelerce vasospazm olabilir. Ciddi bölgesel koroner arter spazmı (Prinzmetal's angina gibi) da akut koroner sendrom ile sonuçlanır. Bu vazospazm sıklıkla kararsız plak bölgesinde oluşur ve trombus oluşumuna katkı sağladığı düşünülür (Meadows., 2010).

Bir dizi kalp dışı mekanizma, miyokardın oksijen tüketiminde sağlanan miktarın üzerinde bir artışa neden olabilir ve böylece daha önceden koroner darlık olsun veya olmasın bir AKS atağını başlatabilir. Bunlar, taşikardi, ciddi hipertansiyon, kokain kullanımı, hipertroidi, ateş veya sepsis gibi oksijen ihtiyacında artma veya anemi hipoksemi gibi oksijen sağlanmasındaki azalmaya neden olan nedenlerdir (Bassand ve ark., 2007).

## 3. Tanı ve risk değerlendirmesi

### Fizik muayene

Koroner arter hastalığı tanısının temel taşı olmakla birlikte, daha çok ayırıcı tanıya yararlı olup, kalp yetersizliği ya da hemodinamik dengesizlik bulguları hızlı bir şekilde yorumlanarak gerekli tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır. Üst ve alt ekstremiteler arasında kan basıncı farklılığı, düzensiz nabız, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonda ağrı ve karında kitle NSTE-AKS dışında bir tanıyı düşündürülebilir (Bassand ve ark., 2007).

### Elektrokardiyogram (EKG)

Dinlenme durumunda çekilen 12 derivasyonlu EKG, NSTE-AKS kuşkusunu bulan hastaları değerlendirmede birinci basamak tanı aracıdır. EKG, hasta acil odasına geldikten sonra, ilk tıbbi temastan sonraki 10 dakika içinde çekilmeli ve uzman bir hekim tarafından yorumlanmalıdır. Kalıcı (>20 dakika) ST yükselmesi farklı tedavi gerektiren STEMI varlığını düşündürür. NSTE-AKS de sık görülen EKG bulguları ST-segment depresyonu, geçici ST segment elevasyonu ve T dalga inversiyonudur. ST-segment çökmesi gösteren derivasyon sayısı ve iskeminin ağırlığı/yaygınlığının prognozla ilişkisi yorumlanarak, özellikle >1 mm ST çökmesi olan olguların bir yıllık ölüm ve Mİ oranı %11 olarak verilmiştir. Bu

değer >2 mm'ye çıktığında mortalite riski altı kat artmaktadır (Bassand ve ark., 2007).

Önemli pratik EKG önerilerinden biri de, özellikle sirkümfleks arter alanındaki iskeminin kolaylıkla gözden kaçabildiği ve bu nedenle standart 12 derivasyonlu EKG'ye ek olarak V3R-V4R ve V7-V9 derivasyonlarının da çekilmesidir (Anderson ve ark., 2007; Bassand ve ark., 2007). Normal bir EKG varlığı NSTE-AKS olasılığını tamamen dışlamaz. Semptomlar yinelediğinde, 6 ve 24. saatte ve hastaneden taburcu olmadan önce EKG yinelenmelidir (Anderson ve ark., 2007; Bassand ve ark., 2007).

#### **Efor veya diğer stres testleri**

Tipik göğüs ağrısı olan hastalarda yapılmamalıdır. Ancak ağrı, kalp yetersizliği bulguları olmaması ve yinelenen testlerde biyobelirteçlerin normal bulunması koşuluyla tanı koydurucu EKG bulunmayan hastalarda taburcu olmadan önce yapılması yararlı olabilir.

#### **Biyokimyasal belirteçler**

##### **Miyokard hasar belirteçleri**

Kreatinin kinaz (CK) ve CK-MB için ilk 24 saat içinde 6 ila 8 saatte bir seri ölçümler yapılır. Total CK seviyesi 12 ila 24 saatte zirveye ulaşır ve CK-MB semptom başlangıcından sonra 10 ila 18 saat içinde pik yapar. CK-MB izoenzimi miyokard nekrozunu dokümanete etmek açısından total CK'dan daha spesifik ve daha sensitiftir. Miyogloblin miyokard hücre hasarının saptanmasına olanak sağlayacak özgüllükte ve duyarlılıkta değildir ve bu nedenle, rutin tanı ve risk sınıflandırmasında önerilmemektedir. Troponinler CK veya izoenzimi MB (CK-MB) gibi geleneksel kardiyak enzimlere göre daha özgül ve duyarlıdır. Serum Troponin I ve T seviyeleri tipik olarak miyokard nekrozunda 3 ila 12 saat sonra artar; CK'dan daha uzun süre yüksek kalır (10-14 gün) ve miyokard hasarının yaygınlığı ile orantılı değildir (Meadows, 2010). Troponin T ve I arasında temel bir farklılık yoktur. Troponin yüksekliğinin non-koroner miyokard hasarı ya da yalancı pozitif olabildiği durumlar olabilir (akut veya kronik böbrek işlev bozukluğu, akut veya kronik ağır konjetif kalp yetersizliği, taşı veya bradiaritmisi, pulmoner emboli, hipertansif kriz gibi) (Bassand ve ark., 2007). Miyokard hasarını kanıtlamak ya da dışlamak için hastanın kabulünden 6-12 saat sonra veya daha başka göğüs ağrısı atağı ortaya çıktığında tekrar kan örneği alınmalı ve ölçüm yapılmalıdır (Bassand ve ark., 2007). NSTE-AKS'de troponinler özgül klinik kriterlerinin ötesinde prognostik öneme de sahiptir, yükselmiş düzeyleri kötü prognozu gösterir (Meadows, 2010).

##### **Enflamatuvar aktivite belirteçleri**

Yüksek duyarlılıklı analizlerle ölçülen C-reaktif protein (hsCRP) en yaygın biçimde araştırılmış olandır ve yüksek istenmeyen olay oranları ile bağlantılıdır (Bassand ve ark., 2007).

##### **Nörohümorale aktivite belirteçleri**

NSTE-AKS'de B-tip natriüretik peptid ya da N-terminal prohormon fragmanı (NT-proBNP) düzeyleri artışının düşük düzeyler ile karşılaştırıldığında mortalite oranında 3 ila 5 kat artış ile ilişkili olduğuna dair veriler vardır (Bassand ve ark., 2007).

#### **Böbrek işlevi belirteçleri**

AKS hastalarında böbrek işlev bozukluğu uzun dönemdeki mortalitenin güçlü, bağımsız bir tahmin etmenidir. Sistatin C, kreatin klirensi veya glomerüler filtrasyon hızı hesaplamasından daha üstün kabul edilen bir böbrek işlevi yardımcı belirteçidir. Sistatin C düzeylerinin prognozunu iyi bir belirteci olduğu gösterilmiştir ancak henüz yaygın kullanımda değildir (Bassand ve ark., 2007).

#### **Yeni biyobelirteçler**

Bunlar arasında myeloperoksidaz gibi oksidatif stres belirteçleri çözünür CD40 ligandı gibi tromboz ve enflamasyon belirteçleri bulunmaktadır.

#### **Ekokardiyografi**

Ekokardiyografinin, sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi ve ayırıcı tanının yapılabilmesi bakımından acil servis ünitelerinde rutin olarak yapılması önerilmektedir. AKS ile gelen hastalarda akut iskemi ile orantılı duvar hareket bozukluklarını göstermek açısından faydalıdır. Küçük miktarda iskemi, ekokardiyografi ile gösterilebilen duvar hareket bozukluğuna yol açmaya yetmez. Ayrıca bu duvar hareket bozuklukları geçici olabilir ve akut iskeminin herhangi bir anında görülebilir. Yeni duvar hareket bozuklukları daha önce olandan ayırt edilemez (Meadows, 2010). Stabil duruma gelen olgularda stres ekokardiyografi, sintigrafi ve manyetik rezonans görüntülemesi benzer amaçlarla uygulanabilir (Bassand ve ark., 2007).

#### **Koroner anatominin görüntülenmesi**

Konvansiyonel invaziv koroner anjiyografi halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Kompleks uzun, ağır kalsifikasyon içeren açılı ve aşırı tortüöz damarlar risk göstergesi olarak kabul edilmektedir. En yüksek risk ise intrakoroner trombüsle uyumlu dolma defektleridir. Gelişiminin bu aşamasında kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT), suboptimal tanısal doğruluğu nedeniyle NSTE-AKS'de koroner görüntüleme için önerilmemektedir. Bu olgularda perkütan girişim olasılığının yüksek olması da, BT için zaman kaybedilmesi, fazladan radyasyona ve radyokontrast ajana maruz kalma gibi dezavantajları birlikte getirmektedir (Bassand ve ark., 2007).

#### **Risk belirleme**

NSTE-MI AKS'nin en sık görülen belirtisidir ve perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastaların en büyük bölümünü teşkil eder. NSTE-AKS hastaları, farklı prognozlara sahip olan çok heterojen bir hasta grubunu oluşturduğu için tıbbi ve girişimsel tedavi stratejilerinin seçimi için erken risk sınıflaması gereklidir. Koroner anjiyografi ve revaskülarizasyonun esas olarak iki nihai hedefi vardır; semptomların giderilmesi ve kısa ve uzun vadede prognozunu iyileştirilmesi. Tedavi stratejisine karar verirken invazif ve farmakolojik tedavilerle ilişkili potansiyel riskler, yaşam kalitesi ve hastanede kalış süresi göz önüne alınmalıdır (Wijns ve ark., 2010).

Risk, farklı klinik özellikler, EKG değişiklikleri, biyokimyasal belirteçler göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle risk skoru modelleri geliştirilmiştir. NSTE-AKS için Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) kılavuzları, günlük klinik uygulamada, hastaneye kabul ve taburcu edilme esnasında uygulanmak üzere tercih edilecek sınıflama olarak GRACE risk skorunu tavsiye etmektedir. (<http://www.>

outcomes-umassmed.org/grace). Skor hesaplamasına, yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, Killip sınıfı, ST çökmesi varlığı, kardiyak belirteçler ve kardiyak arrest gibi durumların bulunması katılmaktadır. Bu risk modelinin ayırıcı gücü oldukça yüksek olmasına karşın, yatak başında kullanılabilmesi için bilgisayar vb. aletlere gereksinim göstermesi bir kısıtlılık sayılabilir (Bassand ve ark., 2007; Wijns ve ark., 2010; Hamm ve ark., 2011).

#### 4. Tedavi

ST yüksekliği olmayan akut koroner sendromda tedavi amaçları akut koroner lezyonun stabilize ve passifize edilmesi, rezidüel iskeminin tedavisi ve uzun dönemde sekonder önlemeye gidilmesidir. Antitrombotik tedavi (örneğin aspirin, düşük molekül ağırlıklı veya unfraksiyone heparin, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve klopidogrel) daha fazla trombozu önlemek ve endojen fibrinolizisin trombüsü eritmesine fırsat sağlamak ve koroner darlığın derecesini azaltmak için kullanılmaktadır. Antitrombotik tedavinin uzun süre kullanılmasının amacı ileride olabilecek kardiyovasküler olayların riskini azaltmaktır. Antiiskemik tedaviler (örneğin; beta blokerler, nitratlar ve/veya kalsiyum antagonistleri) temel olarak miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmak için kullanılmaktadır. Koroner revaskülarizasyon sıklıkla medikal tedaviye rağmen tekrarlayan rezidüel iskemiye tedavi için kullanılmaktadır. Akut olay stabilize edildikten sonra ise temel hedef akut koroner olayın oluşmasında rol oynayan majör faktörlerin tedavisi veya bütünüyle elimine edilmesine yönelik olmalıdır (örneğin; aterosklerotik risk faktörlerinden hiperkolesteroleminin tedavisi, hipertansiyon kontrolü ve sigara kullanımının bırakılması) (Özdamar ve Kozan, 2002).

#### Antiiskemik ajanlar

Bu ajanlar miyokard oksijen tüketimini azaltır (kalp atım hızını azaltır, kan basıncını düşürür veya sol ventrikül kontraktilesini baskırlar) ve/veya damar genişlemesini sağlarlar. Beta blokerler; kontraendikasyon (atrioventriküler iletimi önemli derecede bozulmuş veya astım veya akut sol ventrikül işlev bozukluğu bulunması) yokluğunda NSTE-AKS'de önerilmekte ve genellikle iyi tolere edilmektedir. İyi tedavi etkisi için hedef kalp atım hızı 50 ile 60 vuru/dakika arasında olmalıdır (Bassand ve ark., 2007; Meadows, 2010). Rando-mize klinik çalışma verilerinin olmamasına rağmen nitratlar göğüs ağrısı olan hastaların tedavisinin temel öğelerindedir. Nitratların tedavi edici yararı, olasılıkla, miyokard önyük ve sol ventrikül diyastol sonu hacminde azalmaya yol açan ve böylece miyokard oksijen tüketiminde azalmaya yol açan venodilatör etkisiyle ilişkilidir. Kalp yetersizliği bulguları olan ve/veya tekrarlayan anginası olan hastalara i.v. nitrat tedavisi önerilir. Yan etkiler (kayda değer olanlar, baş ağrısı veya hipotansiyon) çıkmadığı sürece, semptomlar (angina ve/veya nefes darlığı) giderilene kadar doz artırılabilir. Sürekli nitrat tedavisinin bir sınırlılığı tolerans fenomenidir (Bassand ve ark., 2007; Meadows, 2010). Kalsiyum kanal blokerlerinin çeşitli fizyolojik etkileri vardır; bu etkiler arasında vazodilatasyon, azalmış veya yavaşlamış atriyoventriküler ileti ve negatif inotropi ve kronotropi sayılabilir. Kararsız anjina tedavisinde kalsiyum kanal bloker çalışması meta analizi ölüm veya ölümcül olmayan MI üzerine etki göstermemiştir. Ancak kısa etkili nifedipin MI veya tekrarlayan angina riskini metoprolol göre arttırmıştır (Meadows, 2010). Diltiazem, kararsız anji-

na hastalarındaki kötü olayları azaltabilir, ancak sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan veya fizik muayenede pulmoner konjesyon olan hastalarda kötü sonuçlar tecrübe edilmiştir. Kalsiyum kanal blokerleri kararsız anjina hastalarında beta blokerlerin kontraendike olduğu veya beta blokerlerin ve nitratların iskemik semptomları gidermediği hastalarda önerilir. Varyant anjina veya kokaine bağlı vazospazm olan hastalarda tercih edilir. Nifedipin ve diğer dihidropiridinler beta bloker ile kombine edilmedikçe kullanılmamalıdır (Bassand ve ark., 2007).

ESC ST segment yükselmesi olmayan AKS tanı ve tedavi kılavuzunda yeni ajanlardan ivabradin, trimetazidin, ranolazin ve nikorandil'den bahsedilmekle birlikte bu ilaçların henüz NSTE-AKS'deki yerleri netleşmemiştir (Bassand ve ark., 2007).

#### Antikoagülan ajanlar

Antiagregan tedaviye ek olarak tüm hastalara başlanmasında I-A endikasyon olarak gösterilen antikoagülan ajanların seçimi, iskemik ve kanama komplikasyonları riskine göre belirlenmelidir. ESC ST segment yükselmesi olmayan AKS tanı ve tedavi kılavuzunda standart ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin dışında fondaparinux (faktör Xa inhibitörü) ve bivalirudin (direkt bir antitrombin) gibi yeni ajanlarla ilgili ayrıntılı bilgiler verilmektedir (Bassand ve ark., 2007). Seçim acil invazif, erken invazif veya erken konservatif stratejilerden hangisinin tercih edildiğine göre yapılması önerilmektedir.

Çok yüksek iskemik riskli hastalar (örn, ısrarcı anjina, hemodinamik instabilite, dirençli aritmiler) hemen kateter laboratuvarına sevk edilmeli ve PKG ikili antiplatelet tedavi ile kombine edilene kadar unfraksiyone heparin (UFH) 60 IU/kg i.v. bolus ve bunu takiben infüzyon olarak uygulanmalıdır. Yüksek kanama riski altındaki hastalarda, 0,75 mg/kg bolus bivalirudin tedavisi ve bunu takiben 1,75 mg/kg/saat bivalirudin kullanılabilir (Wijns ve ark., 2010). 24-48 saat içinde girişimsel strateji planlanan orta-yüksek iskemik riskli hastalarda (örn, troponin pozitif, yineleyen anjina, dinamik ST değişiklikleri) antikoagülasyon seçenekleri şunlardır:

75 yaş altındaki hastalar; UFH 60 IU/kg i.v. bolus, daha sonra PKG uygulanana kadar infüzyon veya PKG yapılanaya kadar günde iki kez subkutan (s.c.) enoksaparin 1 mg/kg veya PKG'ye kadar günde bir kez subkutan (s.c.) fondaparinux 2,5 mg veya PKG'ye kadar bivalirudin 0,1 mg/kg i.v. bolus ve bunu takiben 0,25 mg/kg/saat infüzyon.

75 yaş ve üstündeki hastalar; UFH 60 IU/kg i.v. bolus, daha sonra PKG'ye kadar infüzyon veya PKG'ye kadar günde iki kez enoksaparin 0,75 mg/kg veya günde bir kez sc fondaparinux 2,5 mg veya bivalirudin 0,1 mg/kg i.v. bolus ve bunu takiben PKG'ye kadar 0,25 mg/kg/saat infüzyon (Wijns ve ark., 2010).

İskemik riski düşük hastalarda (troponin negatif, ST-segment değişiklikleri bulunmayan), birincil olarak muhafazakâr bir strateji planlanır. PKG'ye kadar fondaparinux 2,5 mg s.c./gün veya günde iki kez enoksaparin 1 mg/kg s.c. ( $\geq 75$  yaş hastalarda 0,75 mg) veya UFH 60 IU/kg i.v. bolus ve bunu takiben (aPTT kontrollü) infüzyon ile antikoagülasyon sağlanır. Özetle, UFH çok yüksek ve orta-yüksek iskemik riski olan hastalarda sınıf I endikasyonu vardır. Enoksaparin; düşük ve orta-yüksek iskemik riski olan hastalarda sınıf IIa endikasyonu, fondaparinuxun düşük ve orta-yüksek

iskemi riski olan hastalarda sınıf I endikasyonu, bivaluridinin çok yüksek ve orta-yüksek iskemi riski olan hastalarda sınıf I endikasyonu vardır (Wijns ve ark., 2010).

### Antiagregan ajanlar

Üç ilişkili ve tamamlayıcı strateji etkin antitrombotik tedavi sağlar: Siklooksijenaz (COX)-1 inhibisyonu (aspirin), adenozin difosfatın (ADP) aracılık ettiği trombosit kümeleşmesinin inhibisyonu (P2Y12 inhibitörleri) ve GP IIb/IIIa inhibisyonu (tirofiban, eptifibatid ve absiksımab) (Bassand ve ark., 2007). P2Y12 reseptör inhibitörleri AKS'larda önemli tedavi araçlarıdır. P2Y12 ADP reseptörünün inhibisyonu ile trombositin ADP tarafından başlatılan aktivasyonunu engellerler. Bu ilaçlar; klopidogrel ve prasugrel gibi irreversible inhibisyon yapan ve ön ilaç olan tienopiridin türevleri ile trombosit fonksiyonunun geriye çevrilebilir inhibisyonunu sağlayan non-tienopiridin (pirimidin türevi) ADP reseptör blokörü olan tikagrelordür (Hamm ve ark., 2011).

İkili antiplatelet tedavi, asetil salisilik asit, 150-300 mg per oral veya 250-500 mg i.v. bolus, bunu takiben 75-100 mg/gün ve ilaçların bulunma durumuna göre klopidogrel 600 mg yükleme dozu bunu takiben 75 mg günlük veya prasugrel 60 mg yükleme dozu ve bunu takiben 10 mg/gün veya ticagrelor 180 mg yükleme dozu ve bunu takiben 90 mg günde iki kez uygulanır (Wijns ve ark., 2010; Hamm ve ark., 2011). Prasugrel serebrovasküler öyküsü olan, yaşlı ve zayıf hastalarda kullanımı kanama komplikasyonlarını arttırdığından önerilmemektedir. İkili antiplatelet tedavi, revaskülarizasyon stratejisinden bağımsız olarak AKS'den sonra tüm hastalara 1 yıl önerilir. Klinik açıdan gerekli olmadıkça ilk olaydan sonraki 12 ay içinde P2Y12 inhibitörlerinin uzun süreli veya tamamen kesilmesinden kaçınılmalıdır. ESC miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda (Wijns ve ark., 2010) henüz uzun dönem izlem sonuçları ve birbirleriyle karşılaştırmalı sonuçları olmasa da, ST yükselmez miyokard enfarktüsünde prasugrelin IIa, tikagrelorun ise klopidogrel gibi sınıf I olarak önerilmişken, 2011 ESC NSTEMI-AKS kılavuzunda (Hamm ve ark., 2011) ise prasugrel sınıf I endikasyon olarak belirtilmiştir. Bu kılavuzda, NSTEMI-AKS hastalarda anti-trombosit ve antikoagulan tedavi açısından en son kanıtları içerdiği belirtilmiş ve yeni P2Y12 reseptör inhibitörlerinin (tikagrelor, prasugrel) kullanımına dikkat çekilmiştir. Tikagrelor başlangıç tedavi stratejisinden bağımsız olarak, daha önce klopidogrel ile tedavi edilenler de dahil olmak üzere (tikagrelor başlandığında klopidogrel kesilmesi gerekir) orta-yüksek iskemik olay riski (örneğin yükselmiş troponinler) olan hastalarda önerilmiş (sınıf Ib) (Hamm ve ark., 2011). Prasugrel ise; yüksek bir yaşamı tehdit edici kanama riski veya başka kontrendikasyonlar yoksa koroner anatomisi bilinen, daha önce P2Y12 inhibitörü kullanmamış (özellikle diyabeti olan) PKG uygulanacak hastalarda sınıf Ib endikasyonda önerilmiştir (Hamm ve ark., 2011).

Oral antitrombositler ilaçlar, bir GP IIb-IIIa reseptör inhibitörü ve pıhtı önler ilaçların kombinasyonunu kullanırken iskemi ve kanama olayları riski gözönüne alınmalıdır. İkili oral antitrombositler tedavi ile tedavi edilen hastalar arasında PKG için riski yüksek (troponin düzeyi yükselmiş, görünür trombus) ve kanama riski düşük olanların tedavisine GP IIb-IIIa reseptör inhibitörünün ilave edilmesi önerilir (Hamm ve ark., 2011). P2Y12 inhibitörleri ile yükleme dozu verilmemiş yüksek riskli hastalarda anjiyografiden önce aspirine eptifiba-

tit veya tirofiban eklenmesi düşünülmelidir (Hamm ve ark., 2011).

### Koroner revaskülarizasyon: İnvaziv ya da konservatif yaklaşım

Erken dönem komplikasyonların önlenmesi ve uzun dönemdeki prognozun düzeltilebilmesi için temel ilk adım kardiyak kateterizasyondur. Konservatif yaklaşım, göğüs ağrısı tekrarlamayan, kalp yetersizliği bulguları olmayan, başlangıçta ya da 6-12 saat içindeki ikinci bir EKG'de anormallik saptanmayan ve troponin değerleri yükselmeyen olgularda önerilmektedir. Vasküler tıkanıklığa bağlı majör miyokard hasarı gelişmekte olan yüksek riskli olgularda (medikal tedaviye rağmen devam eden göğüs ağrısı/EKG bulguları, kalp yetersizliği/hemodinamik dengesizlik, yaşamı tehdit eden aritmiler) acil olarak koroner anjiyografi ve uygun revaskülarizasyon uygulanmalıdır. Diğer orta ve yüksek risk grubu olgularda ise erken invaziv yaklaşım ilk 72 saatte uygulanmalıdır.

### Uzun vadede tedavi yaklaşımı

Uzun vadede tedavi yaklaşımının temel alt başlıkları yaşam tarzı değişikliği, kilo verilmesi, kan basıncı ve kan glukozunun kontrolü, lipid tedavisi, antiagregan tedavi ve renin anjiyotensin sistem blokajı oluşturmaktadır. Aspirin yaşam boyu devam edilmeli, P2Y12 inhibitörlerine 12 ay devam edilmeli, beta bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/anjiyotensin reseptör blokerleri, sol ventrikül işlevi azalan hastalara verilmeli, aldosteron antagonistleri/eplere-non önemli renal disfonksiyonu olmayan diyabet ya da kalp yetmezlikli sol ventrikül fonksiyonları azalmış (EF≤%35) hastalara önerilir. LDL düzeyi <75 mg/dl olacak şekilde statin kullanımı önerilmektedir (Anderson ve ark., 2007; Bassand ve ark., 2007; Hamm ve ark., 2011).

### 5. Tedavi stratejisi

Yeni ESC ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlarda tanı ve tedavi kılavuzu 2011'de (Hamm ve ark., 2011) önerilen yaklaşım beş basamaktan oluşmaktadır. Ancak hekim, hastanın öyküsünü (komorbid hastalıklar, yaş vb.), klinik durumunu, ilk karşılaşmadaki başlangıç değerlendirmesi sırasındaki bulguları ve eldeki farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçeneklerini dikkate alarak kişiye özel karar almalıdır.

#### Birinci basamak: Başlangıç değerlendirmesi

Göğüs ağrısının özelliklerinin sorgulanması, semptomaya yönelik fizik incelemenin yapılması, koroner arter hastalığı olasılığının değerlendirilmesi, EKG incelemesinin yapılmasını (ST yükselmesi ya da diğerleri) içeren ve ilk başvurudan itibaren 10 dk içinde yapılması gereken bu ilk basamağın sonunda olası üç tanı vardır. STE-AKS, NSTEMI-AKS ve AKS olasılığı düşük durumda hasta hastaneye gelir gelmez kan alınmalı ve test sonuçları 60 dakika içinde ikinci strateji basamağında kullanılmak üzere hazır olmalıdır.

#### İkinci basamak: Doğrulama ve risk değerlendirmesi

Hasta NSTEMI-AKS grubuna alındıktan sonra intravenöz ve oral tedaviler başlamalıdır. Aspirin, ticagrelor veya klopidogrel (prasugrel invazif tedavi öncesi medikal tedavide önerilmez) yükleme dozu, antikoagulan tedavi (farklı seçe-

neklerin seçimi stratejiye bağlıdır. fondaparinux, enoksaparin, UFH veya girişimsel strateji planlandıysa bivalirudin olabilir), taşikardik veya hipertansif ve kalp yetmezliği semptomları yok ise oral beta-bloker kullanılmalıdır. Rutin klinik biyokimya tetkikleri için özellikle de troponinler için kan örneği alınmalı ve kan tetkiki 6-9 saat sonra tekrarlanmalıdır. Diğer tanı yöntemleri, ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntülemesi, bilgisayarlı tomografi veya nükleer görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda kullanılabilir. Antianjinal tedaviye hastanın yanıtı değerlendirilirken aynı zamanda risk belirlenmesi de yapılmalı, tüm bu işlemlerle birlikte kanama riski de belirlenmelidir. (Hamm ve ark., 2011). Kullanılması planlanan tedavi rejimini hastanın risk skorunun yanında kanama riski de belirleyecektir. ST segment değişiklikleri, troponin artışı, diyabet ve GRACE skoru >140 yüksek iskemik risk ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek kanama riski ise cinsiyetin kadın olması, yaş >75 yıl, kanama öyküsü, GFR <30 ml/dk ve femoral damar yolunun kullanımı ile ilişkilidir (Wijns ve ark., 2010).

### Üçüncü basamak: Girişimsel strateji

Erken komplikasyonların önlenmesi ve/veya uzun dönemli sonlanımın düzeltilmesi için kalp kateterizasyonu önerilmektedir. Buna göre, girişimsel stratejiye olan gereksinim ve zamanlama riskin akutluğuna göre dört sınıfa ayrılmıştır:

- girişimsel (<72 saat)
  - acil girişimsel (<120 dakika)
  - erken girişimsel (<24 saat)
- konservatif

Tedaviye dirençli anjina, ST segment depresyonu ( $\geq 2$  mm) veya derin T negatifliğinin eşlik ettiği antianginal tedavi altında tekrarlayan anjina, kalp yetersizliği veya hemodinamik kararsızlık (şok) belirtileri veya hastayı tehdit eden

aritmler (ventriküler taşikardi, fibrilasyonu) varlığında acil girişimsel strateji (ilk medikal temastan <120 dakika sonra) yaklaşımı planlanmalıdır (Hamm ve ark., 2011).

En az bir yüksek risk kriteri (Troponin yüksekliği, dinamik ST/T değişiklikleri, diyabet, böbrek fonksiyon bozukluğu (GFH <60 mL/dak.), düşük ejeksiyon fraksiyonu (<%40), erken infarktüs sonrası angina, son 6 aya ait girişim öyküsü, koroner bypass öyküsü, risk belirlemede orta-yüksek riskin saptanması) ve tekrarlayan semptomlar durumlarında girişimsel strateji (72 saat içinde) yaklaşımı gündeme gelmelidir (Campeau, 1976). GRACE risk skoru >140 ve /veya en az bir primer yüksek risk kriteri (semptomatik veya sessiz dinamik ST veya T dalga değişiklikleri veya troponin düzeylerinin artmış olması) varlığında erken girişimsel strateji ilk medikal temastan <24 saat sonra) yaklaşımı gündeme gelmelidir (Hamm ve ark., 2011). Göğüs ağrısının tekrarlamaması, kalp yetersizliğinin gelişmemesi, tekrarlanan EKG'lerin ve kardiyak enzimlerin normal olması durumlarında ise konservatif tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır.

### Dördüncü basamak: Revaskülarizasyon

Anjiyografide kritik koroner lezyon görülmemişse hastalar tıbbi tedaviye sevk edilir. Tek damar hastalarında perkütan koroner girişim, çok damar ve sol ana koroner lezyonlarında ise koroner bypass cerrahisi önerilmektedir. Ancak bazı çok damar hastalarında karar bireyselleştirilebilir. Olaydan sorumlu lezyonun perkütan olarak açılması diğer lezyonlara ise elektif cerrahi uygulanması ilk seçenek olabilir (Bassand ve ark., 2007; Hamm ve ark., 2011).

### Beşinci basamak: Uzun dönem izlem

Hastane içindeki dönemde aritminin izlemi, taburculuk sonrası ise ikincil korunmayı içeren tedavi yaklaşımıdır.

## KAYNAKLAR

- Anderson, J.L., Adams, C.D., Antman, E.M., Bridges, C.R., Califf, R.M., Casey, D.E., Chavey, W.E., Fesmire, F.M., Hochman, J.S., Levin, T.N., Lincoff, A.M., Peterson, E.D., Theroux, P., Wenger, N.K., Wright, R.S., Smith, S.C. Jr, Jacobs, A.K., Adams, C.D., Halperin, J.L., Hunt, S.A., Krumholz, H.M., Kushner, F.G., Lytle, B.W., Nishimura, R., Ornato, J.P., Page, R.L., Riegel, B., 2007. 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.* 50, 1-157.
- Bassand, J.P., Hamm, C.W., Ardissino, D., Boersma, E., Budaj, A., Fernandez-Aviles, F., Fox, K.A., Hasdai, D., Ohman, E.M., Wallentin, L., Wijns, W., 2007. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The task force for the diagnosis and treatment of non-st-segment elevation acute coronary syndromes of The European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 28, 1598-1660.
- Braunwald, E., 1989. Unstable angina: A classification. *Circulation.* 80, 410-414.
- Campeau, L., 1976. Grading of angina pectoris. *Circulation.* 52, 522-523.
- Hamm, C.W., Bassand, J.P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., Caso, P., Dudek, D., Gielen, S., Huber, K., Ohman, M., Petrie, M.C., Sonntag, F., Uva, M.S., Storey, R.F., Wijns, W., Zahger, D., 2011. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (E.S.C.). *Eur Heart J.* 32, 2999-3054.
- Meadows, T.A., 2010. Unstable angina and non ST segment elevation myocardial infarction. In: Griffin, P.B., Topol, E.J., (ed). *Manuel of cardiovascular medicine third edition* Lippincott Williams&Wilkins. 28-48.
- Özdamar, M., Kozan, Ö., 2002. ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda medikal tedavi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi.* 15, 4.
- Savonitto, S., Ardissino, D., Granger, C.B., Morando, G., Prando, M.D., Mafri, A., Cavallini, C., Melandri, G., Thompson, T.D., Vahanian, A., Ohman, E.M., Califf, R.M., Van de Werf, F., Topol E.J., 1999. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 281, 707-713.
- Wijns, W., Kolh, P., Danchin, N., Di Mario, C., Falk, V., Folliguet, T., Garg, S., Huber, K., James, S., Knuuti, J., Lopez-Sendon, J., Marco, J., Menicanti, L., Ostojic, M., Piepoli, M.F., Pirlet, C., Pomar, J.L., Reifart, N., Ribichini, F.L., Schalij, M.J., Sergeant, P., Serruys, P.W., Silber,

---

S., Sousa Uva, M., Taggart, D., 2010. Guidelines on myocardial revascularization: The task force on myocardial revascularization of The European Society of Cardiology (ESC) and The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (E.A.C.T.S.). *Eur. Heart J.* 31, 2501-2555.