T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJi KLİNİĞİ

MINOCA Hastalarının Klinik Özellikleri Ve Cinsiyete Özgü Uzun Dönem MACE Oranlarının Karşılaştırılması

Dr. Furkan Dolap

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

MINOCA Hastalarının Klinik Özellikleri Ve Cinsiyete Özgü Uzun Dönem MACE Oranlarının Karşılaştırılması

Dr. Furkan Dolap

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Gürdal

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2026

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden faydalanma imkanı bulduğum, her zaman beni destekleyen ve yol gösteren klinik şefimiz kıymetli hocam Prof. Dr. Kudret Keskin'e,

Tez çalışmamın planlanmasından sonuçlanmasına kadar geçen her aşamada değerli vaktini, tecrübesini ve desteğini benden esirgemeyen; asistanlık eğitim sürecimdeki kıymetli katkıları ve yol göstericiliğiyle her zaman yanımda olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Gürdal'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, geçmişte kliniğimize emek vermiş değerli hocalarıma; ayrıca şu an aktif olarak birlikte çalışma imkanı bulduğum, yetişmemde ve mesleki gelişimimde büyük pay sahibi olan kıymetli hocalarımıza ve uzman hekimlerimize,

Birlikte çalışmaktan memnuniyet duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve diğer tüm sağlık personelimize,

Bu zorlu ve yoğun süreçte desteğini esirgemeyen Dr.Zeynep Demirci'ye,

Ayrıca, hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan sevgili anneme, babama ve kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Furkan Dolap

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iiv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viiii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Koroner Dolaşım Anatomisi ve Fizyolojisi 4
2.1.1. Koroner Arter Anatomisi ve Seyir Varyasyonları 4
2.1.2. Koroner Venöz Sistem ve Drenaj 6
2.1.3. Koroner Damar Duvarı Histolojisi ve MINOCA İlişkisi 6
2.1.4. Koroner İnnervasyon ve Fonksiyonel Testler 7
2.1.5. Koroner Kan Akımının Düzenlenmesi ve Otoregülasyon 7
2.2. Akut Koroner Sendromlar (AKS) 8
2.3. Tıkayıcı Olmayan Koroner Arter Hastalığı İle İlişkili MI (MINOCA)……..10
2.3.1. Tanım, Tarihçe ve Terminolojik Evrim……10
2.3.2. Güncel Tanı Kriterleri ve Kılavuz Yaklaşımı……..11
2.3.3. Epidemiyoloji……..12

2.4. Etiyopatogenez ve Patofizyolojik Mekanizmalar……..13
2.4.1. Epikardiyal Nedenler…….15
2.4.2. Mikrovasküler Nedenler……17
2.4.3. Diğer Nedenler……..19
2.5. MINOCA'da Tanısal Yaklaşım ve Algoritma……20
2.6. Prognoz ve Risk Stratifikasyonu……..22
2.7. MINOCA Yönetimi ve Tedavi Stratejileri……23
2.7.1. Aterosklerotik Plak İlişkili Tedavi (Gerçek MI Fenotipi)……....23
2.7.2. Vazospastik ve Mikrovasküler Fenotip……...24
2.7.3. Yeni Farmakoterapötik Hedefler: SGLT2 İnhibitörleri……..….24

3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. Etik Kurul 26
3.2. Çalışmanın Yöntemi 26
3.3. Hasta Seçimi ve Çalışma Popülasyonu 27
3.4. Çalışmada Kullanılan İstatiksel Yöntemler 28
3.5. İstatistiksel Analiz 29
3.6. Çıkar Çatışması ……..……....29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 55
6. SONUÇ 64
7. KAYNAKLAR 66

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC: Amerikan Kardiyoloji Koleji (American College of Cardiology)

AKS: Akut Koroner Sendrom

ALT: Alanin Aminotransferaz

ASA: Asetilsalisilik Asit

AST: Aspartat Aminotransferaz

AUC: Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve)

CRP: C-Reaktif Protein

DAPT: İkili Antiagregan Tedavi (Dual Antiplatelet Therapy)

DM: Diabetes Mellitus

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)

GA: Güven Aralığı (CI - Confidence Interval)

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High-Density Lipoprotein)

HR: Risk Oranı (Hazard Ratio)

HT: Hipertansiyon

IVUS: İntravasküler Ultrason

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KMR: Kardiyak Manyetik Rezonans

LA: Sol Atriyum (Left Atrium)

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low-Density Lipoprotein)

LVEDD: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı

MACE: İstenmeyen Majör Kardiyak Olay (Major Adverse Cardiac Events)

MI: Miyokard Enfarktüsü

MINOCA: Tıkayıcı Olmayan Koroner Arter Hastalığı ile İlişkili Miyokard Enfarktüsü

NSAID: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç

OCT: Optik Koherens Tomografi

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PW: Posterior Duvar (Posterior Wall)

ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)

RV: Sağ Ventrikül (Right Ventricle)

SAPT: Tekli Antiagregan Tedavi (Single Antiplatelet Therapy)

WBC: Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut Miyokard Enfarktüsü ile Başvuran ve Obstrüktif Olmayan Koroner Arter Saptanan Hastalarda Etyolojik Sınıflandırma 13
Tablo 2. MINOCA Şüphesi Olan Hastalarda Basamaklı Tanısal Değerlendirme Algoritması 20
Tablo 3. Çalışma Popülasyonunun Demografik ve Temel Klinik Özellikleri 32
Tablo 4. Demografik ve Klinik Özelliklerin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması 31
Tablo 5. Çalışma Kohortunun Genel Klinik Sonlanımları 33
Tablo 6. Klinik Sonlanımların Cinsiyete Göre Karşılaştırılması 35
Tablo 7. İlk Bir Yıllık Klinik Sonlanımların Değerlendirilmesi 36
Tablo 8. Tüm Kohortun Ekokardiyografik Bulguları 37
Tablo 9. Ekokardiyografik Parametrelerin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması 38
Tablo 10. Çalışma Popülasyonunun Tedavi Özellikleri 39
Tablo 11. Tedavi Özelliklerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması 40
Tablo 12. Tüm Kohortun Laboratuvar Bulguları 41
Tablo 13. Laboratuvar Parametrelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması 43
Tablo 14. Mortalite Gelişimini Öngören Değişkenlerin Cox Regresyon Analizi 45
Tablo 15. MACE Gelişimini Öngören Değişkenlerin Cox Regresyon Analizi 46
Tablo 16. MACE Gelişimini Öngörmede Yaş Parametresinin ROC Analizi 47
Tablo 17. Yaş Gruplarına Göre Genel Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması 49
Tablo 18. Sigara Kullanımına Göre Genel Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması ... 50
Tablo 19. Yaş Gruplarına Göre MACE'siz Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması ... 51
Tablo 20. Sigara Kullanımına Göre MACE'siz Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması 53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. MACE Gelişimini Öngörmede Yaş Parametresine Ait ROC Eğrisi 48
Şekil 2. Yaş Gruplarına Göre Genel Sağkalım Kaplan-Meier Eğrisi..... 49
Şekil 3. Sigara Kullanımına Göre Genel Sağkalım Kaplan-Meier Eğrisi..... 50
Şekil 4. Yaş Gruplarına Göre MACE'siz Sağkalım Kaplan-Meier Eğrisi..... 52
Şekil 5. Sigara Kullanımına Göre MACE'siz Sağkalım Kaplan-Meier Eğrisi 53
Şekil 6. Cinsiyete göre MACE'siz sağkalım (Kaplan-Meier) eğrileri…….55

ÖZET

MINOCA Hastalarının Klinik Özellikleri Ve Cinsiyete Özgü Uzun Dönem MACE Oranlarının Karşılaştırılması

Amaç: 2015-2025 yılları arasında Tıkayıcı Olmayan Koroner Arter Hastalığı ile İlişkili Miyokard Enfarktüsü (MINOCA) tanısı alan 370 hastanın uzun dönem klinik sonlanımlarını ve cinsiyetler arası prognostik farklılıkları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif, tek merkezli bu kohort çalışmasına; koroner anjiyografide obstrüktif darlık saptanmayarak MINOCA tanısı alan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ≥%50 olan 190 erkek, 180 kadın hasta dahil edilmiştir. Birincil sonlanım noktası İstenmeyen Majör Kardiyovasküler Olay (MACE) gelişimidir. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier ve çok değişkenli Cox regresyon modelleriyle yapılmıştır.

Bulgular: Medyan 36 aylık takipte kümülatif MACE insidansı %17,8 bulunmuştur. Kadın hastalar daha ileri yaşta olup, diyabetes mellitus (%30,6'ya %20,0) ve hipertansiyon (%57,8'e %43,7) görülme sıklığı erkeklerden anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Buna karşın erkeklerde aktif sigara kullanımı daha fazlaydı (%45,3'e %28,3; $p=0,001$). Cinsiyetler arası uzun dönem MACE insidansında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,398$). Çok değişkenli analizde, ileri yaş (HR: 1,056; $p<0,001$) ve aktif sigara kullanımı (HR: 4,196; $p<0,001$) MACE için en güçlü bağımsız öngördürücüler olarak bulunmuştur. Sağkalım analizlerinde, ileri yaşlarda MACE gelişiminin arttığı ve olaysız sağkalım süresini anlamlı olarak kısaldığı görülmüştür.

Sonuç: MINOCA, uzun dönemde MACE sıklığını arttıran, dikkate alınması gereken bir sendromdur. Kadınların yüksek metabolik risk yükü, erkeklerin yoğun sigara kullanımıyla dengelenerek cinsiyetler arası bağımsız bir risk eşitliği

yaratmaktadır. Hastaların yönetiminde, ileri yaş faktörü ve aktif sigara kullanımı merkeze alınarak bireyselleştirilmiş sekonder koruma stratejileri benimsenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet Faktörleri, MINOCA, Miyokard Enfarktüsü, Prognoz, Sağkalım Analizi.

ABSTRACT

Clinical Characteristics and Sex-Specific Differences in Long-Term MACE Rates Among MINOCA Patients

Aim: To evaluate the long-term clinical outcomes and prognostic differences between sexes in 370 patients diagnosed with Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA) between 2015 and 2025.

Materials and Methods: This retrospective, single-center cohort study included 190 male and 180 female patients diagnosed with MINOCA, defined by the absence of obstructive lesions on coronary angiography, and having a left ventricular ejection fraction (LVEF) ≥50%. The primary endpoint was the occurrence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE). Survival analyses were performed using Kaplan-Meier and multivariate Cox regression models.

Results: During a median follow-up of 36 months, the cumulative incidence of MACE was 17.8%. Female patients were older and had a significantly higher prevalence of diabetes mellitus (30.6% vs. 20.0%) and hypertension (57.8% vs. 43.7%) compared to males ($p<0.05$). Conversely, active smoking was more common among males (45.3% vs. 28.3%; $p=0.001$). There was no statistically significant difference in the incidence of long-term MACE between sexes ($p=0.398$). In the multivariate analysis, advanced age (HR: 1.056; $p<0.001$) and active smoking (HR: 4.196; $p<0.001$) were found to be the strongest independent predictors of MACE. Survival analyses revealed that MACE development increased at advanced ages, significantly shortening the event-free survival time.

Conclusion: MINOCA is a syndrome that increases the frequency of long-term MACE and warrants serious consideration. The high metabolic risk burden in women is counterbalanced by heavy smoking in men, creating an independent risk parity

between sexes. In patient management, individualized secondary prevention strategies should be adopted, focusing primarily on advanced age and active smoking.

Keywords: MINOCA, Myocardial Infarction, Prognosis, Sex Factors, Survival Analysis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler sistem patolojileri; farmakoterapi ve girişimsel kardiyolojideki devrim niteliğindeki ilerlemelere rağmen, günümüzde halen küresel mortalite ve morbidite istatistiklerindeki birincil konumunu korumaktadır (1,2). Bu geniş hastalık spektrumunun merkezinde yer alan aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) ve onun en dramatik klinik yansıması olan akut koroner sendromlar (AKS), modern tıbbın en kritik araştırma alanlarından biridir (3-5).

Akut miyokard enfarktüsü (MI) kavramı; Dördüncü Evrensel Miyokard Enfarktüsü Tanımı kılavuzunda da çerçevelendiği üzere, geleneksel olarak epikardiyal koroner damarlardaki aterosklerotik plağın rüptürü veya erozyonu zemininde gelişen lüminal trombotik süreçler (Tip 1 MI) ile özdeşleştirilmiştir (6,7). On yıllardır uygulanan tüm tanısal algoritmalar ve reperfüzyon stratejileri, büyük oranda bu aterotrombotik paradigma üzerine inşa edilmiştir (8).

İskemik semptomlar ve biyobelirteç yükselmesi ile başvuran hastaların azımsanmayacak bir bölümünde (%1-14), koroner anjiyografide epikardiyal arterlerin tamamen patent olduğu veya obstrüktif düzeyde (stenoz <%50) bir darlık içermediği saptanmaktadır (9-11). Literatürde "Tıkayıcı Olmayan Koroner Arter Hastalığı ile İlişkili Miyokard Enfarktüsü" (MINOCA) olarak tanımlanan bu klinik tablo, geçmişte selim seyirli bir durum veya masum bir anjiyografik bulgu olarak değerlendirilerek klinik ilginin uzağında kalmıştır (12,13). İntrakoroner görüntüleme yöntemlerinin (OCT, IVUS), invaziv spazm provokasyon testlerinin ve miyokardiyal hasarın ayırıcı tanısında altın standart kabul edilen kardiyak manyetik rezonansın (KMR) rutinleşmesi, bu algıyı temelden yıkmıştır. Güncel kanıtlar, MINOCA'nın epikardiyal spazm, mikrovasküler disfonksiyon ve non-obstrüktif plak olayları gibi heterojen patofizyolojik mekanizmalara sahip kompleks bir iskemik sendrom olduğunu kanıtlamaktadır (14-18).

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) 2023 Akut Koroner Sendromlar Kılavuzu ve Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) güncel uzlaşı raporları, MINOCA'yı basit bir tanı yokluğundan ziyade, altta yatan etiyolojinin mutlak suretle aydınlatılmasını gerektiren dinamik bir süreç olarak sınıflamaktadır (8,12,19). Bu rehberler, anjiyografik olarak obstrüksiyon saptanmayan hastalarda ampirik ve körlemesine bir tedaviyi reddeder;

bunun yerine multimodalite görüntüleme eşliğinde Takotsubo kardiyomiyopatisi veya miyokardit gibi taklitçi durumların ekarte edilerek hedefe yönelik spesifik sekonder koruma adımlarının atılmasını şart koşar (20-22).

Demografik verilere bakıldığında, MINOCA popülasyonunun klasik obstrüktif MI hastalarına kıyasla karakteristik olarak daha genç bir yaş profiline sahip olduğu görülmektedir (23). Cinsiyet dağılımı konusunda ise literatürde son yıllarda sarsıcı bir paradigma değişimi yaşanmaktadır. Erken dönem kayıtlar MINOCA'yı yalnızca post-menopozal kadınlara özgü bir sendrom gibi yansıtsa da; 30.281 hastayı kapsayan 2024 tarihli meta-analiz verileri ve MINOCA-TR gibi ulusal geniş ölçekli kayıtlar, erkek hasta oranının yadsınamaz düzeylere ulaştığını net bir şekilde ortaya koymuştur (24-26). Dahası, uzun vadeli klinik çıktılar açısından cinsiyetler arası makasın sanıldığından çok daha dar olduğu, hatta istatistiksel bir risk eşitliğine doğru evrildiği anlaşılmaktadır (24,27,28). Bu risk dengelenmesinin ardındaki patofizyoloji oldukça çarpıcıdır. Kadınlarda östrojenin sağladığı geleneksel vazoprotektif avantajın ileri yaşla birlikte ortadan kalkması ve mikrovasküler disfonksiyonun klinik tabloya egemen olması; erkeklerde ise yoğun tütün maruziyetinin yarattığı agresif endotelyal hasar, uzun dönem kümülatif iskemik yükü her iki cinsiyette de benzer ve tehlikeli bir noktada buluşturmaktadır (24,28,29).

SWEDEHEART gibi büyük uluslararası kayıt çalışmalarının uzun dönemli projeksiyonları; erken evrede benign kabul edilen bu hastaların majör advers kardiyovasküler olay (MACE) riskinin zamanla obstrüktif koroner hastalarıyla benzer düzeylere ulaşabildiğini kanıtlamaktadır(30,31). Tam da bu nedenle, spesifik sekonder koruma stratejilerinin (özellikle statin ve uygun antiagregan tedavilerin) erken optimizasyonu ile eşlik eden bağımsız risk faktörlerinin sıkı yönetimi, MINOCA pratiğinin en kritik halkası haline gelmiştir (8,30).

Bu tez çalışmasının temel amacı; Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde 2015–2025 yılları arasındaki on yıllık geniş periyotta takip edilen 370 MINOCA hastasının verilerini retrospektif olarak incelemektir. Kohortumuzun bazal klinik karakteristikleri detaylandırılacak, etiyolojik risk profilleri analiz edilecek ve bilhassa cinsiyet farklılıkları ile cinsiyete özgü klinik risk yükünün (yaş, komorbidite ve tütün maruziyeti profilleri) ilk 1 yıllık ve uzun dönem kümülatif MACE insidansı üzerindeki etkisi gerçek dünya verileri ışığında irdelenecektir.

Böylelikle, MINOCA yönetiminde bireysel risk stratifikasyonunun önemi vurgulanarak hem ulusal literatüre güçlü ve yerel bir kanıt havuzu kazandırılması hem de uluslararası arenadaki Cinsiyet Paradoksu ve takip sürecindeki güvenlik tartışmalarına özgün bir katkı sunulması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi ve Fizyoloji

Miyokardın kesintisiz, ritmik ve yüksek düzeydeki metabolik talebini karşılayan koroner vasküler yatak, vücuttaki diğer dolaşım sistemlerinden ayrışan eşsiz anatomik ve fizyolojik dinamiklere sahiptir. Kalp, toplam vücut ağırlığının yalnızca %0,5'ini oluşturmasına karşın, istirahat halindeki total kardiyak debinin yaklaşık %5'ini tek başına tüketir. Bu oran, fiziksel egzersiz veya akut stres durumlarında miyokardiyal oksijen tüketiminin artışına paralel olarak fizyolojik bir adaptasyonla 4-5 katına kadar çıkabilmektedir (3,19).

2.1.1. Koroner Arter Anatomisi ve Seyir Varyasyonları

Koroner arterler, aort kökünden, aort kapağının hemen üzerinde yer alan Valsalva sinüslerinden (sinus aortae) köken alırlar. Normal anatomik varyasyonda iki ana ostium izlenir: Sağ koroner ostium (anterior sinüsten) ve sol koroner ostium (sol posterior sinüsten) (32).

Sol Ana Koroner Arter (LMCA): Sol posterior Valsalva sinüsünden ayrılır. Ortalama 2-4 mm çapında ve 10-25 mm uzunluğunda bir segment olup, bazı anatomik varyasyonlarda ostiumdan hemen sonra erken bifürkasyon gösterebilir. Pulmoner arter gövdesinin arkasından sola doğru seyrederek sol ventrikül miyokard kitlesinin %70-80'ini besler. Bu kritik sulama alanı nedeniyle, LMCA proksimal obstrüksiyonları geniş bir miyokard alanını riske atarak ani kardiyak ölüm veya ağır kardiyojenik şok ile sonlanma potansiyeli taşır. Kısa bir seyirden sonra iki majör dala ayrılır (3,32):

Sol Ön İnen Arter (LAD): Anterior interventriküler oluk (sulkus) boyunca kalbin apeksine doğru seyreder. Sol ventrikül ön duvarının ve apeksin perfüzyonundan sorumludur. LAD, anatomik trasesi boyunca iki ana yan dal sistemini verir:

1.Septal Dallar: İnterventriküler septuma dik açıyla penetre olarak septumun anterior üçte ikilik kısmını ve His demeti ile dal bloklarını içeren iletim sistemini besler. Bu dalların oklüzyonu, iskemik ileti defektlerine zemin hazırlar.

2.Diyagonal Dallar: Sol ventrikül serbest ön duvarına dağılan, sayıları anatomik olarak değişkenlik gösteren dallardır.

Sirkumfleks Arter (Cx): Sol ana koroner arterden geniş bir açıyla ayrılarak sol atriyoventriküler sulkusta ilerler. Sol atriyum ile sol ventrikülün lateral ve posterior duvarlarını besler. Ana yan dalları olan "Obtus Marjinal" (OM) dallar, kalbin sol kenarını (margo obtusus) takip eder.

Sağ Koroner Arter (RCA): Sağ anterior Valsalva sinüsünden doğarak sağ atriyoventriküler olukta kalbin inferior yüzüne ulaşır. Karakteristik "C" harfi şeklindeki seyri boyunca şu kritik dalları verir (3,32):

1.Konus Dalı*:* Pulmoner çıkış yolunu (conus arteriosus) besler. Olguların yarısına yakınında aorttan ayrı bir ostiumla çıkabilir.

2.Sinüs Düğümü Arteri: Vakaların %60'ında RCA proksimalinden, %40'ında ise Cx'ten köken alır.

3.Sağ Ventriküler Dallar: Sağ ventrikül serbest duvarını perfüze eder; akut oklüzyonları hipotansiyon ve bradikardi kliniği ile seyreden izole sağ ventrikül enfarktüsüne yol açar.

4.Posterior İnen Arter (PDA): İnterventriküler septumun arka üçte birlik kısmını ve inferior duvarı besler. PDA'nın köken aldığı arter "dominant" sistem olarak kabul edilir. Popülasyonun yaklaşık %80-85'inde sağ dominans (RCA kökenli), %10'unda sol dominans (Cx kökenli), geri kalan grupta ise kodominans izlenir (19).

Koroner Anomaliler ve Miyokardiyal Köprüleme:

Koroner arterlerin köken ve seyir anomalileri popülasyonda %1-2 oranında saptanan heterojen bir gruptur. Özellikle sol ana koroner arterin sağ sinüsten çıkıp aort ile pulmoner arter arasından geçtiği "interarteriyel seyir" gibi malign varyasyonlar, eforla tetiklenen iskeminin majör nedenlerindendir (3,4). Bunun yanı sıra, epikardiyal bir damar segmentinin miyokardiyal bantlar içinde seyrederek sistolik kompresyona maruz kaldığı "Miyokardiyal Köprüleme" (Myocardial Bridging), epikardiyal ateroskleroz olmaksızın miyokardiyal hasarı tetikleyebilen mekanik bir fenomendir. Bu anatomik varyasyonlar, MINOCA ön tanısıyla değerlendirilen, anjiyografik obstrüksiyonu olmayan ancak eforla indüklenen troponin yüksekliği saptanan hastaların ayırıcı tanısında mutlak suretle ekarte edilmelidir (12,13).

2.1.2. Koroner Venöz Sistem ve Drenaj

Miyokardiyal perfüzyonu tamamlayan deoksijenize kanın drenajı üç ana sistem üzerinden gerçekleşir (32):

1. **Koroner Sinüs:** Miyokardiyal venöz kanın %75'ini sağ atriyuma (Eustachian kapağı komşuluğuna) taşıyan ana kolektördür. Büyük, orta ve küçük kardiyak venler bu yapıya drene olur.

2. **Anterior Kardiyak Venler:** Sağ ventrikül ön yüzünden toplanan kanı, koroner sinüse uğramadan doğrudan sağ atriyuma boşaltırlar.

3. **Thebesian Venler**: Miyokardın içinden doğrudan kalp boşluklarına açılan minör venöz yapılardır. Sol kalbe açılan dalları, fizyolojik şanta (%1-2) neden olarak arteriyel kanda minimal bir desatürasyon yaratır.

2.1.3. Koroner Damar Duvarı Histolojisi ve MINOCA İlişkisi

Koroner arterlerin üç katmanlı histolojik yapısı, MINOCA sendromunu oluşturan heterojen etiyolojilerin (vazospazm, SCAD, erozyon) anlaşılmasında kilit rol oynar(3):

Tunika İntima: Tek katlı endotel tabakası ve subendotelyal bağ dokusundan oluşur. Endotel, yalnızca pasif bir lüminal örtü değil; Nitrik Oksit (NO), Endotelin-1 ve prostasiklin salınımıyla vasküler tonusu ve trombosit agregasyonunu yöneten aktif bir parakrin organdır (3). Klasik aterosklerozun yanı sıra, MINOCA popülasyonunda sık izlenen koroner mikrovasküler disfonksiyonun (CMD) kökeninde bu tabakanın fonksiyonel bütünlüğünün bozulması yatar (14,33).

Tunika Media: Vasküler düz kas hücrelerinden zengin olup damarın vazomotor kapasitesini belirler. Epikardiyal vazospastik anjinada (Prinzmetal) veya mikrovasküler spazmda temel patoloji, bu katmandaki düz kasların otonomik veya kimyasal uyaranlara karşı gösterdiği hiperreaktivitedir (22,34).

Tunika Adventisya: Damarı çevreleyen, kollajen ağından ve vaza vazorumdan (vasa vasorum) zengin dış tabakadır. Özellikle genç ve orta yaşlı kadın hastalarda MINOCA'nın majör nedenlerinden biri olan Spontan Koroner Arter Diseksiyonunda (SCAD), primer yırtık veya vaza vazorum kanaması sonucu oluşan intramural hematom, media ile adventisya arasına yerleşerek lümeni dışarıdan daraltır (35–37).

2.1.4. Koroner İnnervasyon ve Fonksiyonel Testler

Koroner vasküler yatak, zengin bir otonomik sinir ağıyla donatılmıştır. Sempatik uyarı, epikardiyal damarlardaki alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden vazokonstriksiyonu tetiklerken, mikrodolaşımdaki beta-2 reseptörler üzerinden vazodilatasyon sağlar. Parasempatik (vagal) uyarı ise asetilkolin salınımı üzerinden etki gösterir. Sağlıklı bir endotelde asetilkolin, NO sentezini uyararak güçlü bir vazodilatasyon yaratır. Ancak endotel disfonksiyonu varlığında bu koruyucu kalkan ortadan kalkar ve asetilkolin, tunika mediadaki muskarinik reseptörleri doğrudan uyararak şiddetli bir vazospazmı (paradoksal vazokonstriksiyon) indükler(16). Kateter laboratuvarında MINOCA etiyolojisini aydınlatmak için kullanılan intrakoroner asetilkolin provokasyon testlerinin temel fizyolojik dayanağı budur. Son dönemde *Rinaldi ve ark.* tarafından yapılan çalışmalar, bu spazmotik hiperreaktivitenin ve prognostik yansımalarının kadın ve erkek MINOCA hastalarında farklı klinik paternler sergilediğini ortaya koymuştur (38).

2.1.5. Koroner Kan Akımının Düzenlenmesi ve Otoregülasyon

Koroner dolaşım, sistemik perfüzyon basıncındaki dalgalanmalara (60-140 mmHg) rağmen miyokardiyal kan akımını sabit tutabilme yeteneğine (otoregülasyon) sahiptir. Bu kusursuz denge üç ana mekanizma ile sağlanır (3,19):

1.Metabolik Düzenleme: Miyokardiyal oksijen tüketimi arttığında, bir ATP yıkım ürünü olan "adenozin" hücre dışına salınır. Güçlü bir parakrin vazodilatör olan adenozin, direnç arteriyollerini genişleterek akımı artırır. MINOCA'nın alt grubu olan mikrovasküler iskemide bu metabolik genişleme yanıtı genellikle küntleşmiştir (39).

2.Endotel Bağımlı Düzenleme: Artan kan akımının damar duvarında yarattığı mekanik kayma gerilimi (shear stress), endotel hücrelerinden anında NO salınımını tetikler. Endotel hasarı varlığında ise NO üretimi çöker ve vazokonstriktör Endotelin-1 hakimiyeti başlar.

3.Nöronal Düzenleme: Otonomik sinir sisteminin anlık streslere verdiği yanıttır. Bu üçlü mekanizmanın herhangi bir basamağındaki bozulma, epikardiyal tıkanıklık (aterom plağı) olmasa dahi, klinik olarak miyokardiyal iskemi ve enfarktüs ile sonuçlanabilmektedir (4,40).

2.2. Akut Koroner Sendromlar (AKS)

Akut koroner sendromlar (AKS); miyokardiyal kan akımının aniden azalması veya tamamen kesilmesi sonucu gelişen, hücresel düzeydeki iskeminin klinik arenadaki en dramatik yansımasıdır ve acil müdahale gerektiren geniş bir hastalık spektrumunu ifade eder(3,8). Bu sendromun patofizyolojik temelinde geleneksel olarak epikardiyal aterosklerotik plağın instabilitesi (rüptür veya erozyon) ve bunu izleyen lüminal trombotik oklüzyon yer alsa da; günümüzde koroner vazospazm, spontan koroner arter diseksiyonu (SCAD) veya mikrovasküler disfonksiyon gibi obstrüktif olmayan mekanizmaların da birebir aynı AKS kliniği ve biyobelirteç kinetiği ile prezente olabildiği kesin olarak kanıtlanmıştır (7,12).

2.2.1. Patofizyolojik Sınıflandırma ve Klinik Tablolar

Aterosklerotik veya non-aterosklerotik kökenli tüm AKS tabloları, elektrokardiyografik (EKG) bulgular ve kardiyak biyobelirteçlerin (kardiyak troponin - cTn) durumuna göre üç ana klinik kategoriye ayrılır (8):

Kararsız Anjina (Unstable Angina - UA)

İstirahat halinde ortaya çıkan, yeni başlayan (de novo) şiddetli anjina veya mevcut stabil anjinanın karakterinde, süresinde ve sıklığında belirgin kötüleşme (crescendo anjina) ile karakterizedir. EKG'de geçici iskemik değişiklikler izlenebilse de, biyokimyasal olarak miyokardiyal nekrozun kanıtı olan kardiyak troponin (cTn) yüksekliği saptanmaz (3,8).

ST Segment Yükselmesiz Miyokard Enfarktüsü (NSTEMI)

Akut iskemik semptomlara, miyokard nekrozunu yansıtan kardiyak troponin değerlerinde referans üst sınırın (99. persentil) üzerinde dinamik bir yükselme veya düşüşün eşlik ettiği tablodur. EKG'de ST segment depresyonu veya T dalgası inversiyonu görülebilir ancak kalıcı ve yaygın ST elevasyonu izlenmez. Geleneksel patofizyolojide damar lümeni genellikle tamamen tıkalı değildir; süreç trombosit ağırlıklı beyaz trombüs ve distal embolizasyonlar üzerinden işler (6,8). AHA güncel uzlaşı raporlarına ve MINOCA-TR gibi devasa ulusal kayıtlara göre, MINOCA formundaki iskemik olayların büyük çoğunluğu (%70-80) acil servise klinik olarak NSTEMI tablosunda başvurmaktadır (8,12,26).

ST Segment Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü (STEMI)

İskemik semptomlarla başvuran hastanın yüzeyel EKG'sinde, en az iki komşu derivasyonda yeni gelişen ve kalıcı ST segment elevasyonunun varlığıdır. Karakteristik olarak majör bir epikardiyal koroner arterin, fibrin ve eritrositten zengin "kırmızı trombüs" ile tam ve akut oklüzyonu sonucu gelişen transmural iskemiyi işaret eder. Miyokardın kurtarılabilmesi için primer perkütan koroner girişim (PKG) veya fibrinolitik tedavi ile acil reperfüzyon stratejilerinin uygulanması zorunludur (4,8).

2.2.2. Miyokard Enfarktüsünün Dördüncü Evrensel Tanımı

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC), Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Dünya Kalp Federasyonu (WHF) ortak konsensüsü ile 2018 yılında güncellenen "Dördüncü Evrensel MI Tanımı", miyokard enfarktüsünü salt anjiyografik bir tıkanıklıktan ziyade, hücresel hasarın patofizyolojik tetikleyicilerine göre 5 ana tipe ayırarak kardiyoloji pratiğinde yeni bir dönem başlatmıştır (6):

Tip 1 MI (Spontan Aterotrombotik MI): Aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, fissürü veya endotelyal erozyonu zemininde gelişen intralüminal trombotik formasyonun neden olduğu miyokardiyal iskemik nekrozdur. Önemli bir nokta olarak; optik koherens tomografi (OCT) çalışmalarında gösterildiği üzere, plak rüptürü veya erozyonu damar lümeninde >%50 obstrüksiyon yaratmayacak düzeyde (non-obstrüktif) gerçekleşmiş ve ufalanan trombüs distal mikrodolaşımı tıkamışsa, bu durum literatürde Tip 1 MI mekanizmasıyla gelişmiş bir MINOCA olgusu olarak sınıflandırılır (9,12).

Tip 2 MI (İskemik Dengesizlik): Akut aterotrombotik plak instabilitesi olmaksızın; miyokardın oksijen talebi ile koroner oksijen sunumu arasındaki akut dengesizliğe (supply-demand mismatch) bağlı gelişen enfarktüstür. Epikardiyal koroner arter spazmı, koroner endotelyal/mikrovasküler disfonksiyon, koroner emboli, spontan koroner arter diseksiyonu (SCAD), şiddetli anemi veya uzamış taşiaritmiler bu klasifikasyonun temel nedenleridir. Kılavuzlar, obstrüktif KAH bulunmayan MINOCA hastalarının en geniş alt grubunun, temel patofizyoloji itibariyle Tip 2 MI mekanizmaları üzerinden hasar gördüğünü altını çizerek belirtmektedir (6,13).

Tip 3 MI: Biyobelirteç analizi için kan örneği alınamadan veya biyobelirteçler henüz saptanabilir kan düzeylerine ulaşamadan, miyokard iskemisi semptomları ve yeni iskemik EKG değişiklikleri ile gerçekleşen ani kardiyak ölüm tablosudur.

Tip 4 MI (PKG ile İlişkili MI):

Tip 4a MI: Perkütan koroner girişim (PKG) sırasında veya işlemden sonraki ilk 48 saat içinde gelişen enfarktüstür. Bazal troponin değerleri normal olan hastalarda, işlem sonrası cTn değerlerinin 99. persentil üst sınırının 5 katından fazla (>5x URL) yükselmesi ve bu yüksekliğe yeni iskemik EKG değişiklikleri, yeni Q dalgaları veya anjiyografik majör komplikasyonların (akım kaybı, diseksiyon, yan dal oklüzyonu) eşlik etmesi tanı için şarttır.

Tip 4b MI: Koroner anjiyografi veya otopsi ile kesin olarak dökümante edilmiş stent trombozuna bağlı gelişen MI'dır.

Tip 4c MI: Anjiyografik olarak stentli segmentte >%50 restenoz saptanan ve enfarktüsü açıklayacak başka bir suçlu plak/lezyonun bulunmadığı durumlarda gelişen MI'dır.

Tip 5 MI (KABG ile İlişkili MI): Koroner Arter Baypas Greftleme (KABG) cerrahisiyle doğrudan ilişkili iskemik hasardır. Kardiyak biyobelirteçlerin 99. persentil üst sınırının 10 katından fazla (>10x URL) yükselmesiyle birlikte yeni patolojik Q dalgaları, anjiyografik greft oklüzyonu veya yeni duvar hareket kusurunun saptanmasıyla tanı konur (6).

2.3. Tıkayıcı Olmayan Koroner Arter Hastalığı İle İlişkili MI (MINOCA)

2.3.1. Tanım, Tarihçe ve Terminolojik Evrim

Kardiyoloji pratiğinde on yıllar boyunca, akut iskemik semptomlar ve biyobelirteç yüksekliği ile başvuran ancak invaziv koroner anjiyografisinde obstrüktif lezyon saptanmayan hastalar, literatürde ciddi bir terminolojik karmaşaya konu olmuştur. Başlangıçta efor anjinası ve normal anjiyogramla karakterize "Sendrom X" kavramı ortaya atılmış, daha sonraları bu akut tablolar için "MINCA" (Myocardial Infarction with Normal Coronary Arteries) terimi kullanılmıştır.

Ancak zamanla intravasküler görüntüleme modalitelerinin (IVUS, OCT) gelişmesiyle, bu hastaların önemli bir kısmında aslında lüminal darlığı %50'nin altında kalan, anjiyografik olarak hafif görünse de rüptüre veya erode olmuş instabil aterosklerotik plakların varlığı gösterilmiştir (15,17). Bu nedenle, "Normal Koroner

Arterler" ifadesinin patofizyolojik gerçeği yansıtmadığı ve %50'nin altındaki kritik lezyonları göz ardı ederek hekimi yanıltabildiği anlaşılmıştır. Bu terminolojik açmaz, öncelikle Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Çalışma Grubu'nun 2017 tarihli pozisyon bildirisi(9) ve hemen ardından Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) 2019 tarihli kapsamlı bilimsel uzlaşı raporu(12) ile aşılarak, tablo resmen "MINOCA" (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries) olarak adlandırılmıştır. Güncel tıp literatürü MINOCA'yı anjiyografik bir bitiş noktası veya selim bir bulgu değil, altta yatan iskemik mekanizmanın mutlak suretle aydınlatılmasını gerektiren dinamik bir süreç olarak kabul etmektedir (12,13).

2.3.2. Güncel Tanı Kriterleri ve Kılavuz Yaklaşımı

ESC 2023 Akut Koroner Sendrom Kılavuzu (8) ve AHA 2019 MINOCA Uzlaşı Raporu (12) ışığında, iskemik bir tablonun başlangıçta MINOCA ön tanısı alabilmesi için aşağıdaki üç evrensel kriterin eş zamanlı olarak karşılanması zorunludur:

1. Akut Miyokard Enfarktüsü (AMI) Tanısı: "Dördüncü Evrensel MI Tanımı" (6) kriterlerine tam uyum. Kardiyak troponin (cTn) değerlerinde 99. persentil üst sınırın üzerinde dinamik bir yükselme veya düşüş izlenmeli ve buna; akut iskemik semptomlar, yeni iskemik EKG değişiklikleri, yeni patolojik Q dalgaları veya görüntüleme yöntemleriyle saptanan yeni canlı miyokard kaybı/bölgesel duvar hareket kusuru eşlik etmelidir.

2. Obstrüktif Olmayan Koroner Arterler: İnvaziv koroner anjiyografide, enfarktüs alanını besleme potansiyeli olan hiçbir majör epikardiyal koroner arterde %50 veya daha fazla lüminal darlık saptanmamasıdır. Bu kriter patofizyolojik olarak iki anjiyografik alt gruba ayrılır:

Normal Anjiyogram: Anjiyografik olarak lüminal düzensizlik veya aterom plağı izlenmeyen (%0 darlık) tamamen pürüzsüz epikardiyal damarlar.

Hafif/Orta Dereceli Ateroskleroz: Lüminal düzensizliklerin izlendiği, ancak darlık derecesinin obstrüktif sınıra ulaşmadığı (%1 ile %49 arası) lezyonlar. Her iki anjiyografik patern de obstrüktif sınırın altında kaldığı için MINOCA şemsiyesi altında değerlendirilir(9,12).

3. Spesifik Bir Alternatif Tanının (Klinik Dışlama) Bulunmaması: Hastanın akut başvuru tablosunu, miyokardiyal hasarını veya troponin yüksekliğini açıklayabilecek iskemik dışı spesifik ve aşikâr bir nedenin (örn: ağır sepsis, masif pulmoner emboli, ağır pnömoni veya künt göğüs travması) bulunmaması şarttır. Ayrıca miyokardit ve Takotsubo Sendromu gibi primer iskemik kökenli olmayan patolojiler de altın standart görüntülemelerle ekarte edilmelidir, zira bu tablolar gerçek MINOCA vakası değil, MINOCA taklitçileri olarak sınıflandırılır (8,12).

2.3.3. Epidemiyoloji

MINOCA, çağdaş kardiyovasküler kayıtlara ve sistematik derlemelere göre, tüm akut miyokard enfarktüsü başvurularının yaklaşık %6 ila %8'ini (çalışma popülasyonunun özelliklerine göre %1-14 aralığında) oluşturmaktadır (11,12).

Hastalığın demografik ve cinsiyet dağılımı, literatürde uzun süre tartışma konusu olmuş ve son yıllarda ciddi bir paradigma değişimine uğramıştır. Klasik bilgiler ve erken dönem retrospektif kayıtlar, MINOCA'yı ezici bir çoğunlukla post-menopozal kadınlara özgü bir kadın hastalığı olarak etiketlemiştir (11,23). Ancak son yıllarda yayımlanan meta-analizler ve çok merkezli kayıt çalışmaları, cinsiyet dağılımının bölgesel, sosyokültürel ve etnik faktörlere göre değişkenlik gösterdiğini göstermiştir. (24,25).

Örneğin, VIRGO gibi Batı toplumlarını yansıtan majör kohortlarda kadın hakimiyeti belirginliğini korurken; yoğun tütün kullanımının erkek popülasyonda çok daha yaygın olduğu Asya, Orta Doğu ve Türkiye kohortlarında erkek hasta oranının arttığı ve cinsiyet dağılımının geleneksel MI anjiyogramlarına kıyasla çok daha dengeli bir seyir izlediği rapor edilmektedir (24,26).

Dolayısıyla güncel klinik yaklaşımda MINOCA, yalnızca spesifik bir cinsiyetin sendromu olarak minörize edilmemelidir. Özellikle vazospazm, madde kötüye kullanımı veya endotelyal plak erozyonu zemininde genç ve orta yaşlı erkek hastalarda da majör bir akut koroner sendrom nedeni olduğu gerçeği göz ardı edilmemelidir (28,41). Etnik köken bazlı geniş analizlerde ise, Siyahi ve Hispanik ırka mensup bireylerde MINOCA insidansının ve ilişkili mikrovasküler disfonksiyon prevalansının Kafkas ırkına kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu net biçimde ortaya konmuştur (12,24).

2.4. Etiyopatogenez ve Patofizyolojik Mekanizmalar

MINOCA, tek bir hastalık süreci değil; heterojen patofizyolojik mekanizmaların ortak bir klinik fenotip (obstrüktif olmayan anjiyogram zemininde miyokard enfarktüsü) ile tezahür ettiği kompleks bir sendromdur. Güncel uluslararası kılavuzlarda detaylandırıldığı üzere; epikardiyal koroner arterlerdeki makroskobik açıklığa rağmen miyokardiyal hasara yol açan bu mekanizmalar, temelde epikardiyal ve mikrovasküler disfonksiyonlar çerçevesinde şekillenir (8,12).

Ancak klinik pratikte hekimin önündeki en kritik ve zorlu adım, MINOCA ön tanısıyla değerlendirilen hastanın troponin yüksekliğini açıklayabilecek "iskemik kökenli olmayan" ayırıcı tanıların mutlak suretle ekarte edilmesidir. Bu ayırıcı tanı karmaşasını gidermek amacıyla ESC 2023 Akut Koroner Sendrom Kılavuzu, MINOCA şüphesi olan hastalardaki tüm olası etiyolojileri; epikardiyal/mikrovasküler iskemiyi yansıtan "Gerçek Koroner Nedenler", miyokardit veya Takotsubo gibi "Kardiyak Ancak Koroner Olmayan Nedenler (Taklitçiler)" ve sepsis, pulmoner emboli gibi "Kardiyak Olmayan Nedenler" olmak üzere üç ana başlık altında sistematize etmiştir (8). Obstrüktif koroner lezyonu bulunmayan bir AMI hastasında, tanısal algoritmaya ve spesifik tedavi seçimine rehberlik eden bu güncel etiyolojik sınıflandırma Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Akut Miyokard Enfarktüsü ile Başvuran ve Obstrüktif Olmayan Koroner Arter Saptanan Hastalarda Etyolojik Sınıflandırma(8)

Kategori	Spesifik Nedenler ve Mekanizmalar
1. Koroner Nedenler (Gerçek MINOCA)	• **Plak Bozulması:** Plak rüptürü, ülserasyonu veya erozyonu • **Koroner Spazm:** Epikardiyal vazospazm (Prinzmetal) veya mikrovasküler spazm • **Mikrovasküler Disfonksiyon:** Koroner akım rezervinde azalma, endotel disfonksiyonu

Kategori	Spesifik Nedenler ve Mekanizmalar
	• **Koroner Tromboembolizm:** Atriyal fibrilasyon, kapak hastalıkları veya paradoksal emboli kaynaklı • **Spontan Koroner Arter Diseksiyonu (SCAD):** İntimal yırtık veya intramural hematom • **Miyokardiyal Köprüleşme (Bridging):** Ciddi sistolik bası yapan tünel segmentler
2. Kardiyak Ancak Koroner Olmayan Nedenler (MINOCA Taklitçileri)	• **Miyokardit:** Viral veya otoimmün kökenli miyokard enflamasyonu • **Takotsubo Sendromu:** Apikal balonlaşma sendromu (Stres kardiyomiyopatisi) • **Kardiyomiyopatiler:** Hipertrofik veya Dilate KMP alevlenmeleri • **Kardiyak Travma:** Kontüzyon veya ablasyon sonrası hasar • **Kardiyotoksinler:** Kemoterapötik ajanlar veya madde kullanımı
3. Kardiyak Olmayan Nedenler (Sistemik)	• **Pulmoner Emboli:** Sağ ventrikül gerilmesine bağlı troponin sızıntısı • **Sepsis ve Kritik Hastalıklar:** Oksijen sunum/tüketim dengesizliği (Tip 2 MI benzeri) • **Akut Böbrek Yetmezliği:** Troponin atılımının azalması ve üremik toksisite • **İnme (Stroke):** Nörojenik stun myokard ve katekolamin deşarjı • **Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS):** Ciddi hipoksi

2.4.1. Epikardiyal Nedenler

A. Aterosklerotik Plak Bozulumu (Rüptür veya Erozyon): Konvansiyonel koroner anjiyografi, damar duvarının histolojik yapısından ziyade damar lümeninin silüetini gösteren iki boyutlu bir "lümenogram" yöntemidir. Bu nedenle, anjiyografide "normal" veya "hafif darlıklı" (<%50) olarak raporlanan epikardiyal segmentler, aslında instabil aterosklerotik süreçten tamamen muaf olmayabilir. İntravasküler ultrason (IVUS) ve optik koherens tomografi (OCT) gibi yüksek çözünürlüklü intrakoroner görüntüleme yöntemleriyle yapılan çağdaş çalışmalar, MINOCA klinik fenotipiyle başvuran hastaların yaklaşık %30-40'ında lümeni tam tıkamayan ancak miyokardiyal nekroza yol açan bir plak bütünlüğü bozulması olduğunu kanıtlamıştır (15,17).

Plak Rüptürü: Aterosklerozun en klasik ve ölümcül komplikasyonudur. İnce fibröz sahip, nekrotik lipid koru geniş hassas plakların yırtılması sonucu subendotelyal prokoagülan matrisin kanla teması ve lüminal trombüs formasyonu gerçekleşir. Klasik MI'da trombüs damarı tam tıkarken (STEMI), MINOCA fizyolojisinde bu süreç; oluşan trombüsün lümeni tam obstrükte etmeden endojen fibrinolizik sistemle kendiliğinden erimesi (spontan lizis) veya ufalanarak distal mikrovasküler yatağa embolize olması şeklinde seyreder (11,15).

Plak Erozyonu: Güncel kardiyoloji literatüründe ve 2023 ESC kılavuzlarında, özellikle obstrüktif olmayan koroner arterlerle seyreden enfarktüslerde (MINOCA) giderek daha fazla öne çıkan anahtar bir mekanizmadır (8). Klasik plak rüptüründen farklı olarak, bu süreçte plağın fibröz kılıf bütünlüğü korunur; ancak yüzeyel endotel tabakasında lokal bir soyulma gerçekleşir. Patofizyolojik olarak; hyalüronik asit ve glikozaminoglikanlardan zengin bu erozyon zemini, trombositlerin hızla adhezyonuna yol açarak tipik olarak beyaz trombüs (trombosit ağırlıklı pıhtı) oluşumuna zemin hazırlar. Epidemiyolojik veriler, erozyonun klasik aterosklerotik risk faktörlerinden ziyade yoğun sigara kullanımı ile çok güçlü bir korelasyon gösterdiğini; bilhassa kadın hastalarda, genç popülasyonda ve lipid yükü düşük (daha stabil görünümlü) plaklara sahip bireylerde iskeminin temel sorumlusu olduğunu ortaya koymaktadır (11,13).

Kalsifiye Nodül: Damar lümenine doğru çıkıntı yapan ve endoteli mekanik olarak hasara uğratan kalsifiye yapıların trombozu tetiklemesidir. Nispeten daha nadir görülmekle birlikte, yüksek çözünürlüklü OCT ile ayırt edilebilir (17).

B. Epikardiyal Koroner Arter Spazmı (Vazospastik Anjina): Koroner arter spazmı, epikardiyal bir arter segmentinde vasküler düz kas hücrelerinin hiperreaktivitesine bağlı olarak gelişen, geçici ve şiddetli vazokonstriksiyondur. Bu durum, damar lümeninde fokal veya diffüz olarak tam veya tama yakın tıkanıklığa yol açarak transmural iskemiyi ve ST elevasyonunu tetikleyebilir; ancak vazospazm çözüldüğünde (spontan olarak veya nitrat/kalsiyum kanal blokeri uygulaması sonrası) anjiyografi tamamen normal izlenebilir. Spazmın temel patofizyolojisinde endotelyal nitrik oksit (NO) sentez bozukluğu (endotel disfonksiyonu), otonomik sinir sistemi dengesizliği ve lokal oksidatif stres rol oynar. Moleküler düzeyde, vasküler düz kas hücrelerinde Rho-kinaz enzim aktivitesinin artışı, miyozin hafif zincir fosfatazını inhibe ederek kalsiyum duyarlılığını artırır ve paradoksal spazmı hücresel seviyede kalıcı hale getirir (13,22). Asya popülasyonunda daha sık görülmekle birlikte, Batı ve Ortadoğu toplumlarında da MINOCA'nın majör nedenlerindendir. Kateter laboratuvarında altın standart tanı, intrakoroner asetilkolin veya ergonovin ile yapılan provokasyon testleriyle konulur (16,34,38).

C. Spontan Koroner Arter Diseksiyonu (SCAD): Aterosklerotik, travmatik veya iatrojenik bir tetikleyici olmaksızın, koroner arter duvar katmanlarının kendiliğinden, non-travmatik ayrılmasıdır. Özellikle 50 yaş altı kadınlarda, peripartum dönemde ve fibromüsküler displazi (FMD) zemininde akut miyokard enfarktüsünün en sık nedenlerinden biridir(36,37). Patofizyolojik olarak iki farklı mekanizmayla gelişebilir:

İntimal Yırtık: Tunika intima tabakasında spontan bir yırtık oluşur ve kan yalancı lümen oluşturarak antegrad veya retrograd ilerler.

İntramural Hematom: İntimal yırtık olmaksızın, adventisyadaki vaza vazorumların (vasa vasorum) spontan kanaması sonucu tunika media tabakası içinde basınçlı bir hematom oluşur.

Her iki senaryoda da oluşan hematom veya yalancı lümen, gerçek lümeni dıştan bası yoluyla daraltarak (obstrükte ederek) iskemiyi başlatır. Anjiyografik bulgular temel alınarak SCAD, Yip-Saw sınıflamasına göre 4 tipe ayrılır(35):

Tip 1: Kontrast tutulumu olan ve çift lümenin izlendiği klasik diseksiyon görünümü.

Tip 2: Uzun segment (genellikle >20 mm), diffüz ve düzgün sınırlı darlık. En sık görülen formdur ve sıklıkla intramural hematomu temsil eder.

Tip 3: Fokal veya tübüler darlık olup, anjiyografik olarak klasik aterosklerozu taklit eder. Kesin tanı için mutlaka OCT veya IVUS gerekir.

Tip 4: Damarın tamamen oklüde olduğu formdur (35,36).

D. Miyokardiyal Köprüleşme (Myocardial Bridging): Normalde epikardiyal yağ dokusu içinde seyreden bir koroner arter segmentinin (en sık sol ön inen arter - LAD), miyokardiyal kas bantları içine dalarak tünelleşmesi durumudur. Her ne kadar konjenital anatomik bir varyasyon olsa da; sistol sırasında kasılan miyokardın damarı komprese etmesi (milking effect), artmış mekanik stresin o bölgede lokal endotel disfonksiyonunu ve vazospazmı tetiklemesi nedeniyle akut iskemik olaylara zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle güncel kılavuzlarda MINOCA'nın epikardiyal nedenleri arasında sınıflandırılmaktadır (8,12).

2.4.2. Mikrovasküler Nedenler

Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon (KMD): Epikardiyal damarların açık ve anatomik yapısının normal görünmesine rağmen, konvansiyonel anjiyografi ile doğrudan görüntülenemeyen (çapı 500 mikronun altındaki) pre-arteriyol ve arteriyollerin (direnç damarları) yapısal veya fonksiyonel bozukluğudur. Koroner dolaşımın otoregülasyon fizyolojisi gereği, artan metabolik ihtiyaç (efor, stres) durumunda bu direnç damarlarının genişleyerek (vazodilatasyon) miyokardiyal kan akımını artırması beklenir. Ancak KMD varlığında bu vazodilatör kapasite ve Koroner Akım Rezervi (CFR) ciddi şekilde azalmıştır (14,33).

Mikrovasküler disfonksiyonun temelinde yatan mekanizmalar üç ana başlıkta incelenir:

Yapısal Değişiklikler: Arteriyol duvarında hipertrofi veya intimal kalınlaşma, lümen daralması, perivasküler fibrozis ve kapiller rarefaksiyon (ağın seyrekleşmesi). Bu durum özellikle uzun süreli hipertansiyon, diyabet ve sol ventrikül hipertrofisi zemininde gelişir.

Fonksiyonel Değişiklikler: Endotel bağımlı (örn: azalmış nitrik oksit sentezi/salınımı) veya endotel bağımsız (düz kas hücresinin doğrudan disfonksiyonu) vazodilatasyon kusurlarıdır.

Mikrovasküler Spazm: Epikardiyal makroskobik spazmın aksine, mikrodolaşımdaki küçük damarların düz kas hiperreaktivitesine bağlı olarak gösterdiği lokal ve aşırı konstriksiyondur.

KMD, miyokardın oksijen talebi ile mikrovasküler sunumu arasındaki bu hassas dengeyi akut olarak bozarak (Tip 2 MI mekanizması üzerinden) hücresel düzeyde iskemi ve nekroza yol açar. MINOCA klinik fenotipiyle başvuran hastalarda mikrovasküler iskeminin tanısı, COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study) çalışma grubu tarafından belirlenen ve uluslararası kabul gören dört standart kritere göre konulmaktadır (42):

1.Miyokardiyal İskemi Semptomlarının Varlığı: Genellikle eforla indüklenen veya istirahatte ortaya çıkan, epikardiyal koroner arter hastalığı (KAH) semptomlarına benzeyen anjina pektoris veya anjina eşdeğeri nefes darlığı atakları.

2.Obstrüktif Koroner Arter Hastalığının Olmaması: İnvaziv koroner anjiyografide veya koroner BT anjiyografide epikardiyal arterlerde %50'den fazla darlık izlenmemesi ve/veya koroner fizyolojik değerlendirmede (mevcut bir lezyon varsa) Fraksiyonel Akım Rezervi (FFR) değerinin >0.80 saptanması.

3.Miyokardiyal İskeminin Objektif Kanıtı: İstirahat veya efor sırasında elektrokardiyografide (EKG) iskemik değişikliklerin (ST segment çökmesi vb.) saptanması veya non-invaziv stres görüntüleme yöntemleriyle (miyokard perfüzyon sintigrafisi, stres ekokardiyografi, kardiyak MR) geçici miyokardiyal perfüzyon defektinin/bölgesel duvar hareket kusurunun gösterilmesi.

4.Koroner Mikrovasküler Fonksiyon Bozukluğunun Objektif Kanıtı: Bu durum, kateter laboratuvarında invaziv yöntemler kullanılarak aşağıdaki fizyolojik parametrelerden en az birinin gösterilmesiyle doğrulanır (40,42):

Bozulmuş Koroner Akım Rezervi (CFR): Değerin < 2.0 (veya laboratuvar standardına göre <2.5) olması.

Artmış Koroner Mikrovasküler Direnç (IMR): Değerin ≥ 25 U olması.

Koroner Yavaş Akım Fenomeni (Slow Flow): Epikardiyal obstrüksiyon olmaksızın TIMI kare sayısının > 25 olması (TIMI akım grade 2 izlenmesi).

Mikrovasküler Spazm: Asetilkolin (ACh) provokasyon testinde, epikardiyal bir spazm (<%90 daralma) olmaksızın iskemik EKG değişikliklerinin ve hastanın tipik anjina semptomlarının yeniden oluşturulması.

2.4.3. Diğer Nedenler

Epikardiyal koroner arter yatağında obstrüktif veya instabil aterosklerotik bir zemin bulunmamasına karşın; sistemik dolaşımdan veya kardiyak boşluklardan kopan makrotrombüslerin koroner sirkülasyona girerek lümeni tıkamasıdır. Kateterizasyon laboratuvarında MINOCA fenotipiyle karşılaşılan bu durum, tromboembolik kaynağın lokalizasyonuna göre iki ana başlıkta incelenir:

Kardiyak Kaynaklı Emboliler: En sık karşılaşılan senaryodur. Atriyal fibrilasyon zemininde sol atriyal apendikste oluşan trombüsler, sol ventrikül anevrizma/trombüsleri, mekanik/biyoprotez kapak trombozları, atriyal miksoma parçaları veya infektif endokardite sekonder gelişen septik vejetasyonlar koroner arterlere embolize olarak akut enfarktüsü tetikleyebilir.

Paradoksal Emboli: Patent Foramen Ovale (PFO) veya Atriyal Septal Defekt (ASD) gibi intrakardiyak şantların varlığında; venöz sistemdeki bir pıhtının (örn: Derin Ven Trombozu - DVT) sağ kalpten sol kalbe geçerek sistemik arteriyel dolaşıma ve nihayetinde koroner artere ulaşmasıdır.

Klinik pratikte, koroner yatağa düşen bu tromboembolik materyaller sıklıkla hastanın endojen fibrinolitik sistemi tarafından anjiyografi anına kadar hızla lize edilir (eritilir) veya ufalanarak distal mikrovasküler yatağa migre olur. Bu dinamik süreç, tipik transmural iskemi ve troponin yüksekliği ile başvuran hastanın epikardiyal anjiyogramının neden tamamen açık ve normal göründüğünü patofizyolojik olarak açıklar. Bu nedenle, özellikle genç hastalarda ve klasik kardiyovasküler risk faktörü (diyabet, hipertansiyon, sigara) bulunmayan MINOCA olgularında; altta yatan kalıtsal veya edinsel bir hiperkoagülabilite durumu (Faktör V Leiden mutasyonu, Protein C ve S eksikliği, Antifosfolipid sendromu veya okült maligniteler) mutlak suretle araştırılmalıdır (3,8,12).

2.5. MINOCA'da Tanısal Yaklaşım ve Algoritma

MINOCA, obstrüktif koroner lezyonu bulunmayan bir akut miyokard enfarktüsü hastasında altta yatan spesifik etiyolojinin bulunmasını zorunlu kılan dinamik bir ön tanıdır. ESC 2023 kılavuzlarına göre bu tanısal serüven; kateter laboratuvarından başlayıp taburculuk sonrası takibe uzanan üç temel basamaktan oluşmaktadır (8).

Tablo 2. MINOCA Şüphesi Olan Hastalarda Basamaklı Tanısal Değerlendirme Algoritması(8)

Tanısal Basamak	Uygulanacak İşlemler ve Hedefler
1. Basamak: Kateter Laboratuvarı (Koroner Görüntüleme)	• **Detaylı Anjiyografik İnceleme:** Distal dalların, lümen düzensizliklerinin ve miyokardiyal köprüleşmenin dikkatli analizi. • **Sol Ventrikülografi:** Duvar hareket kusurlarının ve Takotsubo tipik balonlaşmasının değerlendirilmesi. • **İntravasküler Görüntüleme (IVUS / OCT):** Plak rüptürü, erozyon veya SCAD şüphesinde altın standarttır. • **Provokasyon Testleri:** Vazospazm şüphesinde Asetilkolin veya Ergonovin testi.
2. Basamak: Servis İzlemi (Yatış Süreci)	• **Klinik Değerlendirme:** Detaylı anamnez (stres faktörleri, enfeksiyon belirtileri). • **Ekokardiyografi:** Sol ventrikül fonksiyonları, kapak patolojileri ve efüzyon kontrolü. • **Laboratuvar:** Tam kan, Troponin, CRP, D-Dimer (PE dışlama), Trombofili paneli (genç hastalarda).

Tanısal Basamak	Uygulanacak İşlemler ve Hedefler
	• **Kardiyak MR (CMR):** ESC Sınıf I önerisidir. İskemik (MINOCA) ile iskemik olmayan (Miyokardit/Takotsubo) ayrımını yapar.
3. Basamak: Taburculuk Sonrası	• **Klinik Takip:** Semptomların sorgulanması ve ilaç uyumu. • **Tekrar Görüntüleme:** Gerekirse kontrol Ekokardiyografi veya CMR. • **Kardiyak Rehabilitasyon:** Risk faktörlerinin modifikasyonu ve psikososyal destek.

Klinik ve Laboratuvar Dışlama: İnvaziv anjiyografide obstrüktif darlık görülmeyen hastada ilk basamak, troponin yüksekliğinin gerçekten iskemik bir olay (MI) olup olmadığını doğrulamaktır. Sepsis, pulmoner emboli, kronik böbrek yetmezliği, inme, kalp yetersizliği veya kardiyak kontüzyon gibi iskemik olmayan Miyokard Hasarı nedenleri mutlak suretle ekarte edilmelidir (8).

Ventrikülografi ve Ekokardiyografi: Sol ventrikül fonksiyonlarının akut dönemde değerlendirilmesi etiyolojiye dair kritik ipuçları sağlar. Bölgesel duvar hareket kusuru genellikle belirli bir epikardiyal koroner arterin sulama alanına uyar ve iskemik kökeni destekler. Apikal balonlaşma paterninin izlenmesi ise doğrudan Takotsubo sendromunu düşündürür.

İntravasküler Görüntüleme (IVUS ve OCT): Konvansiyonel anjiyografi sadece damar lümenini (boşluğu) gösterir, damar duvarının histolojik yapısı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle temiz veya hafif darlıklı denilen bir epikardiyal segmentte aslında rüptüre olmuş bir plak, erozyon veya diseksiyon (SCAD) bulunabilir. ESC kılavuzları, tanısı kesinleşmeyen hastalarda intravasküler görüntülemeyi güçlü bir şekilde önermektedir. Özellikle OCT, yüksek uzamsal çözünürlüğü sayesinde intimal yırtıkları, plak erozyonunu ve minör trombüsleri göstermede altın standarttır (15,17).

Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR): ESC 2023 kılavuzunun Sınıf I (Kanıt Düzeyi B) kesin önerisiyle; MINOCA tanısı netleştirilemeyen tüm hastalarda (tercihen

ilk 2 hafta içinde) KMR çekilmesi zorunludur. KMR, eşsiz doku karakterizasyonu yeteneğiyle gerçek MINOCA ile MINOCA taklitçilerini birbirinden kesin olarak ayırır (18,21):

1.İskemik Patern: Geç Gadolinyum Tutulumu (LGE) subendokardiyal bölgeden başlar ve transmural yayılım gösterebilir. Bu bulgu; plak rüptürü, spazm veya mikroemboliye bağlı gerçek bir iskemik MI olduğunu kanıtlar.

2.Miyokardit Paterni: LGE, spesifik bir koroner sulama alanına uymaksızın subepikardiyal veya mid-miyokardiyal dağılım gösterir. Bu durum iskemik değildir ve hasta MINOCA tanısından çıkarılarak miyokardit olarak takip edilir.

3.Takotsubo Paterni: Sol ventrikül apikalinde tipik balonlaşma ve yaygın miyokardiyal ödem izlenir, ancak LGE (kalıcı skar) genellikle görülmez (18).

Parametrik Haritalama (T1 ve T2 Mapping): Konvansiyonel LGE görüntülemesine ek olarak; T1 ve T2 mapping tekniklerinin kullanılması, miyokardiyal ödem ve interstisyel fibrozisin kantitatif (sayısal) olarak değerlendirilmesine olanak tanır. T2 mapping, akut dönemdeki miyokardiyal ödemi saptamada LGE'den çok daha hassastır; T1 mapping ise diffüz fibrozisi belirleyerek ayırıcı tanıda doğruluğu %90'ın üzerine çıkarır (20). Güncel çalışmalar, bu parametrik haritalama yöntemlerinin, hastaların uzun dönem prognozunun öngörülmesinde konvansiyonel risk faktörlerine ek ve çok güçlü bir prognostik değer sağladığını kanıtlamıştır(20,43).

Provokasyon Testleri: Klinikte vazospastik anjina şüphesi yüksek olan hastalarda, anjiyografi laboratuvarında intrakoroner asetilkolin veya ergonovin testi yapılarak spazmın indüklenmesi önerilir. EKG değişiklikleri ve anjinanın eşlik ettiği >%90 epikardiyal daralma saptanması, epikardiyal vazospazm tanısını kesinleştirir (16,38).

2.6. Prognoz ve Risk Stratifikasyonu

MINOCA hastalarının prognozu, geçmiş on yıllarda literatürde varsayıldığı üzere tamamen selim (benign) bir seyir izlememektedir. Geniş ölçekli ulusal kayıt verilerinde (örn: SWEDEHEART kohortu) ve çağdaş derlemelerde, bu hasta grubunda bir yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarının %3,5 ile %4,8 arasında değiştiği; bu oranların obstrüktif koroner arter hastalığı (tek veya çift damar KAH) ile başvuran NSTEMI alt gruplarıyla dramatik bir benzerlik gösterdiği dökümante edilmiştir (3,5,31). Bu hastalarda

prognozu belirleyen temel parametreler; hastanın ileri yaşı, eşlik eden komorbiditeler (hipertansiyon, diabetes mellitus), başvuru anındaki kardiyak troponin pik değeri ve hepsinden önemlisi obstrüksiyon olmaksızın miyokardiyal nekrozu tetikleyen altta yatan spesifik etiyolojik mekanizmadır.

Prognoz üzerinde cinsiyetin etkisi, MINOCA literatüründe en çok tartışılan ve son yıllarda ciddi bir paradigmatik değişimin yaşandığı konulardan biridir. MINOCA'nın erken dönem kayıt çalışmalarında kadınlarda daha sık izlenmesi, kadın cinsiyetin tek başına daha kötü bir prognoz göstergesi olduğu yönünde klinik bir algı oluştursa da; güncel kanıtlar bu durumu tamamen farklı bir perspektife taşımıştır. Özellikle Ang ve ark. tarafından 2024 yılında yayımlanan ve 30.281 hastayı kapsayan kapsamlı meta-analiz, bu konudaki en güçlü veriyi sunmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; kadın MINOCA hastalarının hipertansiyon ve diyabet gibi bazal risk faktörü yükü erkeklere kıyasla daha ağır olsa da, uzun dönem tüm nedenlere bağlı mortalite ve Majör Advers Kardiyovasküler Olaylar (MACE) riski açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (25).

Benzer şekilde son dönem çok merkezli analizler de bu risk dengelemesini desteklemektedir [28]. Bu bulgular, MINOCA yönetiminde prognozun ve MACE gelişiminin salt cinsiyetten ziyade; hastanın bireysel risk faktörü profili, kateter laboratuvarında veya KMR ile saptanan altta yatan spesifik etiyolojik alt tip (örn: KMD, SCAD veya plak erozyonu) ve taburculuk sonrası uygulanan ikincil koruma (sekonder kardiyovasküler önleme) tedavilerinin etkinliği ile belirlendiğini kesin olarak kanıtlamaktadır (25,30).

Dolayısıyla, güncel kılavuzlar ışığında MINOCA hastalarında risk stratifikasyonu yapılırken geleneksel cinsiyet temelli yaklaşımdan ziyade, etiyoloji odaklı ve kişiselleştirilmiş bir takip stratejisi benimsenmelidir.

2.7. MINOCA Yönetimi ve Tedavi Stratejileri

MINOCA hastalarında tedavi yönetimi, herkese tek tip ampirik yaklaşımdan uzaklaşarak, altta yatan spesifik patofizyolojik mekanizmanın aydınlatılmasına dayalı fenotip odaklı tedavi modeline evrilmiştir. ESC 2023 Akut Koroner Sendrom Kılavuzu ve güncel bilimsel uzlaşı raporları, sadece ikincil koruma şablonlarını uygulamaktan ziyade, nedene yönelik (plak erozyonu, spazm, mikrovasküler disfonksiyon)

kişiselleştirilmiş stratejilerin uzun dönem Majör Advers Kardiyovasküler Olay (MACE) riskini anlamlı ölçüde azalttığını vurgulamaktadır (5,8,12).

2.7.1. Aterosklerotik Plak İlişkili Tedavi (Gerçek MI Fenotipi)

İntravasküler görüntüleme yöntemleriyle (OCT/IVUS) veya KMR ile saptanan plak rüptürü veya erozyonu varlığında, uygulanan medikal tedavi protokolü klasik obstrüktif koroner arter hastalığı (Tip 1 MI) ile birebir paralellik gösterir. Bu grupta ikili antiplatelet tedavi (DAPT) ve yüksek yoğunluklu statin kullanımı standarttır. SWEDEHEART kayıt verilerinden elde edilen geniş çaplı sonuçlar; statin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ) / anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) tedavisinin MINOCA popülasyonunda uzun dönem MACE riskini anlamlı ölçüde azalttığını kanıtlamıştır. Buna karşın, sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş hastalarda rutin beta-bloker kullanımının sağkalım veya reenfarktüs üzerinde belirgin bir ek fayda sağlamadığı ve etkisinin daha sınırlı kaldığı gösterilmiştir (30,34).

2.7.2. Vazospastik ve Mikrovasküler Fenotip

Klinik seyirde veya intrakoroner provokasyon testleriyle (asetilkolin/ergonovin) epikardiyal vazospastik anjina (Prinzmetal) tanısı kesinleşen hastalarda, kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve uzun etkili nitratlar farmakoterapinin temelini oluşturur. Uzun dönem takiplere dayanan veriler, spazm kanıtlanan MINOCA hastalarında KKB kullanımının reenfarktüsleri önlemede ve prognoz üzerinde hayati bir öneme sahip olduğunu göstermektedir (16,34). Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon (KMD) saptanan vakalarda ise, iskemik semptomların kontrolü için geleneksel anti-anjinal ajanların yanı sıra; statinlerin ve ACE-İ'lerin pleiotropik, endotel koruyucu ve mikrovasküler reaktiviteyi iyileştirici etkilerinden mutlak suretle faydalanılmalıdır (14,33).

2.7.3. Yeni Farmakoterapötik Hedefler: SGLT2 İnhibitörleri

MINOCA'nın kompleks fizyopatolojisinde, modern kardiyovasküler farmakoterapinin odak noktalarından biri olan Sodyum-Glikoz Kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörlerinin yeri giderek güçlenmektedir. Güncel literatür, bu ajanların sadece miyokardiyal enerjetikleri düzeltmekle kalmayıp, güçlü pleiotropik etkileri aracılığıyla koroner mikrosirkülasyonu ve endotel fonksiyonlarını doğrudan iyileştirdiğini ortaya koymaktadır. SGLT2 inhibitörlerinin, özellikle KMD saptanan MINOCA vakalarında

oksidatif stresi ve vasküler inflamatuar süreci baskılayarak hem semptomatik yükü hafiflettiği hem de iskemik dengesizliğe bağlı Tip 2 MI riskini azaltmada potansiyel bir hedef tedavi olabileceği bildirilmektedir (44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL:

Tez konusu, T.C. Sağlık Bakanlığı Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu (EPK) tarafından onaylanmıştır. Bu çalışma için öncelikle T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28/05/2024 tarihli ve 4417 sayılı onay alınmış olup, tezin son haline uygun olarak yapılan başlık revizyonu (isim değişikliği) ise aynı etik kurulun 03/02/2026 tarihli ve 2662 sayılı kararı ile onaylanmıştır (EK-1). Çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına ve İyi Klinik Uygulamalar (GCP) kılavuzuna uygun olarak yürütülmüştür. Verilerin retrospektif olarak hastane otomasyon sisteminden taranması ve hasta kimlik bilgilerinin gizli tutularak anonimleştirilmesi nedeniyle hasta aydınlatılmış onam formuna gerek duyulmamıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırma, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde, 2015 ile 2025 yılları arasındaki 10 yıllık periyotta, akut koroner sendrom (AKS) ön tanısıyla invaziv koroner anjiyografi (İKA) uygulanan ve güncel kılavuzlara göre MINOCA tanısı alan hastaların verileri kullanılarak retrospektif, tek merkezli ve gözlemsel bir kohort çalışması olarak dizayn edilmiştir.

Hastanemiz otomasyon sistemi (Panates) üzerinden, Uluslararası Hastalık Sınıflandırma (ICD-10) kodlarına göre akut miyokard enfarktüsü (NSTEMI ve STEMI) tanısıyla yatarak tedavi gören hastalar geriye dönük olarak taranmıştır. İnvaziv koroner anjiyografi raporları detaylı olarak incelenmiş olup, enfarktüsle ilişkili majör epikardiyal koroner arterlerinde obstrüktif darlık (≥%50) saptanmayan ardışık hastalar tespit edilerek analiz sürecine dahil edilmiştir.

3.3. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Tarama sonucunda, çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan toplam 370 hasta (190 erkek, 180 kadın) çalışmaya dahil edilmiştir. Kohortu oluşturan hastalar, cinsiyetlerine göre iki ana gruba ayrılarak bazal demografik özellikleri, klinik profilleri ve uzun dönem prognozları açısından karşılaştırmalı olarak incelenmiştir

Dahil Edilme Kriterleri: Çalışmaya alınacak hastaların belirlenmesinde Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2023 Akut Koroner Sendrom Kılavuzu'nda yer alan evrensel MINOCA kriterleri esas alınmıştır:

- "Dördüncü Evrensel Miyokard Enfarktüsü Tanımı"na uygun iskemik bulgularla (semptom veya yeni EKG değişikliği) birlikte kardiyak troponin (cTn) değerlerinde dinamik bir değişim (yükseliş ve/veya düşüş) saptanması.
- İnvaziv koroner anjiyografide, enfarktüs alanını besleme potansiyeli olan hiçbir majör epikardiyal arterde obstrüktif darlık (≥%50) bulunmaması.
- Başvuru tablosunu ve troponin yüksekliğini açıklayabilecek, kardiyak iskemik olmayan spesifik bir alternatif tanının (klinik olarak aşikâr miyokardit, sepsis, masif pulmoner emboli vb.) ekarte edilmiş olması.

Dışlama Kriterleri: Çalışmanın güvenilirliğini, verilerin sağlamlığını ve MINOCA popülasyonunun iskemik homojenitesini sağlamak amacıyla aşağıdaki klinik özelliklere sahip hastalar çalışma dışı bırakılmıştır:

- 18 yaş altında olan hastalar,
- Özgeçmişinde daha önceden bilinen obstrüktif koroner arter hastalığı (geçirilmiş perkütan koroner girişim/stent veya koroner arter baypas greft cerrahisi) öyküsü olanlar,
- Başvuru anında klinik, laboratuvar veya görüntüleme yöntemleriyle aşikâr akut miyokardit/perikardit ön tanısı alan veya yatış sürecinde bu tanıyla takip edilen hastalar (en sık karşılaşılan MINOCA taklitçisini -mimicker- ekarte etmek amacıyla),
- Başvuru ekokardiyografisinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) <%50 olarak saptanan hastalar (miyokardit, kardiyomiyopati ve bilinen kalp yetersizliği formlarını dışlamak amacıyla),
- Başvuru anında atriyal fibrilasyon (AF) ritminde olan veya bilinen kronik AF öyküsü bulunan hastalar (koroner tromboemboli ve hız ilişkili iskemiyi spesifik olarak dışlamak amacıyla),
- Troponin yüksekliğini açıklayabilecek sekonder (koroner dışı) miyokardiyal hasar nedenleri (ileri evre kalp yetersizliği, son dönem böbrek yetmezliği, akut inme, masif pulmoner emboli, ciddi travma veya aktif sistemik enfeksiyon/sepsis) bulunan hastalar,

- Hastane kayıt sisteminde temel anjiyografik, klinik veya uzun dönem takip verilerine ulaşılamayan (eksik verili) hastalar.

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE TAKİP

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet); hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve özgeçmiş bilgileri (geçirilmiş inme öyküsü) elektronik kayıt sisteminden (Panates) taranarak kaydedilmiştir.

Hastaların klinik takip verileri; hastane otomasyon sistemi, ulusal sağlık veri tabanı (e-Nabız, Medula) ve ölüm bildirim sistemi üzerinden geriye dönük olarak elde edilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası İstenmeyen Majör Kardiyak Olayların (MACE) gelişimidir. MACE; tüm nedenlere bağlı mortalite, tekrarlayan miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış durumlarının kompozit bir bileşimi olarak tanımlanmıştır. Takip süresi, hastanın ilk MINOCA başvurusundan itibaren çalışmanın sonlandırıldığı tarihe veya MACE geliştiği güne kadar geçen süre (ay) olarak hesaplanmıştır.

3.5 İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizler %95 güven düzeyinde yapılmış olup, $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sürekli (sayısal) değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerleri ile ifade edilirken, normal dağılan veriler ortalama ± standart sapma olarak raporlanmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Kategorik değişkenlerin kadın ve erkek grupları arasındaki ilişkilerinin ve frekans farklılıklarının analizinde Ki-Kare testi (Pearson Chi-Square) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki bağımsız grup (cinsiyet) arasındaki karşılaştırmasında; verilerin normal dağılım gösterdiği durumlarda parametrik bir yöntem olan Bağımsız Gruplar t-testi

(Independent Samples t-test), normal dağılım göstermediği durumlarda ise non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastaların MACE gelişimsiz sağkalım (MACE-free survival) oranları ve cinsiyetler arasındaki sağkalım eğrilerinin farklılıkları Kaplan-Meier sağkalım analizi ve Log-Rank testi kullanılarak değerlendirilmiş; temel bulguların demografik dağılımı çubuk (bar) grafikleri ile görselleştirilmiştir. Klinik ve demografik değişkenlerin (yaş, diyabetes mellitus, sigara vb.) MACE gelişimi üzerindeki bağımsız öngördürücü etkilerini (risk oranlarını) saptamak amacıyla Cox Regresyon (Proportional Hazards) analizi uygulanmış; sonuçlar Tehlike Oranı (Hazard Ratio - HR), %95 Güven Aralığı (GA) ve p değerleri ile birlikte raporlanmıştır.

Ana analizlere ek olarak, klinik olayların zamansal dağılımını ve tedavi stratejilerinin (SAPT/DAPT) etkinliğini tartışabilmek amacıyla, takip sürecinin ilk 12 ayına (1 yıl) ait olay oranları deskriptif istatistikler ile ayrıca analiz edilmiştir.

3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi veya tez danışmanı, çalışmanın değerlendirme sürecinde karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek maddi veya manevi herhangi bir destek almamıştır. Tezin hazırlanma aşamasında; verilerin toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanı bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonunun Demografik ve Temel Klinik Özellikleri

Çalışmamıza, güncel ESC kılavuz kriterlerine göre MINOCA tanısı alan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 370 hasta dahil edilmiştir. Çalışma popülasyonunun cinsiyet dağılımı incelendiğinde; örneklemin %51,4'ünü (n=190) erkek, %48,6'sını (n=180) ise kadın hastalar oluşturmakta olup, kohortta cinsiyet dağılımının dengeli bir seyir izlediği görülmüştür.

Çalışma grubunun yaş ortalaması 59,36 ± 14,81 yıl (medyan: 60, min-maks: 22-92) olarak saptanmıştır. Hastaların klinik izlem (takip) süreleri 4 ile 123 ay arasında değişmekte olup, ortalama takip süresi 44,54 ± 28,04 ay (medyan: 36 ay) olarak belirlenmiştir. Hastaların büyük bir çoğunluğunun (%95,1; n=352) uzun dönem (>12 ay) takip grubunda yer aldığı, %4,9'unun (n=18) ise kısa dönem (<12 ay) izlem grubunda bulunduğu saptanmıştır.

Başvuru anındaki majör kardiyovasküler komorbiditeler incelendiğinde; hipertansiyon (HT) %50,5 (n=187) oranıyla en sık izlenen risk faktörü olmuştur. Bunu sırasıyla %25,1 (n=93) ile diabetes mellitus (DM) ve %8,9 (n=33) ile hiperlipidemi (HL) takip etmektedir. Önceden geçirilmiş serebrovasküler olay açısından hastaların %2,7'sinde (n=10) eski inme (stroke) öyküsü bulunurken, hastaların %37'sinin (n=137) aktif sigara kullanıcısı olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma grubunu oluşturan hastaların demografik, klinik ve risk profillerine ait bazal veriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Demografik ve Klinik Özellikler

		n (%)	(Min-Max)Medyan	Ort±SS
Cinsiyet	Erkek	190(%51,4)		
	Kadın	180(%48,6)		
Yaş (Yıl)			(22-92)60	59,36±14,81
Takip Süresi (Ay)			(4-123)36	44,54±28,04
Dönem	Kısa dönem	18(%4,9)		
	Uzun dönem	352(%95,1)		
Hastalık	DM	93(%25,1)		
	HT	187(%50,5)		
	HL	33(%8,9)		
Eski Stroke	Yok	357(%97,3)		
	Var	10(%2,7)		
Sigara	Yok	233(%63)		
	Var	137(%37)		

(SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

4.2. Demografik ve Klinik Özelliklerin Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

Çalışma popülasyonunu oluşturan hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri cinsiyet gruplarına (erkek ve kadın) göre karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.Hastaların klinik takip süreleri değerlendirildiğinde; erkek hastalarda ortalama takip süresi 44,55 ± 26,99 ay (medyan: 36), kadın hastalarda ise 44,52 ± 29,18 ay (medyan: 37) olarak saptanmış olup, her iki cinsiyetin izlem süreleri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=0,635). Buna paralel olarak, hastaların kısa ve uzun dönem takip gruplarına dağılımı açısından da cinsiyetler arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,719). Önceden geçirilmiş serebrovasküler olay (eski inme) öyküsü her ne kadar kadın hastalarda sayısal olarak daha sık izlense de (%4,4'e karşılık %1,1), bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,096).Buna karşın, majör kardiyovasküler risk faktörleri ve eşlik eden komorbiditeler cinsiyete göre analiz edildiğinde çok net ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Kadın MINOCA hastalarının bazal komorbidite yükünün erkek hastalara kıyasla belirgin şekilde daha ağır olduğu görülmüştür:

Diabetes Mellitus (DM): Kadın hastaların %30,6'sında (n=55), erkek hastaların ise %20'sinde (n=38) saptanmış olup, kadınlardaki prevalans istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,019).

Hipertansiyon (HT): Kadın hastaların %57,8'inde (n=104) HT izlenirken, bu oran erkek hastalarda %43,7 (n=83) olarak saptanmıştır (p=0,007).

Hiperlipidemi (HL): Kadın hastaların %12,2'sinde (n=22), erkek hastaların ise %5,8'inde (n=11) hiperlipidemi öyküsü bulunmuş ve bu farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p=0,047).

Öte yandan, önlenebilir temel risk faktörlerinden biri olan aktif sigara kullanımında tablonun tamamen erkek hastalar aleyhine değiştiği izlenmiştir. Aktif sigara kullanım oranı erkek hastalarda %45,3 (n=86) iken, bu oran kadın hastalarda %28,3 (n=51) seviyesinde kalmış ve iki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu kanıtlanmıştır (p=0,001).

Demografik ve klinik özelliklerin cinsiyete göre karşılaştırmalı analiz sonuçları Tablo 4'te detaylandırılmıştır.

Tablo 4: Demografik ve Klinik Özelliklerin, Cinsiyet Açısından İncelenmesi

		Cinsiyet		P
		Erkek	Kadın	
		(Ort±SS) Medyan	(Ort±SS) Medyan	
Takip süresi (Ay)*		(44,55±26,99)36	(44,52±29,18)37	0,635
		n (%)	n (%)	
Dönem**	Kısa dönem (n, %)	8(%4,2)	10(%5,6)	0,719
	Uzun dönem (n, %)	182(%95,8)	170(%94,4)	
Hastalık**	DM (n, %)	38(%20)	55(%30,6)	**0,019**
	HT (n, %)	83(%43,7)	104(%57,8)	**0,007**
	HL (n, %)	11(%5,8)	22(%12,2)	**0,047**
Eski Stroke** (n, %)		2(%1,1)	8(%4,4)	0,096
Sigara** (n, %)		86(%45,3)	51(%28,3)	**<0,001**

*=Mann Whitney, **=Ki-kare testi

4.3. Klinik Sonlanımlar ve Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 370 hastanın uzun dönem klinik takip verileri ışığında majör kardiyovasküler sonlanımları değerlendirilmiştir. Tüm kohortun analiz sonuçlarına göre; hastaların %17,8'inde (n=66) İstenmeyen Majör Kardiyak Olay (MACE) geliştiği tespit edilmiştir. MACE bileşenleri ve diğer spesifik klinik sonlanımlar incelendiğinde; hastaların %8,4'ünde (n=31) tekrarlayan miyokard enfarktüsü (MI), %4,6'sında (n=17) iskemik inme (stroke) gelişmiş ve %8,4'üne (n=31) acil revaskülarizasyon işlemi uygulanmıştır. Ayrıca tüm popülasyonun %10'unda (n=37) kardiyak nedenli hastaneye yatış gerçekleşirken, kohortun genel ölüm (mortalite) oranı %9,7 (n=36) olarak belirlenmiştir.

Çalışma grubunun genel klinik sonlanımlarına ait bulgular Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Klinik Sonlanımlar

		n (%)
MACE	Yok	304(%82,2)
	Var	66(%17,8)
MI	Yok	339(%91,6)
	Var	31(%8,4)
STROKE	Yok	352(%95,4)
	Var	17(%4,6)
ACİL REVASKÜLARİZASYON	Yok	339(%91,6)
	Var	31(%8,4)
KARDİAK NEDENLİ HASTANEYE YATIŞ	Yok	333(%90)
	Var	37(%10)
ÖLÜM	Yok	334(%90,3)
	Var	36(%9,7)

Klinik Sonlanımların Cinsiyet Açısından Karşılaştırması

Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan MACE oranları cinsiyete göre analiz edildiğinde; erkek hastaların %19,5'inde (n=37), kadın hastaların ise %16,1'inde (n=29) MACE geliştiği görülmüş olup, iki cinsiyet grubu arasında MACE gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,398).

Benzer şekilde, MACE bileşenleri ve diğer sekonder sonlanım noktaları birebir incelendiğinde de kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki veya prognostik fark izlenmemiştir:

Tekrarlayan MI: Erkeklerde %8,9 (n=17), kadınlarda %7,8 (n=14) oranında görülmüştür (p=0,827).

İnme (Stroke): Erkeklerde %4,2 (n=8), kadınlarda %5,0 (n=9) oranında saptanmıştır (p=0,900).

Acil Revaskülarizasyon: Erkeklerde %8,9 (n=17), kadınlarda %7,8 (n=14) oranında uygulanmıştır (p=0,827).

Kardiyak Nedenli Yatış: Erkeklerde %12,1 (n=23), kadınlarda %7,8 (n=14) oranında gerçekleşmiştir (p=0,225).

Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm: Mortalite oranları erkeklerde %8,9 (n=17), kadınlarda ise %10,6 (n=19) olarak bulunmuş olup, gruplar arası fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,729).

Bu bulgular, kadın hastaların bazal komorbidite yükü (DM ve HT) erkeklerden daha ağır olmasına karşın, uzun dönem majör kardiyovasküler sonlanımlar açısından her iki cinsiyetin de benzer bir prognostik seyir izlediğini kanıtlamaktadır.

Klinik sonlanımların cinsiyete göre detaylı karşılaştırması ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: Klinik Sonlanımların, Cinsiyet Açısından İncelenmesi

	Cinsiyet		P
	Erkek	Kadın	
	n (%)	n (%)	
MACE Gelişimi	37(%19,5)	29(%16,1)	0,398
Miyokard Enfarktüsü	17(%8,9)	14(%7,8)	0,827
İnme / Stroke	8(%4,2)	9(%5)	0,900
Acil Revaskülarizasyon	17(%8,9)	14(%7,8)	0,827
Kardiyak Nedenli Yatış	23(%12,1)	14(%7,8)	0,225
Ölüm	17(%8,9)	19(%10,6)	0,729

4.3.1. İlk 1 Yıllık Klinik Sonlanımlar

Çalışma kohortunda medyan 36 aylık genel takip süreci analiz edildikten sonra, klinik olayların zamansal dağılımını belirlemek amacıyla hastaların ilk 1 yıllık takip sonuçları ayrıca değerlendirilmiştir. Tablo 7'de sunulduğu üzere, ilk 1 yıllık periyotta toplam MACE oranı oldukça düşük bulunmuş ve %0,8 (n=3) olarak saptanmıştır. Dikkat çekici bir bulgu olarak; ilk yıl içerisinde meydana gelen tüm MACE olaylarının istisnasız olarak mortalite (ölüm) ile ilişkili olduğu görülmüştür. Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde; ilk bir yılda erkek hastaların %1,1'inde (n=2), kadın hastaların ise %0,6'sında (n=1) MACE geliştiği görülmüştür. İzlemin ilk 1 yılı içerisinde hiçbir hastada tekrarlayan miyokard enfarktüsü (MI), inme (stroke), acil revaskülarizasyon ihtiyacı veya kardiyak nedenli hastaneye yatış saptanmamıştır.

Tablo 7: Çalışma Popülasyonunun İlk 1 Yıllık Takip Süresindeki Klinik Sonlanımlarının Cinsiyete Göre Dağılımı

		Cinsiyet		
		Erkek	Kadın	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
MACE	Yok	188(%98,9)	179(%99,4)	367(%99.2)
	Var	2(%1,1)	1(%0.6)	3(%0.8)
MI	Yok	190(%100)	180(%100)	370(%100)
	Var	0(%0)	0(%0)	0(%0)
STROKE	Yok	190(%100)	180(%100)	370(%100)
	Var	0(%0)	0(%0)	0(%0)
ACİL REVASKÜLARİZASYON	Yok	190(%100)	180(%100)	370(%100)
	Var	0(%0)	0(%0)	0(%0)
KARDİAK NEDENLİ HASTANEYE YATIŞ	Yok	190(%100)	180(%100)	370(%100)
	Var	0(%0)	0(%0)	0(%0)
ÖLÜM	Yok	188(%98,9)	179(%99,4)	367(%99.2)
	Var	2(%1.1)	1(%0.6)	3(%0.8)

4.4. Ekokardiyografik Bulgular ve Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anındaki transtorasik ekokardiyografi ölçümleri incelenmiştir. Tüm kohortun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerlendirildiğinde; ortalama LVEF %58,67 ± 3,53 (medyan: 60, min-maks: 50-67) olarak saptanmış olup, çalışma protokolü (dışlama kriterleri) gereği tüm popülasyonun sistolik fonksiyonlarının korunmuş olduğu teyit edilmiştir.

Genel yapısal ölçümler incelendiğinde; ortalama sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) 4,93 ± 3,36 cm, sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) 2,94 ± 0,45 cm (min-maks: 2,0-5,4), interventriküler septum kalınlığı 1,12 ± 0,17 cm ve posterior duvar (PW) kalınlığı 1,06 ± 0,15 cm olarak tespit edilmiştir. Sağ kalbe ait parametrelerde ortalama sağ ventrikül (RV) çapı 2,81 ± 0,42 cm ve sol atriyum (LA) çapı 3,84 ± 1,45 cm olarak ölçülürken, sistolik pulmoner arter basıncı (PAB) ortalaması 25,91 ± 7,96 mmHg olarak bulunmuştur.

Tüm popülasyona ait genel ekokardiyografik bulgular Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Ekokardiyografik Bulgular

	(Alt-Üst) Medyan	Ort.±SS
LVEF (%)	(50-67)60	58,6±3,53
LVEDD (cm)	(3,5-5,0)4,7	4,9±3,36
LVESD (cm)	(2,0-5,4)2,9	2,9±0,45
Septum (cm)	(0,7-1,7)1,1	1,1±0,17
PW (cm)	(0,7-1,7)1	1,0±0,15
RV (cm)	(1,6-4,8)2,8	2,8±0,42
LA (cm)	(2,3-5,4)3,7	3,8±1,45
PAB (mmHg)	(11-60)25	25,9±7,96

Ekokardiyografik Parametrelerin Cinsiyet Açısından Karşılaştırması

Hastaların ekokardiyografik ölçümleri cinsiyet gruplarına göre analiz edildiğinde, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını yansıtan LVEF açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Erkek: %58,8 ± 3,47; Kadın: %58,54 ± 3,61; p=0,464). Benzer şekilde sağ ventrikül çapı, sol atriyum çapı ve pulmoner arter basıncı değerlerinde de cinsiyetler arası anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p>0,05).

Buna karşın, cinsiyetler arası fizyolojik vücut yüzey alanı (BSA) farklılıklarıyla uyumlu olacak şekilde, sol ventrikül boyut ve duvar kalınlığı parametrelerinde erkek hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı yükseklikler saptanmıştır:

Sol Ventrikül Çapları: Ortalama LVEDD erkek hastalarda 5,27 ± 4,65 cm iken kadın hastalarda 4,58 ± 0,51 cm (p<0,001); ortalama LVESD ise erkeklerde 3,02 ± 0,43 cm iken kadınlarda 2,85 ± 0,45 cm (p<0,001) olarak belirlenmiştir.

Duvar Kalınlıkları: İnterventriküler septum kalınlığı erkeklerde ortalama 1,14 ± 0,18 cm, kadınlarda 1,10 ± 0,16 cm (p=0,009) bulunmuştur. Posterior duvar (PW) kalınlığının da erkek hastalarda (1,08 ± 0,16 cm), kadın hastalara (1,04 ± 0,15 cm) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,046).

Ekokardiyografik bulguların cinsiyete göre detaylı karşılaştırması Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9: Ekokardiyografik Bulguların, Cinsiyet Açısından İncelenmesi

	Cinsiyet		p
	Erkek	Kadın	
	(Ort.±SS) Medyan	(Ort.±SS) Medyan	
LVEF (%)	(58,8±3,47)60	(58,5±3,61)60	0,464
LVEDD (cm)	(5,2±4,65)4,8	(4,5±0,51)4,6	**<0,001**
LVESD (cm)	(3,0±0,43)3	(2,8±0,45)2,8	**<0,001**
Septum (cm)	(1,1±0,18)1,1	(1,1±0,16)1	**0,009**
PW (cm)	(1,0±0,16)1,1	(1,0±0,15)1	**0,046**
RV (cm)	(2,8±0,42)2,8	(2,8±0,43)2,8	0,434
LA (cm)	(3,9±1,97)3,75	(3,7±0,51)3,7	0,163
PAB (mmHg)	(25,5±7,48)25	(26,2±8,45)25	0,603

4.5. Tedavi Özellikleri ve Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların taburculuk sonrası medikal tedavi profilleri incelendiğinde; kohortun büyük bir kısmının standart ikincil koruma tedavilerini aldığı görülmüştür. Hastaların %75,1'inde (n=278) herhangi bir antiplatelet ajan, spesifik olarak %71,6'sında (n=265) asetilsalisilik asit (ASA), %14,6'sında (n=54) klopidogrel ve %1,4'ünde (n=5) tikagrelor kullanıldığı saptanmıştır. Ayrıca hastaların %66,5'inin (n=246) statin, %1,1'inin (n=4) ise antikoagülan tedavi aldığı belirlenmiştir. Anti-inflamatuvar tedaviler açısından değerlendirildiğinde; hastaların %14,1'inin (n=52) kolşisin ve %10'unun (n=37) nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAID) kullandığı tespit edilmiştir. Tüm çalışma popülasyonuna ait genel tedavi özellikleri Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Tedavi Özellikleri

		n (%)
Antiplatelet	Yok	92(%24,9)
	Var	278(%75,1)
Dual Antiplatelet	Yok	314(%84,9)
	Var	56(%15,1)
Klopidogrel	Yok	316(%85,4)
	Var	54(%14,6)
Tikagrelor	Yok	365(%98,6)
	Var	5(%1,4)
Asetilsalisilikasit	Yok	105(%28,4)
	Var	265(%71,6)
Antikoagülan	Yok	366(%98,9)
	Var	4(%1,1)
Statin	Yok	124(%33,5)
	Var	246(%66,5)
NSAID	Yok	333(%90)
	Var	37(%10)
Kolşisin	Yok	318(%85,9)
	Var	52(%14,1)

Tedavi Özelliklerinin Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

Taburculuk medikal tedavileri cinsiyet gruplarına göre analiz edildiğinde; standart iskemik kardiyovasküler ilaçların kullanım oranları açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Spesifik olarak; genel antiplatelet (p=0,953), ASA (p=0,658), klopidogrel (p=0,708), tikagrelor (p=0,158), antikoagülan (p=1,000) ve statin (p=0,712) kullanım oranları her iki cinsiyette de benzer bulunmuştur. Ancak, anti-inflamatuvar ajanların (NSAID ve kolşisin) kullanım oranlarında erkek hastalar aleyhine istatistiksel olarak belirgin ve anlamlı bir yükseklik saptanmıştır:

NSAID Kullanımı: Erkek hastaların %15,3'ünde (n=29), kadın hastaların ise yalnızca %4,4'ünde (n=8) NSAID kullanıldığı görülmüş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p=0,001).

Kolşisin Kullanımı: Benzer şekilde, erkek hastaların %20,5'inin (n=39) kolşisin tedavisi aldığı, bu oranın kadın hastalarda %7,2 (n=13) ile sınırlı kaldığı ve cinsiyet ile

kolşisin kullanımı arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu kanıtlanmıştır. (p<0,001).

Medikal tedavi stratejilerinin cinsiyete göre detaylı karşılaştırması ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11: Tedavi Özelliklerinin, Cinsiyet Açısından İncelenmesi

	Cinsiyet		P
	Erkek	Kadın	
	n (%)	n (%)	
Antiplatelet	143(%75,3)	135(%75)	0,953
Dual Antiplatelet	28(%14.7)	28(%15.6)	0.828
Klopidogrel	29(%15,3)	25(%13,9)	0,708
Tikagrelor	1(%0,5)	4(%2,2)	0,158
Asetilsalisilik asit	138(%72,6)	127(%70,6)	0,658
Antikoagülan	2(%1,1)	2(%1,1)	1,000
Statin	128(%67,4)	118(%65,6)	0,712
NSAID	29(%15,3)	8(%4,4)	**<0,001**
Kolşisin	39(%20,5)	13(%7,2)	**<0,001**

4.6. Laboratuvar Bulguları ve Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anındaki biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar parametreleri incelenmiştir. Tüm kohortun genel analizinde temel parametrelere ait medyan değerler şu şekilde saptanmıştır: Biyokimya ve kardiyak biyobelirteçler açısından; glukoz 114 mg/dL, başvuru kreatinin 0,83 mg/dL, maksimum kreatinin ise 0,92 mg/dL'dir. Hastaların acil servise ilk başvuru anındaki medyan troponin düzeyi 32,85 pg/mL iken, hastane yatış sürecinde ulaşılan pik (maksimum) troponin medyanı 90,37 pg/mL olarak saptanmıştır.

Lipid Profili: LDL kolesterol 102,5 mg/dL, total kolesterol 172 mg/dL, HDL kolesterol 42 mg/dL ve trigliserid 122 mg/dL.

Karaciğer ve İnflamasyon: ALT 19 U/L, AST 23 U/L, geliş CRP 4,77 mg/L ve D-Dimer 386,5 ng/mL.

Hematolojik Parametreler: Hemoglobin 13,6 g/dL, hematokrit %30,2, beyaz küre (WBC) 8,74 x10^3/µL ve trombosit 237,5 x10^3/µL.

Tüm çalışma popülasyonuna ait detaylı laboratuvar bulguları Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Çalışma popülasyonunun temel laboratuvar bulguları

	(Min Max)Medyan	Ort±SS
Glukoz (mg/dL)	(67-397)114	134,77±58,04
Geliş Kreatinin (mg/dL)	(0,34-1,25)0,83	0,86±0,52
Maksimum Kreatinin (mg/dL)	(0,37-2,72)0,92	0,98±0,29
Geliş Troponin	(2,21-22403)32,85	355,75±1481,97
Maksimum Troponin	(18,16-22403)90,37	697,92±2063,62
LDL-Kolesterol (mg/dL)	(8,2-793)102,5	127,53±410,31
Total Kolesterol (mg/dL)	(41-424)172	176,74±48,39
HDL-Kolesterol (mg/dL)	(11-113)42	44,19±13,82
Trigliserid (mg/dL)	(2,4-1877)122	146,72±120,2
ALT (U/L)	(6-375)19	27,48±30,08
AST (U/L)	(9-1588)23	35,87±86,93
Geliş CRP (mg/L)	(0,12-237)4,77	16,13±29,6
D-Dimer	(20,6-16200)386,5	1014,41±1900,99
Hemoglobin (g/dL)	(7,8-17)13,6	13,38±1,7
Hematokrit (%)	(24,4-39,8)30,2	31,06±9,42
WBC (x10^3/µL)	(1,5-65,7)8,74	27,52±41,12

Laboratuvar Parametrelerinin Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması:

Başvuru laboratuvar değerleri cinsiyet gruplarına göre analiz edildiğinde; inflamatuar belirteçler (CRP, D-Dimer, WBC, lenfosit ve nötrofil yüzdeleri), glukoz metabolizması ve kardiyak biyobelirteçler (geliş ve maksimum troponin düzeyleri) açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu durum, MINOCA atağı sırasındaki miyokard hasarı boyutunun ve akut faz yanıtının her iki cinsiyette benzer olduğunu göstermektedir.Ancak, cinsiyetin fizyolojik ve metabolik farklılıklarını yansıtan spesifik böbrek, karaciğer, lipid ve hematoloji panellerinde istatistiksel olarak belirgin farklılıklar izlenmiştir:

Böbrek ve Karaciğer Fonksiyonları: Erkek hastaların kas kitlesi ve metabolik profiliyle uyumlu olarak; geliş kreatinin ($p<0,001$) ve maksimum kreatinin ($p<0,001$) düzeyleri kadınlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde,

karaciğer enzimlerinden ALT ($p<0,001$) ve AST ($p<0,001$) düzeyleri de erkek hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır.

Lipid Profili: Kadın hastaların koruyucu lipid profili avantajını yansıtacak şekilde; HDL kolesterol düzeyleri ($p<0,001$) ve total kolesterol düzeyleri ($p=0,006$) kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı düzeyde daha yüksek izlenmiştir.

Hematolojik Parametreler: Fizyolojik normlara uygun olarak hemoglobin ($p<0,001$) ve hematokrit ($p<0,001$) değerleri erkek hastalarda daha yüksekken; trombosit düzeylerinin kadın hastalarda (medyan: 245), erkek hastalara (medyan: 230) kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,004$).

Laboratuvar bulgularının cinsiyete göre detaylı istatistiksel karşılaştırması Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13 : Laboratuvar Bulgularının, Cinsiyet Açısından İncelenmesi

	Cinsiyet		P
	Erkek	Kadın	
	(Ort±SS) Medyan	(Ort±SS) Medyan	
Glukoz (mg/dL)	(129,43±53,61)111,5	(140,4±62,04)118	0,112
Geliş Kreatinin (mg/dL)	(0,94±0,69)0,9	(0,76±0,16)0,74	**<0,001**
Maksimum Kreatinin (mg/dL)	(1,03±0,23)1,01	(0,92±0,32)0,83	**<0,001**
Geliş Troponin	(471,68±1936,87)31,69	(233,38±732,84)33,74	0,706
Maksimum Troponin	(768,6±2272,04)75,14	(623,32±1821,34)108,9	0,117
LDL-Kolesterol (mg/dL)	(144,91±69,88)100,5	(109,18±59,07)105	0,439
Total Kolesterol (mg/dL)	(170,24±50,49)165	(183,59±45,19)178,5	**0,006**
HDL-Kolesterol (mg/dL)	(40,04±12,16)39	(48,57±14,14)47	**<0,001**
Trigliserid (mg/dL)	(142,08±77,75)124	(151,63±152,82)118	0,808
ALT (U/L)	(32,3±35,03)23,5	(22,39±22,79)17	**<0,001**
AST (U/L)	(36,15±38,58)26	(35,58±118,35)20,5	**<0,001**
Geliş CRP (mg/dL)	(17,97±29,18)5,79	(14,19±30)4,33	0,086
D-Dimer	(734,76±1063,65)360	(1265,82±2396,85)450	0,096
Hemoglobin (g/dL)	(14,18±1,55)14,4	(12,53±1,42)12,6	**<0,001**
Hematokrit (%)	(41,9±4,52)42,3	(40,16±27,46)38,1	**<0,001**
WBC (x10^3/µL)	(9,37±7,97)8,82	(9,73±7,79)8,58	0,332
Lenfosit (%)	(27,15±23,43)24,35	(26,06±11,37)26,7	0,658
Monosit (%)	(8,54±14,23)6,9	(6,42±5,87)5,55	**<0,001**
Nötrofil (%)	(62,62±13,87)63,9	(65,51±12,96)64,2	0,097
Trombosit (x10^3/µL)	(230,59±64,69)230	(253,59±72,38)245	**0,004**

4.7. Mortalite ve MACE Gelişimini Öngören Bağımsız Değişkenlerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen MINOCA hastalarının uzun dönem klinik takiplerinde, tüm nedenlere bağlı mortalite (ölüm) gelişimi üzerinde etkili olabilecek potansiyel klinik, demografik ve laboratuvar risk faktörleri Cox Regresyon (Proportional Hazards) analizi ile değerlendirilmiştir.Öncelikle yapılan univaryat (tek değişkenli) analizde, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) saptanan değişkenler (yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, LVEF, ASA kullanımı ve maksimum kreatinin yüksekliği parametresi multivaryat (çok değişkenli) modele dahil edilmiştir. Çalışmanın temel hipotezini destekleyecek şekilde; Cinsiyet değişkeninin univaryat analizde mortalite üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı (HR=1,202; %95 GA: 0,613–2,359; p=0,592) gösterilmiş olup ve cinsiyet değişkeni modele dahil edilmemiştir.

Multivaryat analiz sonucunda, MINOCA popülasyonunda uzun dönem mortaliteyi öngören bağımsız risk faktörleri (independent predictors) şu şekilde saptanmıştır:

Yaş: Yaş değişkeninin mortalite açısından çok güçlü ve bağımsız bir belirleyici olduğu görülmüş olup; yaşta meydana gelen her 1 birimlik (yıl) artışın, ölüm riskini istatistiksel olarak anlamlı biçimde %9 oranında artırdığı saptanmıştır (HR=1,090; %95 GA: 1,053–1,128; $p<0,001$).

Aktif Sigara Kullanımı: Önlenebilir majör risk faktörlerinden olan sigara kullanımının, mortalite riskini bağımsız olarak 3,3 kat artırdığı saptanmış ve sigaranın MINOCA hastalarında en güçlü prognostik belirleyicilerden biri olduğu gösterilmiştir.(HR=3,394; %95 GA: 1,510–7,629; p=0,003).

Öte yandan, univaryat analizde anlamlı çıkan hipertansiyon, hiperlipidemi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), taburculuk ASA kullanımı ve maksimum kreatinin değişkenlerinin; multivaryat modele diğer faktörler (yaş ve sigara) eklendiğinde mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı birer bağımsız öngördürücü özelliklerini yitirdikleri belirlenmiştir.

Mortalite gelişimini etkileyen değişkenlere ait detaylı Cox Regresyon analizi sonuçları Tablo 14'te sunulmuştur.

HR (%95 GA) | **p Değeri** | **Multivaryat Analiz**

Tablo 14. Mortalite Gelişimini Öngören Değişkenlerin Cox Regresyon Analizi

	Univariate			Multivariate		
	HR	95,0% CI	p	HR	95,0% CI	p
Cinsiyet	1,202	(0,613-2,359)	0,592			
Yaş	1,078	(1,049-1,107)	0,000	1,090	(1,053-1,128)	**<0,001**
Diyabetes Mellitus (DM)	1,925	(0,963-3,848)	0,064			
Hipertansiyon (HT)	2,137	(1,049-4,355)	0,037	0,531	(0,233-1,21)	0,132
Hiperlipidemi (HL)	2,716	(1,181-6,249)	0,019	1,447	(0,579-3,616)	0,429
Stroke Öyküsü	2,307	(0,552-9,645)	0,252			
Sigara	3,786	(1,843-7,776)	0,000	3,394	(1,51-7,629)	**0,003**
LVEF %	0,919	(0,856-0,987)	0,021	0,987	(0,914-1,064)	0,726
Asetilsalisilik asit Kullanımı	3,185	(1,288-7,876)	0,012	1,139	(0,424-3,064)	0,796
Maksimum Kreatinin (mg/dL)	2,917	(1,2-7,093)	0,018	0,859	(0,323-2,287)	0,761
Maksimum Troponin	1,000	(0,999-1)	0,228			
Geliş CRP (mg/dL)	0,988	(0,97-1,006)	0,175			
Hemoglobin (g/dL)	0,924	(0,762-1,122)	0,426			

COX Regresyon Testi uygulanmıştır.

MACE Gelişimini Öngören Bağımsız Değişkenlerin Değerlendirilmesi:

Mortalite analizine ek olarak, hastaların uzun dönem takiplerinde kompozit bir sonlanım olan İstenmeyen Majör Kardiyovasküler Olay (MACE) gelişimi üzerinde etkili olabilecek potansiyel risk faktörleri de Cox Regresyon modeliyle ayrıca analiz edilmiştir. Öncelikle yapılan univaryat analizde; çalışmanın temel hipotezini en güçlü şekilde destekleyecek biçimde, Cinsiyet değişkeninin MACE gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı hiçbir etkisinin olmadığı (HR=0,757; %95 GA: 0,457-1,256; p=0,282) kanıtlanmış ve cinsiyet parametresi modele bir risk faktörü olarak girmemiştir. Univaryat analizde p<0,05 saptanan klinik parametreler (Yaş, DM, HT, HL, Sigara, ASA kullanımı ve maksimum kreatinin) multivaryat modele dahil edilerek analiz edilmiştir.

Multivaryat analiz sonucunda, MINOCA popülasyonunda MACE gelişimini öngören bağımsız risk faktörleri şu şekilde saptanmıştır:

Yaş: Yaş değişkeninin MACE gelişimi açısından bağımsız bir belirleyici olduğu ve yaşta meydana gelen her 1 birimlik artışın, MACE riskini istatistiksel olarak anlamlı biçimde %5,6 oranında artırdığı saptanmıştır (HR=1,056; %95 GA: 1,031–1,080; p<0,001).

Aktif Sigara Kullanımı: Sigara kullanımının MACE açısından en agresif ve bağımsız risk belirleyicisi olduğu saptanmıştır. Aktif sigara içen MINOCA hastalarında uzun dönem MACE gelişme riskinin, içmeyenlere kıyasla **4,2 kat** daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır (HR=4,196; %95 GA: 2,348–7,498; p<0,001).

Öte yandan, univaryat modelde anlamlı çıkan diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), ASA kullanımı ve maksimum kreatinin değişkenlerinin; multivaryat modele Yaş ve Sigara gibi majör belirleyiciler eklendiğinde MACE gelişimi üzerinde istatistiksel olarak bağımsız birer etkiye sahip olmadıkları belirlenmiştir.

Değişkenlerin MACE gelişimine etkisini gösteren detaylı Cox Regresyon analizi sonuçları Tablo 15'te sunulmuştur.

Tablo 15: Değişkenlerin MACE gelişimine etkisinin COX regresyon analizi ile incelenmesi

	Univariate			Multivariate		
	HR	95,0% CI	p	HR	95,0% CI	P
Cinsiyet	0,757	(0,457-1,256)	0,282			
Yaş	1,054	(1,035-1,073)	0,000	1,056	(1,031-1,080)	**<0,001**
Diyabetes Mellitus (DM)	1,765	(1,062-2,934)	0,028	0,865	(0,493-1,517)	0,613
Hipertansiyon (HT)	2,684	(1,576-4,572)	0,000	0,920	(0,478-1,769)	0,802
Hiperlipidemi (HL)	2,214	(1,18-4,155)	0,013	1,253	(0,626-2,508)	0,524
eski stroke	1,323	(0,322-5,429)	0,698			
Sigara	4,091	(2,407-6,952)	0,000	4,196	(2,348-7,498)	**<0,001**
LVEF%	0,956	(0,902-1,012)	0,121			
Asetilsalisilik asit Kullanımı	3,444	(1,777-6,674)	0,000	1,642	(0,810-3,330)	0,169
Maksimum Kreatinin (mg/dL)	3,183	(1,665-6,084)	0,000	1,143	(0,565-2,313)	0,709
Maksimum Troponin	1,000	(1-1)	0,801			
Geliş CRP (mg/dL)	0,989	(0,976-1,001)	0,074			
Hemoglobin (g/dL)	0,946	(0,825-1,085)	0,427			

COX Regresyon Testi uygulanmıştır.

4.8. MACE Gelişimini Öngörmede Yaş İçin ROC Analizi

Cox regresyon analizinde MACE gelişimi açısından bağımsız ve güçlü bir öngördürücü olduğu saptanan "Yaş" değişkeninin, prognostik ayırt edici gücünü değerlendirmek ve klinik bir sınır belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulanmıştır.

Analiz sonucunda, MACE gelişimini öngörmede yaş parametresi için Eğri Altında Kalan Alan (AUC - Area Under the Curve) 0,679 olarak bulunmuştur (Standart Hata = 0,040; %95 GA: 0,601–0,756; p<0,001). Bu sonuç, yaş faktörünün MINOCA hastalarında uzun dönem MACE gelişimini öngörmede istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ve orta düzeyde bir ayırt edici güce sahip olduğunu kanıtlamaktadır.

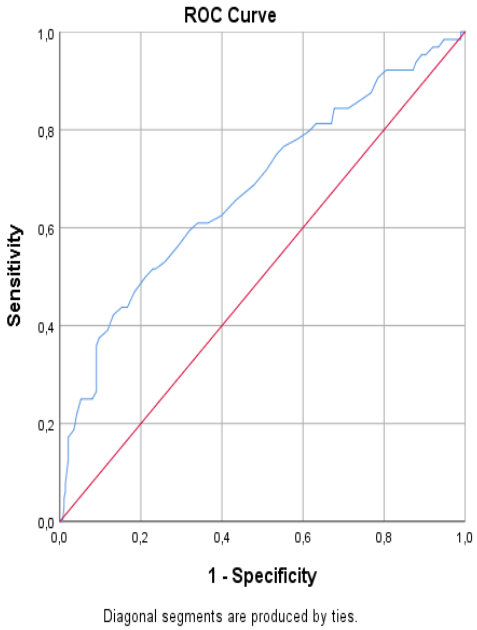
Klinik pratikte risk stratifikasyonuna rehberlik etmesi amacıyla hesaplanan Youden indeksine göre; MACE gelişimini öngörmede optimal kesme değeri (cut-off) 63,5 yıl olarak belirlenmiştir. Bu kesme değerinde (Yaş ≥ 63,5), testin duyarlılığı (sensitivite) %61 ve özgüllüğü (spesifite) %66 olarak hesaplanmıştır.

MACE gelişimine göre yaş parametresine ait detaylı ROC analizi bulguları Tablo 16'da ve ilgili ROC eğrisi grafiği Şekil 1'de sunulmuştur.

Tablo 16. MACE gelişimine göre yaş parametresi için ROC analizi bulguları

AUC	se	p	Asymptotic 95% CI		Kesme değeri	Sensitivity	Specificity
			Lower Bound	Upper Bound			
0,679	0,040	0,000	0,601	0,756	63,50	0,61	0,66

ROC testi



Şekil 1. MACE gelişimini öngörmede yaş parametresi için ROC eğrisi

4.9. Kaplan-Meier Sağkalım (Survival) Analizleri

Mortalite ve MACE gelişimleri üzerinde bağımsız ve anlamlı etkileri saptanan öngördürücü değişkenlerin, hastaların uzun dönem sağkalım süreleri üzerindeki etkisini incelemek amacıyla Kaplan-Meier sağkalım analizi uygulanmıştır.

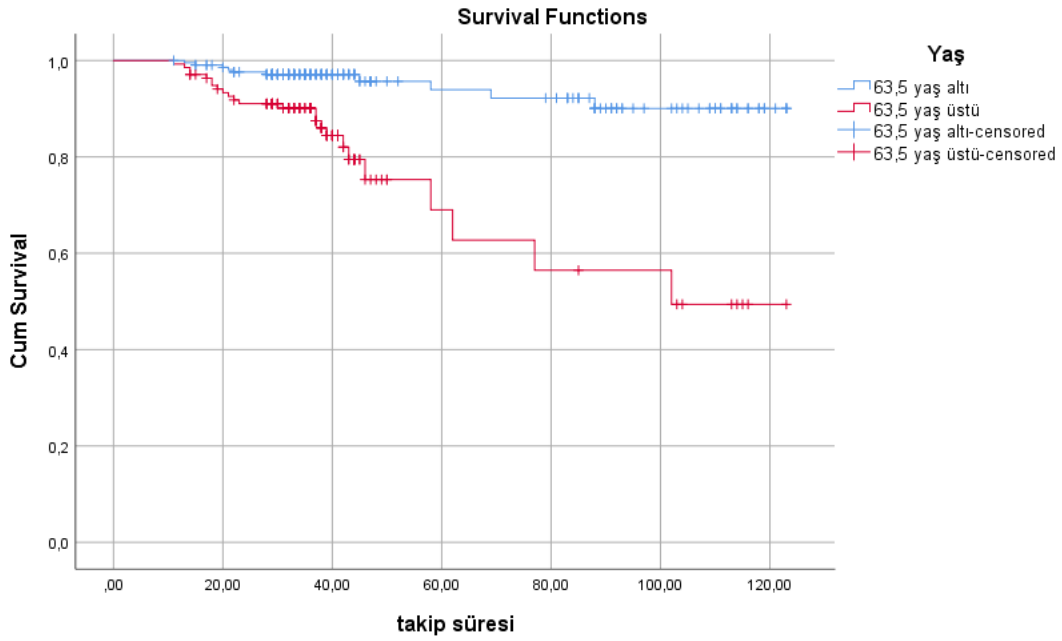
Bu kapsamda, öncelikle ROC analizinde belirlenen 63,5 yaş kesme değerine (cut-off) göre çalışma popülasyonu iki gruba ayrılarak genel sağkalım analizleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan analiz sonucunda; 63,5 yaş altındaki hastaların tahmini ortalama sağkalım süresi 116,09 ay (Standart Hata [SE]: 2,25; %95 GA: 111,69–120,50) olarak hesaplanırken; 63,5 yaş ve üzerindeki hastalarda ortalama sağkalım süresinin belirgin bir düşüşle 88,37 aya (SE: 6,83; %95 GA: 74,99–101,76) gerilediği bulunmuştur.

İki yaş grubunun sağkalım eğrileri karşılaştırıldığında, Log-Rank testi sonucuna göre gruplar arası genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Bu çarpıcı bulgu, MINOCA popülasyonunda 63,5 yaşın üzerinde olan hastalarda uzun dönem olaysız sağkalım (survival) süresinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu ve mortalite riskinin dramatik şekilde arttığını kanıtlamaktadır.

Tablo 17. Yaş gruplarına göre genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

Yaş	Estimate	Se	95% CI		p
			Lower Bound	Upper Bound	
63,5 yaş altı	116,09	2,25	111,69	120,50	**<0,001**
63,5 yaş üstü	88,37	6,83	74,99	101,76	

Kaplan Meier testi



Şekil 2. Yaş gruplarına göre genel sağkalım (Kaplan-Meier) eğrileri

Aktif sigara kullanım durumuna göre hastaların genel sağkalım analizleri değerlendirildiğinde; sigara kullanmayan hastalarda tahmini ortalama sağkalım süresi 113,75 ay (Standart Hata [SE]: 2,78; %95 GA: 108,31–119,19) olarak hesaplanırken, aktif sigara kullanan hastalarda bu sürenin belirgin bir düşüşle 96,98 aya (SE: 5,32; %95 GA: 86,56–107,40) gerilediği saptanmıştır.

İki grubun sağkalım eğrileri karşılaştırıldığında, Log-Rank testi sonucuna göre gruplar arası genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Bu bulgu, Cox regresyon analizini destekler nitelikte

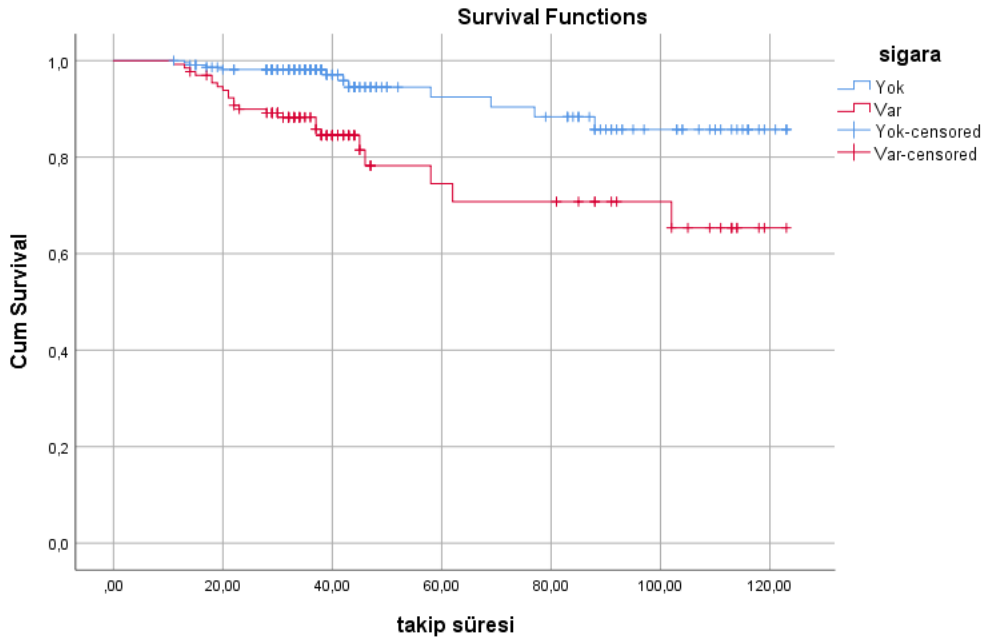
olup; aktif sigara kullanımının MINOCA hastalarında uzun dönem olaysız sağkalım süresini dramatik ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısalttığını kesin olarak göstermektedir.

Sigara kullanım durumuna göre sağkalım sürelerinin karşılaştırmalı analizi Tablo 18'de ve ilgili Kaplan-Meier sağkalım eğrileri Şekil 3'te sunulmuştur.

Tablo 18. Sigara kullanım durumuna göre genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

Sigara	Estimate	Se	95% CI		P
			Lower Bound	Upper Bound	
Yok	113,75	2,78	108,31	119,19	**<0,001**
Var	96,98	5,32	86,56	107,40	

Kaplan Meier testi



Şekil 3. Sigara kullanım durumuna göre genel sağkalım (Kaplan-Meier) eğrileri

Genel sağkalım analizlerine ek olarak, hastaların "MACE'siz Sağkalım (MACE-Free Survival)" süreleri de yaş ve aktif sigara kullanımı faktörlerine göre ayrıca değerlendirilmiştir.

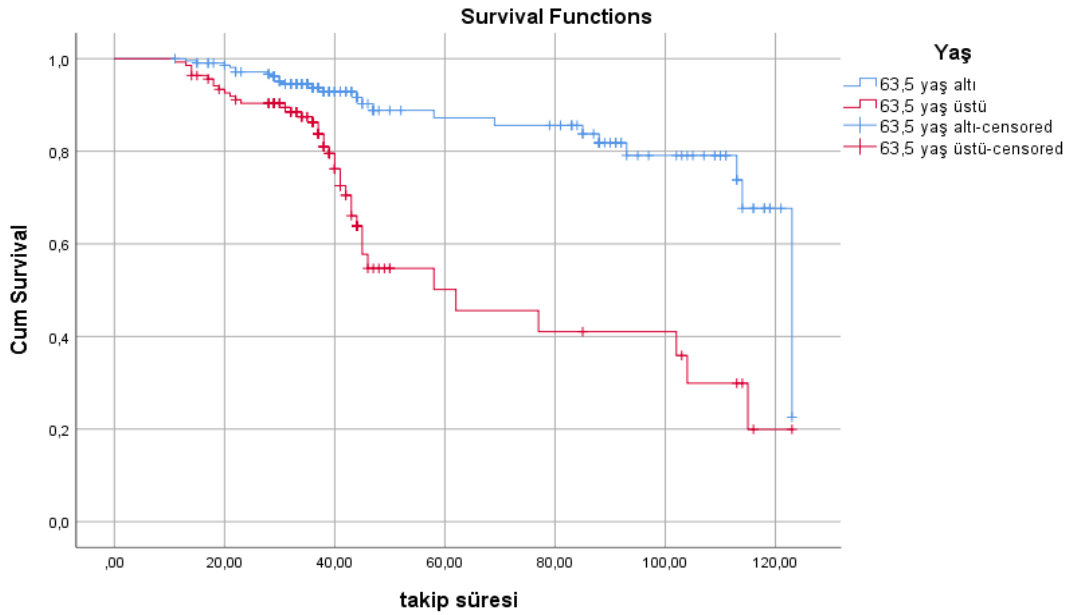
ROC analizinde belirlenen 63,5 yaş kesme değerine göre hastalar incelendiğinde; 63,5 yaş altındaki hastaların tahmini ortalama MACE'siz sağkalım süresi 107,83 ay (Standart Hata [SE]: 3,06; %95 GA: 101,83–113,82) iken, 63,5 yaş ve üzerindeki grupta bu sürenin dramatik bir düşüşle 72,73 aya (SE: 5,84; %95 GA: 61,28–84,18) gerilediği saptanmıştır. Kaplan-Meier eğrileri Log-Rank testi ile karşılaştırıldığında, iki yaş grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu kanıtlanmıştır ($p<0,001$). Bu bulgu, 63,5 yaş ve üzeri MINOCA hastalarında İstenmeyen Majör Kardiyak Olay (MACE) gelişiminin çok daha erken dönemde ortaya çıktığını ve MACE'siz olaysız sağkalım süresinin anlamlı ölçüde kısaldığını göstermektedir.

Yaş gruplarına göre MACE'siz sağkalım sürelerinin karşılaştırmalı analizi Tablo 19'da ve ilgili Kaplan-Meier sağkalım eğrileri Şekil 4'te sunulmuştur.

Tablo 19. Yaş gruplarına göre MACE'siz sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

Yaş	Estimate	Se	95% CI		P
			Lower Bound	Upper Bound	
63,5 yaş altı	107,83	3,06	101,83	113,82	**<0,001**
63,5 yaş üstü	72,73	5,84	61,28	84,18	

Kaplan Meier testi



Şekil 4. Yaş gruplarına göre MACE'siz sağkalım (Kaplan-Meier) eğrileri

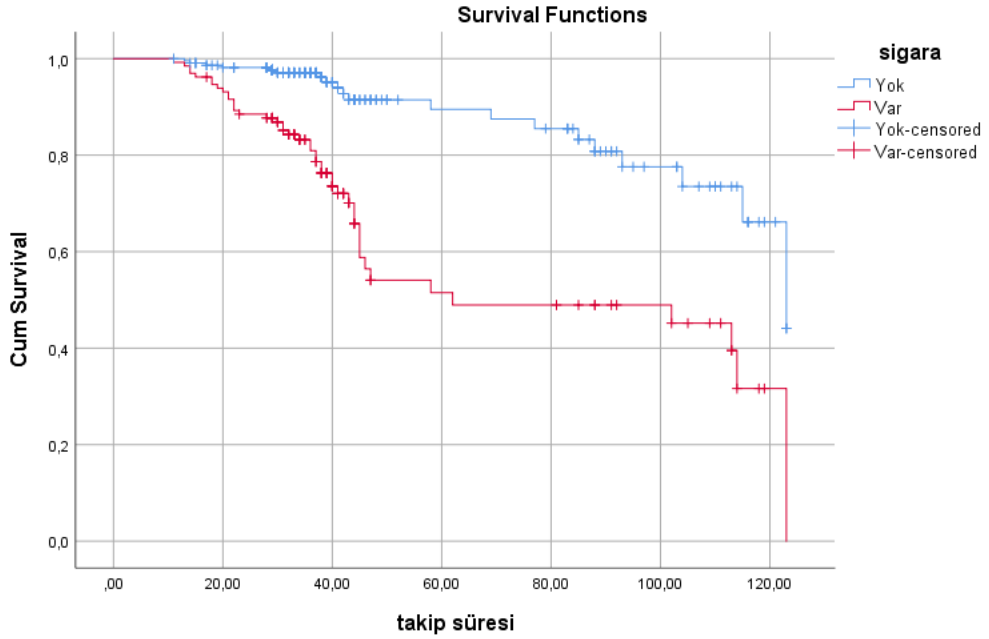
Son olarak, aktif sigara kullanımının hastaların MACE'siz sağkalım (MACE-Free Survival) süreleri üzerindeki etkisi analiz edilmiştir.Sigara kullanmayan hastalarda tahmini ortalama MACE'siz sağkalım süresi 108,09 ay (Standart Hata [SE]: 3,26; %95 GA: 101,69–114,48) olarak hesaplanırken; aktif sigara kullanan hastalarda bu sürenin dramatik bir düşüşle 77,30 aya (SE: 5,39; %95 GA: 66,73–87,88) gerilediği belirlenmiştir.İki grubun Kaplan-Meier sağkalım eğrileri Log-Rank testi ile karşılaştırıldığında, aradaki MACE'siz sağkalım süresi farkının istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Bu bulgu, sigara içen MINOCA hastalarında İstenmeyen Majör Kardiyak Olay (MACE) gelişiminin çok daha erken dönemde ortaya çıktığını ve olaysız sağkalım süresini ciddi şekilde kısalttığını göstermektedir.

Sigara kullanım durumuna göre MACE'siz sağkalım sürelerinin karşılaştırmalı analizi Tablo 20'de ve ilgili Kaplan-Meier sağkalım eğrileri Şekil 5'te sunulmuştur.

Tablo 20. Sigara kullanım durumuna göre MACE'siz sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

Sigara	Estimate	Se	95% CI		P
			Lower Bound	Upper Bound	
Yok	108,09	3,26	101,69	114,48	**<0,001**
Var	77,30	5,39	66,73	87,88	

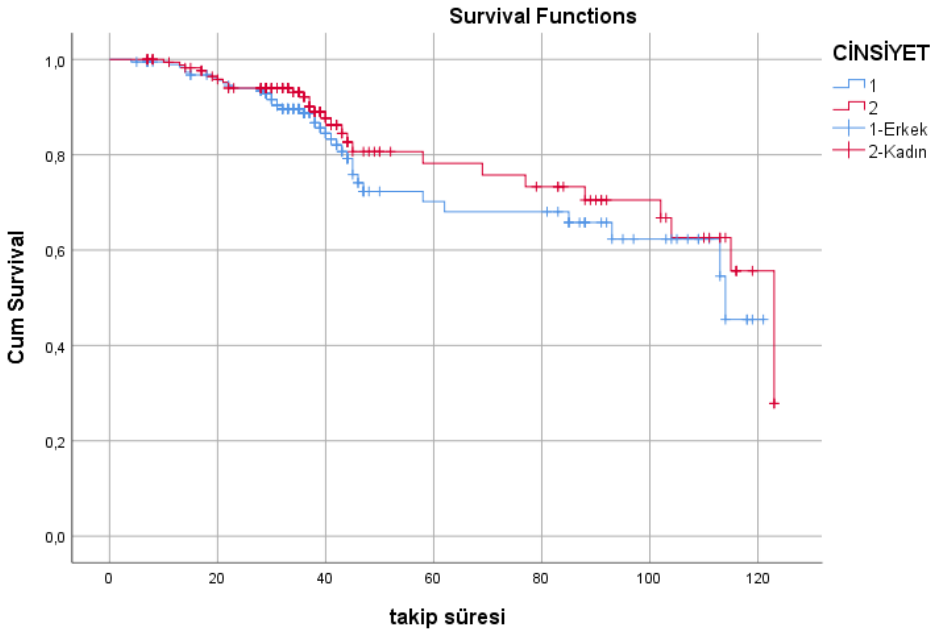
Kaplan Meier testi



Şekil 5. Sigara kullanım durumuna göre MACE'siz sağkalım (Kaplan-Meier) eğrileri

Çalışma popülasyonumuzda cinsiyetin uzun dönem MACE gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla Kaplan-Meier sağkalım analizi uygulanmıştır. Şekil 6'daki sağkalım eğrilerinde izlendiği üzere, kadın ve erkek hastaların MACE gelişimsiz sağkalım çizgileri takip süresi boyunca birbirinden ayrışmamakta ve oldukça paralel seyretmektedir. Yapılan Log-Rank testi sonucunda, iki cinsiyetin MACE'siz sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,290). Bu bulgu; kadın hastaların yüksek metabolik yükü ile erkek hastaların tütün maruziyetinin uzun

dönemde birbirini dengeleyerek iskemik risk eşitliği yarattığı tezini istatistiksel olarak doğrulamaktadır.



Şekil 6. Cinsiyete göre MACE'siz sağkalım (Kaplan-Meier) eğrileri

5. TARTIŞMA

Çalışma Popülasyonu ve Örneklem Gücünün Literatürdeki Yeri

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nin 2015-2025 yıllarını kapsayan on yıllık veri tabanı, koroner anjiyografisinde obstrüktif darlık saptanmayan (stenoz <%50) 370 MINOCA hastasının uzun dönemli klinik seyrini analiz etmemize olanak sağlamıştır. Literatürde ve günlük klinik pratikte epikardiyal arterlerin anlamlı darlık görülmemesi nedeniyle uzun yıllar daha masum (benign) bir tablo olarak algılanan MINOCA'nın, serimizde saptadığımız %17,8'lik kümülatif MACE insidansı, bu hastaların aslında ne kadar ciddi bir kardiyovasküler risk havuzunda olduğunu açıkça göstermektedir.Elde ettiğimiz bu oranlar, sadece tek merkezli bir gözlem olmanın ötesinde, güncel literatürle de tam bir uyum içindedir. Nitekim 30.281 hastayı kapsayan Ang ve ark.(25) meta-analizinde, MINOCA hastalarının uzun dönemli takibinde majör iskemik olay riskinin küçümsenmeyecek düzeyde devam ettiği vurgulanmıştır. Bununla birlikte, MINOCA literatürünün en geniş kayıt çalışmalarından biri olan SWEDEHEART (Lindahl ve ark.)(30) verilerinde, 9.136 hastanın 4,1 yıllık takibinde gözlenen %23,9'luk kümülatif MACE insidansı da, koroner obstrüksiyon olmamasının hastaları iskemik olaylardan korumadığını teyit etmektedir. On yıla yayılan yüksek hacimli verimiz, bu uluslararası kayıtlarla paralel seyrederek MINOCA'nın prognostik ciddiyetini kendi popülasyonumuzda doğrulamaktadır.

Cinsiyet odaklı risk dağılımına bakıldığında; Ang ve ark. (25) tarafından yapılan kapsamlı meta-analizde uzun dönemli MACE riskinin kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak benzer olduğu vurgulanmıştır. Literatürün işaret ettiği bu cinsiyetten bağımsız risk eşitliği, serimizdeki uzun dönem takip verilerinde de her iki cinsiyetin klinik sonlanımları arasında anlamlı bir farklılık izlenmemesiyle tam olarak desteklenmektedir. Benzer şekilde, genç ve orta yaşlı hastaları inceleyen VIRGO (Safdar ve ark. 2018)(23) çalışmasında da, kadınların daha yüksek metabolik risk yüküne (diyabet, hipertansiyon) sahip olmalarına rağmen klinik sonlanımlarının erkeklerle benzer seyrettiği görülmüştür. Kohortumuzda saptadığımız bu cinsiyet paradoksu, uluslararası verilerle paralellik göstermektedir. Ulusal verilerimiz açısından bakıldığında; Türkiye'deki MINOCA profiline ışık tutan MINOCA-TR (Gök ve ark. 2022) (26) çalışması, ülkemizdeki hastaların metabolik risk faktörlerinin ne kadar yoğun ve

kompleks olduğunu ortaya koymuştur. Gök ve arkadaşlarının saptadığı bu yüksek risk profilinin, bizim geniş izlemimizde zamanla %17,8'lik kümülatif MACE insidansına ulaşarak klinik bir iskemik yüke dönüşmesi verilerimizin iç geçerliliğini artırmaktadır. Canton ve ark. (2023) (28) tarafından da açıkça belirtildiği üzere, MINOCA olgularını en az obstrüktif koroner hastalık kadar riskli kabul eden agresif sekonder koruma yaklaşımı, bizim serimizde gözlemlediğimiz bu tabloyla birebir uyuşmaktadır. Sonuç olarak, kohortumuzun %51,4'ünün (n=190) erkek hastalardan oluşması, geleneksel olarak MINOCA'yı sadece post-menopozal kadınlara özgü bir sendrom olarak etiketleyen klasik algıyı kırmaktadır. Bu dengeli demografik dağılım; sigara, diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik risk faktörlerinin yoğun olduğu toplumumuzda, MINOCA'nın her iki cinsiyeti de eşit derecede tehdit eden geniş bir klinik spektrumda değerlendirilmesi gerektiğini net bir şekilde göstermektedir.

Cinsiyet Paradoksu ve Uzun Dönemli MACE İlişkisi

Altta yatan etiyolojik mekanizmaların (plak rüptürü, erozyon, mikrovasküler disfonksiyon) içerdiği yüksek heterojenite, MINOCA hastalarındaki cinsiyet odaklı prognostik farklılıkları güncel literatürün en dinamik araştırma alanlarından biri haline getirmiştir. Çalışmamızda on yıllık kümülatif izlem sonuçları, MACE insidansı açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Ancak bu prognostik benzerlik, her iki grubun başlangıçtaki klinik risk profillerinin homojen olduğu yanılgısına yol açmamalıdır. Aksine, verilerimiz derinlemesine incelendiğinde, kadın ve erkek hastalar arasında bazal özellikler ve risk faktörü dağılımı bakımından dikkat çekici bir risk dengelenmesi olduğu görülmektedir. Öncelikle yaş faktörü ele alındığında; kohortumuzdaki kadın hastaların erkeklere göre anlamlı derecede daha ileri yaşta olduğu saptanmıştır (kadın 64,2 ± 10,7 vs. erkek 58,1 ± 12,0 yaş; $p<0,001$). Kadın hastaların bu belirgin yaş dezavantajına karşın erkeklerle benzer MACE oranlarına sahip olması oldukça dikkat çekicidir. Bu bulgumuz, literatürdeki en güncel derlemelerin de (La ve ark. 2024)(24) doğruladığı üzere, kadın MINOCA hastalarının klinik prezentasyonda erkeklere kıyasla karakteristik olarak daha ileri yaşta oldukları gözlemi ile uyumludur. Benzer şekilde, genç ve orta yaşlı hastaları odağına alan VIRGO (Safdar ve ark. 2018)(23) çalışmasında da kadınların daha yüksek yaş ve risk profiline rağmen benzer iskemik olay oranlarına ulaşması rapor edilerek bu durum desteklenmiştir.

Metabolik risk yükü açısından bakıldığında, kadın hastaların erkeklere kıyasla belirgin düzeyde daha yüksek bir kardiyometabolik risk profiline sahip olduğu görülmektedir. Serimizde diyabet prevalansı kadınlarda %30,6 iken erkeklerde %20,0 seviyesindedir; hipertansiyon ise kadınların %57,8'inde mevcutken erkeklerde bu oran %43,7 olarak saptanmıştır. ($p<0,05$). Bu noktada güncel literatürde ortaya konulan "cinsiyete özgü MACE öngördürücüleri" kavramı son derece aydınlatıcıdır (24). İlgili derlemede, MINOCA sonrası uzun dönem iskemik olayları tetikleyen ana faktörlerin kadınlar için 'ileri yaş ve hipertansiyon', erkekler için ise yoğun sigara kullanımı olduğu belirtilmektedir. Kohortumuzda saptadığımız bu yüksek metabolik risk yükü, uluslararası verilerle paralellik göstermekte olup; Canton ve ark. (2023)(28) tarafından da vurgulandığı üzere, kadınlardaki iskemik sonlanımların plak rüptüründen ziyade, uzun dönem mikrovasküler disfonksiyonu besleyen bu kronik hipertansif ve diyabetik zemin üzerinden şekillendiğini düşündürmektedir.Ancak bu dengeyi kuran en kritik karşı faktör, erkeklerdeki yoğun tütün maruziyetidir. Çalışmamızda erkek hastaların %45,3'ü aktif sigara içicisi iken kadınlarda bu oran sadece %28,3'tür ($p=0,001$). Bu karakteristik risk dağılımı profili, ülkemizdeki yerel verilerle de güçlü bir paralellik göstermektedir. Nitekim Gök ve ark. (MINOCA-TR, 2022) (26) çalışmasında da MINOCA hastalarında diyabet ve hipertansiyon prevalansının kadın hastalarda belirgin şekilde kümelendiği, erkeklerde ise sigara kullanımının baskın olduğu rapor edilmiştir.Sonuç olarak; kadınların ileri yaş ve yoğun metabolik risk odaklı fenotipi, erkeklerin yoğun sigara kullanımı üzerinden yaşadığı agresif vasküler risk ile dengelenmekte ve bu durum popülasyonumuzda her iki cinsiyetin uzun dönemli benzer bir noktada birleştirmektedir. Bu cinsiyet paradoksu, MINOCA yönetiminde risk stratifikasyonunun sadece cinsiyet üzerinden değil; hastaların bireysel risk faktörü yükü ve cinsiyete özgü patofizyolojik mekanizmalar üzerinden kurgulanması gerektiğini hatırlatmaktadır.(24)

Yaşın Prognoz Açısından Önemi

Genel kardiyovasküler literatürde ileri yaş; komorbidite yükünün artışı, vasküler kompliyansın azalması ve rejeneratif kapasitenin gerilemesi gibi multifaktöryel süreçler nedeniyle mortalite ve morbiditenin en güçlü bağımsız belirleyicilerinden biri kabul edilmektedir. MINOCA popülasyonunda da yaşın bu merkezi prognostik rolü, SWEDEHEART (Lindahl ve ark.)(30) ve Ang ve ark. (2024) (25) gibi geniş ölçekli

çalışmalarda defaatle vurgulanmıştır. On yıllık izlem sonuçlarımıza göre; MACE gelişen hastaların yaş ortalamasının (67,5 ± 8,8), olay izlenmeyen hastalara (59,8 ± 12,2) göre anlamlı derecede daha ileri olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışmamızda yaş değişkeninin MACE öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı bir ayırt ediciliğe sahip olduğu ve yüksek duyarlılık (%61) ve özgüllük (%66) değerlerini sağlayan eşik değerin 63,5 yaş olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, Canton ve ark. (2023) [18] tarafından MINOCA'da kötü prognozun en temel belirleyicilerinden biri olarak işaret edilen ileri yaş ile paralellik göstermektdir. 63,5 yaş üzerindeki hastalarımızda MACE insidansının, bu eşik değerin altındaki gruba göre belirgin şekilde kümelenmesi; bu yaş grubundaki hastaların taburculuk sonrası takip sıklığının artırılması, statin ve antitrombositik tedavi optimizasyonu ile eşlik eden metabolik risk faktörlerinin (DM, HT) daha agresif bir titizlikle yönetilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Özellikle yaşın, her iki cinsiyet kohortumuzda da MACE öngörüsünde bağımsız bir güç sergilemesi; biyolojik yaşlanmanın vasküler kırılganlık üzerindeki etkisinin MINOCA fenotipinden bağımsız olarak evrensel bir risk faktörü olduğunu doğrulamaktadır.

Diyabet ve Hipertansiyonun MACE Üzerindeki Kümülatif Etkisi

Çalışmamızda özellikle kadın hastalarda saptanan yüksek diyabet (%30,6) ve hipertansiyon (%57,8) prevalansı, VIRGO (Safdar ve ark. 2018) [21] verileriyle çarpıcı bir benzerlik göstermektedir. VIRGO çalışmasında, kadınların erkeklere oranla çok daha ağır bir metabolik risk profiline sahip olmalarına rağmen MACE açısından benzer sonuçlar sergilemesi; serimizde saptadığımız yüksek risk yüküne rağmen prognostik eşitlik bulgusunu desteklemektedir.Sonuç olarak; serimizde saptadığımız yüksek diyabet ve hipertansiyon prevalansı, MINOCA hastalarının koroner anjiyografide obstrüktif darlık saptanmaması nedeniyle düşük riskli kabul edilmesinin yanıltıcı olabileceğini göstermektedir. Kadın hastalardaki bu yoğun metabolik profilin, VIRGO çalışmasında tanımlanan yüksek risk kümelenmesi ile örtüşmesi; bu hastaların uzun dönemli yönetiminde sadece iskemik olaylara odaklanılmaması, Canton ve ark. (2023) (18) tarafından işaret edilen mikrovasküler zemin üzerindeki metabolik kontrolün de sıkı tutulması gerektiğini ortaya koymaktadır. Verilerimiz, MINOCA'da cinsiyetler arası saptanan prognostik benzerliğin arkasında yatan bu kompleks risk dağılımının,

literatürdeki cinsiyet paradoksu kavramını destekleyen ve klinik yönetim stratejilerini şekillendirebilecek temel bir belirleyici olduğunu doğrulamaktadır.

Korunmuş Sol Ventrikül Fonksiyonunun Prognostik Değeri ve Klinik Önemi

MINOCA literatüründe başvuru anındaki Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (LVEF), miyokardiyal hasarın boyutunu yansıtan ve uzun dönemli MACE riskini belirleyen en güçlü bağımsız parametrelerden biri kabul edilmektedir. SWEDEHEART (Lindahl ve ark.)(30) gibi geniş ölçekli kayıt çalışmaları, LVEF değerindeki düşüşün mortaliteyi lineer bir şekilde artırdığını göstermiştir. Ancak, çalışmamızın kurgusunda popülasyon homojenliğini sağlamak ve troponin yüksekliğine yol açabilecek belirgin sistolik kalp yetersizliği gibi karıştırıcı faktörleri elimine etmek amacıyla, LVEF < %50 olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu yaklaşım, analizlerin etiyolojiye odaklanmasını ve sonuçların sistolik disfonksiyondan bağımsız olarak değerlendirilmesini mümkün kılmıştır.

Bulgularımız, kohortun hedeflendiği üzere tamamen korunmuş sistolik fonksiyon spektrumunda yer aldığını doğrulamaktadır. Tüm kohortta LVEF medyan değeri %60 (dağılım %50-67) ve ortalaması %58,67 ± 3,53 olarak saptanmıştır. Popülasyonun tamamen korunmuş EF grubunda yer almasına rağmen, uzun dönem izlemde ulaşılan kümülatif MACE insidansı, MINOCA'da kötü prognozun sadece sistolik fonksiyon kaybına bağlanamayacağını açıkça ortaya koymaktadır. Bu durum, LVEF korunmuş olsa dahi; altta yatan mikrovasküler disfonksiyon, vazospazm veya plak erozyonu gibi mekanizmaların uzun dönemli iskemik olay riskini sürdürdüğünü göstermektedir.

Cinsiyetler arası ekokardiyografik kıyaslamada (Tablo 9) LVEF açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) değerlerinin erkeklerde kadınlara oranla anlamlı derecede daha geniş olduğu görülse de (Erkek 50,11 ± 3,68 mm vs. Kadın 46,65 ± 3,84 mm; $p<0,001$), bu durumun patolojik bir dilatasyondan ziyade, erkeklerdeki daha geniş vücut yüzey alanı ve cinsiyete özgü fizyolojik varyasyonlar ile ilişkili olduğu değerlendirilmektedir. Her iki grupta medyan LVEF değerinin %60 olması, saptadığımız cinsiyet Paradoksu bulgusunun, bazal sistolik fonksiyonlardan bağımsız olarak, daha önce tartışılan risk dengelenmesi üzerinden şekillendiğini doğrulamaktadır.Elde ettiğimiz veriler, korunmuş sistolik fonksiyonlara sahip MINOCA hastalarında dahi uzun dönemli MACE riskinin devam

ettiğini ve bu hastaların medikal tedavi optimizasyonunda EF değerinden bağımsız olarak titiz davranılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Erken Dönem İskemik Olaylar ve Taburculuk Sonrası Medikal Tedavi Stratejileri

Çalışmamızın günlük klinik pratiğe sunduğu en çarpıcı verilerden biri, MINOCA hastalarının erken dönem izleminde saptanan iskemik güvenlik profilidir. Kohortumuzda ilk 12 aylık takip periyodunda gözlenen 3 adet MACE olgusunun tamamı tüm nedenlere bağlı mortalite olarak gerçekleşmiş olup; bu kritik erken dönemde hiçbir hastada yeni bir iskemik olay (tekrarlayan miyokard enfarktüsü veya inme) saptanmamıştır. Bu erken iskemik sessizlik, MINOCA olgularının taburculuk sonrası sekonder koruma stratejilerinin, obstrüktif koroner arter hastalığından (KAH) daha farklı ve hastaya özgü kurgulanması gerektiğini net bir şekilde ortaya koymaktadır.Bilindiği üzere obstrüktif KAH'ta, özellikle stent implantasyonu sonrası erken dönem iskemik olayları ve stent trombozunu önlemek amacıyla İkili Antiagregan Tedavi (DAPT) tartışmasız bir endikasyona sahiptir. Ancak koroner anjiyografisinde stentlenmiş veya obstrüktif bir lezyonu bulunmayan MINOCA hastalarında DAPT kullanımının rutin hale getirilmesi, kanama riskini artırarak klinik fayda-zarar dengesini bozabilmektedir. Nitekim MINOCA literatürünün temel taşlarından olan SWEDEHEART (Lindahl ve ark.)(30) çalışmasında da, obstrüktif lezyonu olmayan bu hasta grubunda DAPT kullanımının belirgin bir iskemik prognostik fayda sağlamadığı ve uzun dönemde kanama komplikasyonlarına yol açabileceği tartışılmıştır. Benzer şekilde, Jędrychowska ve ark.(41) tarafından yapılan çalışmada da MINOCA hastalarının taburculuk sonrası iskemik klinik sonlanımları ve medikal tedavi tercihleri arasındaki dengeye dikkat çekilmiştir.

Serimizde ilk 1 yıl içinde düşük MACE oranı gözlenmesi; en güncel 2023 ESC Akut Koroner Sendrom Kılavuzu (7) önerileriyle de tam bir uyum içinde, altta yatan spesifik bir plak rüptürü kesin olarak kanıtlanmadıkça bu hastaların taburculuğunda agresif DAPT stratejisi yerine Tekli Antiagregan Tedavi (SAPT) stratejisinin tercih edilebileceğini göstermektedir. Nitekim çalışma kohortumuzun medikal tedavi profili incelendiğinde; hastalarımızın büyük bir kısmının taburculukta Tekli Antiagregan Tedavi (SAPT) temelini oluşturan Asetilsalisilik asit (ASA) (%71,6) tedavisi aldığı, İkili Antiagregan Tedavi (DAPT) kullanım oranının ise oldukça düşük bir seviyede (%15,1) kaldığı görülmüştür.Kohortumuzun ağırlıklı olarak SAPT ile taburcu edilmesine rağmen

ilk yıl hiçbir hastada yeni bir iskemik olay gözlenmemesi, SAPT stratejisinin bu hasta grubunda iskemik güvenliği sağlamada fazlasıyla yeterli olduğunu verilerimizle doğrulamaktadır.Önceki bölümlerde vurguladığımız yoğun metabolik risk yükü (diyabet ve hipertansiyon) göz önüne alındığında; endotel fonksiyonlarını iyileştirmek ve non-obstrüktif plakların stabilizasyonunu sağlamak amacıyla erken dönem iskemik sessizliğe güvenip hastayı tamamen tedavisiz bırakmak yerine, ağırlıklı olarak uyguladığımız SAPT ve yüksek yoğunluklu Statin kombinasyonundan oluşan net bir taburculuk profilinin (8,30), MINOCA hastaları için hem iskemik açıdan güvenli hem de kanama riski açısından optimum bir sekonder koruma şemsiyesi oluşturduğu görülmektedir. Nitekim SWEDEHEART (30)verilerinde de statin kullanımının bu popülasyonda iskemik sonlanımları anlamlı derecede iyileştirdiğinin gösterilmesi, kılavuzların (8) bu konudaki agresif lipid düşürücü stratejilerini desteklemektedir.

Biyokimyasal ve Hematolojik Belirteçlerin Prognostik Rolü ve Demografik Dağılımı

Genel akut koroner sendrom literatüründe, başvuru anındaki inflamatuvar belirteçlerin (CRP, lökosit vb.) yüksekliği ve miyokardiyal hasarın boyutunu yansıtan pik troponin değerleri, uzun dönemli iskemik olayların ve mortalitenin en güçlü bağımsız öngördürücüleri arasında kabul edilmektedir. Ancak, çalışmamızın çok değişkenli Cox regresyon modellerinde beklenenin aksine; miyokardiyal nekrozun boyutunu yansıtan maksimum troponin seviyelerinin (p=0,801) ve başvuru CRP değerlerinin (p=0,074) MACE gelişimi üzerinde bağımsız bir prognostik öngördürücü olmadığı saptanmıştır.Literatürde SWEDEHEART (Lindahl ve ark.)(30) gibi bazı geniş çaplı kayıtlarda biyobelirteç yüksekliği ile kötü prognoz arasında ilişki bildirilse de, bizim kohortumuzda elde edilen bu bulgu, MINOCA'da uzun dönemli iskemik riskin sadece başvuru anındaki akut miyokardiyal hasarın boyutuyla açıklanamayacak kadar multifaktöryel olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, MINOCA hastalarının prognozunda akut inflamasyondan ziyade; hastanın ileri yaşı, birikmiş metabolik risk yükü ve aktif sigara kullanımı gibi kronik zeminin daha belirleyici bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Laboratuvar parametrelerinin cinsiyet eksenindeki dağılımı incelendiğinde; akut miyokardiyal hasar ve inflamasyon belirteçleri açısından kadın ve erkekler arasında

anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Buna karşın lipid profiline bakıldığında; total kolesterol (p=0,006) ve kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu (kardiyoprotektif) etkileri olduğu iyi bilinen (3,8) HDL kolesterol (p<0,001) düzeylerinin kadın hastalarda erkeklere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kadın hastaların, yüksek HDL gibi geleneksel olarak koruyucu kabul edilen bir lipid profiline sahip olmalarına rağmen uzun dönemde erkeklerle benzer MACE oranları sergilemeleri oldukça dikkat çekicidir.Zira bu durum, VIRGO (Safdar ve ark.) (23) çalışmasında da vurgulandığı üzere, kadın MINOCA hastalarında geleneksel koruyucu faktörlerin (HDL'nin) prognostik gücünü kaybedebildiğini ve mikrovasküler disfonksiyon gibi spesifik mekanizmaların iskemik sonlanımlarda daha baskın hale gelerek literatürdeki cinsiyet paradoksunu derinleştirdiğini göstermektedir.Hematolojik veriler açısından değerlendirildiğinde; kadın hastalarımızda başvuru hemoglobin düzeylerinin (12,53 ± 1,42 g/dL), erkek hastalara oranla istatistiksel olarak ileri derecede düşük olduğu görülmüştür (p<0,001). Kadın kohortumuzda saptadığımız bu daha düşük anemi eşiği ve bazal hemoglobin bulgusu; sadece ülkemizin kayıt çalışması olan MINOCA-TR (Gök ve ark. 2022)(26) ile değil, aynı zamanda Ang ve ark. (2024) (25) gibi geniş kapsamlı uluslararası meta-analizlerin sonuçlarıyla da tam bir uyum içindedir. Bu durum, kadınlarda anemiye sekonder gelişen miyokardiyal oksijen arz/talep dengesizliğinin (Tip 2 MI fizyolojisi) MINOCA etiyolojisinde erkeklere kıyasla çok daha belirgin bir rol oynadığını ulusal ve uluslararası arenada doğrulamaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken bazı metodolojik kısıtlılıklar mevcuttur. İlk olarak, çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif bir tasarıma sahip olması, elde edilen bulguların genel popülasyona uyarlanabilirliği açısından doğal bir kısıtlılık yaratmaktadır. Ancak, on yıllık geniş bir periyodu kapsayan 370 hastalık yüksek hacimli kohortumuz, bu metodolojik kısıtlılığı önemli ölçüde dengelemekte ve çalışmamıza güçlü bir gerçek dünya verisi niteliği kazandırmaktadır. İkinci ve en önemli kısıtlılığımız, MINOCA etiyolojisini kesin olarak aydınlatmada altın standart kabul edilen ileri görüntüleme yöntemlerinin rutin kullanımındaki eksikliktir. Güncel kılavuzlar MINOCA tanısının netleştirilmesi, miyokardit veya Takotsubo kardiyomiyopatisi gibi taklit edici durumların dışlanması için

Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR) görüntülemeyi; altta yatan plak erozyonu veya rüptürünün tespiti için ise Optik Koherens Tomografi (OCT) veya İntravasküler Ultrason (IVUS) gibi intravasküler görüntüleme yöntemlerini önermektedir. Ayrıca, koroner vazospazmı dışlamak için rutin provokasyon testlerinin (asetilkolin veya ergonovin testleri) yapılmamış olması da etiyolojik sınıflandırmamızı kısıtlamıştır. Ancak, bu ileri tanı yöntemlerinin yüksek maliyetleri ve invaziv/kompleks doğaları gereği günlük klinik pratikte ve acil şartlarında her hastaya uygulanamaması, sadece merkezimize özgü bir durum olmayıp dünya genelindeki birçok MINOCA kayıt çalışmasının ortak ve kaçınılmaz bir kısıtlılığıdır.

Son olarak, uzun dönemli takip verilerimizin büyük ölçüde ulusal sağlık kayıt sistemleri (e-Nabız, ölüm bildirim sistemleri) ve hastane otomasyon sistemleri üzerinden retrospektif olarak toplanması, hastaların taburculuk sonrası medikal tedaviye uyum oranlarının ve yaşam tarzı değişikliklerinin dinamik olarak takip edilmesini zorlaştırmıştır. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız, yüksek hasta sayısı ve on yıllık uzun dönem iskemik/mortalite takip verileriyle literatüre ve ulusal MINOCA profiline önemli bir katkı sağlamaktadır. Bulgularımızın kesinleştirilmesi ve etiyolojiye yönelik spesifik sekonder koruma stratejilerinin belirlenebilmesi için, KMR ve intravasküler görüntüleme yöntemlerinin rutin olarak kullanıldığı, çok merkezli ve prospektif tasarımlı geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

Kardiyoloji Kliniğimizde 2015-2025 yılları arasını kapsayan on yıllık süreçte takip edilen 370 MINOCA hastasının verileri; bu sendromun, koroner arterlerin tıkayıcı olmaması nedeniyle uzun yıllar kabul gören "masum" klinik tablosunun aksine, ciddi bir iskemik risk taşıdığını kanıtlamıştır. Popülasyonun tamamen korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) sahip olmasına rağmen, on yıllık izlem sonunda saptanan %17,8'lik kümülatif majör advers kardiyovasküler olay (MACE) insidansı, MINOCA'nın benign bir durum olmadığını ve en az obstrüktif koroner arter hastalığı kadar agresif bir sekonder koruma yaklaşımı gerektirdiğini somut bir şekilde ortaya koymuştur.

Çalışmamız, literatürdeki geleneksel algının aksine MINOCA'nın her iki cinsiyeti de benzer oranlarda etkilediğini ve uzun dönemli MACE gelişimi açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel bir fark olmadığını göstermiştir. Bu prognostik benzerliğin temelinde, cinsiyetler arası bir risk dengelenmesi yattığı saptanmıştır. Kadın hastalardaki ileri yaş, diyabet, hipertansiyon ve düşük hemoglobin yükü; erkek hastalardaki yoğun sigara kullanımıyla dengelenerek, uzun dönemli klinik açıdan cinsiyetten bağımsız bir risk eşitliği yaratmıştır. Özellikle çok değişkenli analizler sonucunda; prognozun belirlenmesinde başvuru anındaki akut miyokard hasarının boyutundan (troponin ve CRP seviyeleri) ziyade, hastanın ileri yaşı ve aktif sigara kullanımı gibi kronik zeminin çok daha belirleyici olduğu kanıtlanmıştır.

Klinik yönetim stratejileri açısından bakıldığında, hastaların taburculuk sonrası ilk 1 yıllık takiplerinde yeni bir iskemik olayın (tekrarlayan MI veya inme) izlenmemesi, erken dönem iskemik sessizlik olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgu, güncel kılavuz önerileriyle uyumlu şekilde, obstrüktif lezyonu bulunmayan bu hasta grubunda kanama riskini artıran rutin ikili antiagregan tedavi (DAPT) stratejisi yerine, tekli antiagregan tedavi (SAPT) ve yüksek yoğunluklu statin kombinasyonunun hem güvenli hem de yeterli bir klinik koruma sağladığını doğrulamaktadır.

Sonuç olarak; MINOCA, etiyolojisi ve klinik seyriyle obstrüktif koroner hastalıklardan ayrılan, multidisipliner ve hastaya özgü bir yaklaşım gerektiren heterojen bir sendromdur. Bu hastaların yönetiminde, sadece kadın cinsiyete veya akut enfarkt boyutuna odaklanmak yerine; ileri yaş faktörü ve hastaların bireysel risk yükü (özellikle

sigara kullanımı ve diyabet) merkeze alınmalı, statin ve tekli antiplatelet tedavi temelli spesifik sekonder koruma stratejileri titizlikle uygulanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, vd. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. JACC. 22 Aralık 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010

2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, vd. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. Eur Heart J. 01 Ocak 2020;41(1):12-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz859

3. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Volume one. Elsevier; 2026. 923 s.

4. Griffin BP, Menon V, Alencherry B, Laczay B. Manual of Cardiovascular Medicine. Lippincott Williams & Wilkins; 2025. 1537 s.

5. Yuan X, Nienaber S, Akin I, Kabir T, Nienaber CA. Acute Coronary Syndromes: State-of-the-Art Diagnosis, Management, and Secondary Prevention. J Clin Med. 19 Aralık 2025;15(1):16. doi:10.3390/jcm15010016 PubMed PMID: 41517261; PubMed Central PMCID: PMC12787086.

6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, vd. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 14 Ocak 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462

7. Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes. Circulation. 19 Eylül 2017;136(12):1155-66. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029870

8. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, vd. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 07 Ekim 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191

9. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, vd. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Eur Heart J. 14 Ocak 2017;38(3):143-53. doi:10.1093/eurheartj/ehw149

10. Choo EH, Chang K, Lee KY, Lee D, Kim JG, Ahn Y, vd. Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. J Am Heart Assoc. 16 Temmuz 2019;8(14):e011990. doi:10.1161/JAHA.119.011990

11. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. Circulation. 10 Mart 2015;131(10):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201

12.Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, vd. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 30 Nisan 2019;139(18):e891-908. doi:10.1161/CIR.0000000000000670

13.Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 01 Şubat 2019;8(1):54-62. doi:10.1177/2048872618782414

14.Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. N Engl J Med. 22 Şubat 2007;356(8):830-40. doi:10.1056/NEJMra061889

15.Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR, vd. Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries in Women. Circulation. 16 Şubat 2021;143(7):624-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052008

16.Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, vd. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. Eur Heart J. 07 Ocak 2018;39(2):91-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx667

17.Borzillo I, Filippo OD, Manai R, Bruno F, Ravetti E, Galanti AA, vd. Role of Intracoronary Imaging in Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Disease (MINOCA): A Review. J Clin Med. 08 Mart 2023;12(6). doi:10.3390/jcm12062129

18.Liang K, Nakou E, Del Buono MG, Montone RA, D'Amario D, Bucciarelli-Ducci C. The Role of Cardiac Magnetic Resonance in Myocardial Infarction and Non-obstructive Coronary Arteries. Front Cardiovasc Med. 17 Ocak 2022;8. doi:10.3389/fcvm.2021.821067

19.Klabunde R. Cardiovascular Physiology Concepts. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 257 s.

20.Riahi F, Tooyserkani SH, Mojahedi A, Dormiani-Tabatabaei SA, Fesharaki S, Azizollahi S, vd. Cardiac magnetic resonance imaging in myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries: diagnostic and prognostic value. Am J Cardiovasc Dis. 25 Nisan 2025;15(2):56-68. doi:10.62347/FCDC4114 PubMed PMID: 40401276; PubMed Central PMCID: PMC12089018.

21.Daneshrad JA, Ordovas K, Sierra-Galan LM, Hays AG, Mamas MA, Bucciarelli-Ducci C, vd. Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of MINOCA. J Clin Med. 03 Mart 2023;12(5):2017. doi:10.3390/jcm12052017 PubMed PMID: 36902806; PubMed Central PMCID: PMC10003970.

22.Khattab E, Karelas D, Pallas T, Kostakis P, Papadopoulos CH, Sideris S, vd. MINOCA: A Pathophysiological Approach of Diagnosis and Treatment—A Narrative Review. Biomedicines. 25 Ekim 2024;12(11). doi:10.3390/biomedicines12112457

23.Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, vd. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis. 28 Haziran 2018;7(13):e009174. doi:10.1161/JAHA.118.009174 PubMed PMID: 29954744; PubMed Central PMCID: PMC6064896.

24.La S, Beltrame J, Tavella R. Sex-specific and ethnicity-specific differences in MINOCA. Nat Rev Cardiol. Mart 2024;21(3):192-202. doi:10.1038/s41569-023-00927-6 PubMed PMID: 37775559.

25.Ang SP, Chia JE, Krittanawong C, Lee K, Iglesias J, Misra K, vd. Sex Differences and Clinical Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 06 Ağustos 2024;13(15):e035329. doi:10.1161/JAHA.124.035329 PubMed PMID: 39082413; PubMed Central PMCID: PMC11964081.

26.Gök G, Çoner A, Çınar T, Kılıç S, Yenerçağ M, Öz A, vd. Evaluation of demographic and clinical characteristics of female patients presenting with MINOCA and differences between male patients: A subgroup analysis of MINOCA-TR registry. Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir. Ocak 2022;50(1):4-13. doi:10.5543/tkda.2022.86219 PubMed PMID: 35197228.

27.Milewski M, Desperak A, Koźlik M, Bujak M, Gierlotka M, Milewski K, vd. Sex differences in patients with working diagnosis of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA). Sci Rep. 22 Ocak 2025;15(1):2764. doi:10.1038/s41598-025-87121-5 PubMed PMID: 39843545; PubMed Central PMCID: PMC11754834.

28.Canton L, Fedele D, Bergamaschi L, Foà A, Di Iuorio O, Tattilo FP, vd. Sex- and age-related differences in outcomes of patients with acute myocardial infarction: MINOCA vs. MIOCA. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 01 Eylül 2023;12(9):604-14. doi:10.1093/ehjacc/zuad059

29.Namkoong JY, Minhas K. A review of the common causes of acute coronary syndrome (ACS) in females, and the role of estrogen on its pathologies and risk factors-review article. Can J Physiol Pharmacol. 01 Ekim 2025;103(10):312-24. doi:10.1139/cjpp-2023-0425 PubMed PMID: 39919269.

30.Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, vd. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. Circulation. 18 Nisan 2017;135(16):1481-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336

31.Nordenskjöld AM, Lagerqvist B, Baron T, Jernberg T, Hadziosmanovic N, Reynolds HR, vd. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. Am J Med. Mart 2019;132(3):335-46. doi:10.1016/j.amjmed.2018.10.007 PubMed PMID: 30367850.

32.Tubbs SR. Grays' Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. Elsevier; 2025. 1606 s.

33.Abdu FA, Liu L, Mohammed AQ, Yin G, Xu B, Zhang W, vd. Prognostic impact of coronary microvascular dysfunction in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Eur J Intern Med. 01 Ekim 2021;92:79-85. doi:10.1016/j.ejim.2021.05.027

34.Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, vd. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. Eur Heart J. 01 Eylül 2017;38(33):2565-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv351

35.Díez-Villanueva P, García-Guimaraes M, Sanz-Ruiz R, Roura G, Macaya F, Barahona Alvarado JC, vd. Spontaneous coronary artery dissection in old patients: clinical features, angiographic findings, management and outcome. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 01 Ekim 2021;10(8):926-32. doi:10.1093/ehjacc/zuaa029

36.Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, Starovoytov A, Ricci D, vd. Spontaneous Coronary Artery Dissection. Circ Cardiovasc Interv. Ekim 2014;7(5):645-55. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760

37.Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association | Circulation [İnternet]. [a.yer 14 Mart 2026]. Erişim adresi: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000564

38.Rinaldi R, Russo M, Occhipinti G, Laudani C, Torre I, Colucci M, vd. Sex-Related Differences in the Prognostic Role of Acetylcholine Provocation Testing. J Am Heart Assoc. 04 Mart 2025;14(5):e037942. doi:10.1161/JAHA.124.037942 PubMed PMID: 39996450; PubMed Central PMCID: PMC12132616.

39.Abdu FA, Mohammed AQ, Liu L, Xu Y, Che W. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. Cardiology. 04 Ağustos 2020;145(9):543-52. doi:10.1159/000509100

40.Ford T, Zeitz C, Spiro J, Yong A, Layland J, Watts M, vd. Functional Coronary Angiography for the Diagnosis of Coronary Vasomotor Disorders. Heart Lung Circ. 01 Eylül 2025;34(9):e89-103. doi:10.1016/j.hlc.2024.09.012 PubMed PMID: 40410110.

41.Jędrychowska M, Januszek R, Plens K, Surdacki A, Bartuś S, Dudek D. Impact of sex on the follow-up course and predictors of clinical outcomes in patients hospitalised due to myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a

single-centre experience. Kardiol Pol. 2019;77(2):198-206. doi:10.5603/KP.a2018.0245 PubMed PMID: 30604859.

42. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, vd. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. Int J Cardiol. 01 Ocak 2018;250:16-20. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.068

43. Dastidar AG, Baritussio A, De Garate E, Drobni Z, Biglino G, Singhal P, vd. Prognostic Role of CMR and Conventional Risk Factors in Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries. JACC Cardiovasc Imaging. Ekim 2019;12(10):1973-82. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.023

44. Dimitriadis K, Adamopoulou E, Pyrpyris N, Sakalidis A, Leontsinis I, Manta E, vd. The effect of SGLT2 inhibitors on the endothelium and the microcirculation: from bench to bedside and beyond. Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother. 01 Aralık 2023;9(8):741-57. doi:10.1093/ehjcvp/pvad053