



**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**



**AKUT KORONER SENDROM TANISIYLA BAŞVURUP PERKÜTAN KORONER
GİRİŞİM YAPILAN HASTALARDA TIMI TROMBÜS DERECELENDİRME İLE
CHA₂DS₂-VASc SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Serdar KAHYAOĞLU

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç.Dr.İrfan ŞAHİN

İSTANBUL 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur

duyduğum ağabeyim, hocam, Kardiyoloji Klinik Şefimiz

Doç. Dr. Ertuğrul OKUYAN'a,

Tez çalışmamda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübeleriyle çalışmamı

bilimsel temeller ışığında şekillendiren ağabeyim

Doç. Dr. İrfan ŞAHİN'e,

Diğer tüm başasistan, uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Hastanemiz hemşireleri, sağlık personeli, diğer tüm çalışanlarına,

Beni bugünlere özveri ile getiren sevgili anne ve babama,

Karşılıklı sevgi ve güven duyduğum ablam ve kardeşime

Teşekkürlerimi sunarım...

Dr.Serdar KAHYAOĞLU

İÇİNDEKİLER

A- ÖZET	1
B- GİRİŞ	5
C- GENEL BİLGİLER	7
ATEROSKLEROZ	7
AKUT KORONER SENDROMLAR	14
MİYOKART ENFARKTÜSÜ TANIMI VE PATOFİZYOLOJİSİ	16
TEDAVİ SEÇENEKLERİ	19
MİYOKARDİYAL PERFÜZYON	27
REPERFÜZYON TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	28
NO-REFLOW FENOMENİ	31
ATRİYAL FİBRİLASYON	33
AF'DE ANTİKOAGÜLASYON	41
İNME VE TROMBOEMBOLİZM İÇİN RİSK TABAKALANDIRMASI	42
CHADS ₂ / CHA ₂ DS ₂ -VASc SKORU VE KORONER ARTER HASTALIĞI	44
D- MATERYAL VE METOD	46
E- İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	49
F- BULGULAR	50
G-TARTIŞMA	58
H-KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACC/AHA: Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti

AF: Atrial Fibrilasyon

AKS: Akut Koroner Sendrom

AME: Akut Miyokart Enfarktüsü

BNP: Beyin (B-tip) Natriüretik Peptid

CAPRIE: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events

CCS: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti

CK: Kreatin Kinaz

CK-MB: Kreatin Kinaz-MB

CLARITY TIMI-28: Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy- thrombolysis In

CPR: Kardiyopulmoner Resusitasyon

CREDO: Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation

cTnI : Kardiyak troponin-I

cTnT : Kardiyak troponin-T

CURE: Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Rekurren Events

CURRENT OASIS 7: Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent

CX : Sirkümfleks Arter

DM : Diabetes Mellitus

DMAH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

EF: Ejeksiyon Fraksiyon

EKG: Elektrokardiyografi

ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Kuruluşu

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

HbA1c: Hemoglobin A1c (Glikozillenmiş Hemoglobin)

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HİT: Heparin İnduced Trombositopeni
HL: Hiperlipidemi
Hs CRP: Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein
HT: Hipertansiyon
ISAR CHOICE: Intracoronary tenting and Antithrombotic Regimen-ISAR
ISIS-2: Second International Study of Infarct Survival
IVUS: İnvasküler Ultrasonografi
KABG: Koroner Arter By-pass Greftleme
KAG: Koroner Anjiyografi
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
LA: Sol Atriyum
LAD: Sol Ön İnen Arter
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LVED: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVEF: Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu
LVES: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
MBG: Miyokardiyal Blush Grade
MCV: Ortalama Alyuvar Hacmi
MI: Miyokart Enfarktüsü
MPV: Ortalama Trombosit Hacmi
MRI: Manyetik Rezonans İnceleme
NSTEMI: ST Elevasyonsuz Miyokart Enfarktüsü
NT-proBNP: BNP'nin Öncü Hormonunun (proBNP) N-Terminal fragmanı

NYHA: New York Kalp Birliği

OAK: Oral Antikoagulan

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PAMI: Stent-Primary Angioplasty in Myocardial Infarction

PCI-CLARITY: PC I- Clopidogrel as Adjuntive Reperfusion Therapy

PCI-CURE: Percutaneous Coronary Intervention - Clopidogrel in Unstable Angina to prevent

PKG: Perkütan Koroner Girişim

PLATO: A Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes

RCA: Sağ Koroner Arter

RDW: Alyuvar Dağılım Genişliği

r-PA: Reteplaz

STEMI: ST Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü

TFC: TIMI Flow Count (TIMI akım sayısı)

TG: Trigliserid

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

TİA: Transiskemik Atak

TTG: TIMI Trombüs Derecelendirme

t-PA: Doku Plazminojen Aktivatörü (Tissue plasminogen activator)

TRITON TIMI 38: Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet

UFH: Unfraksiyone Heparin

USAP : Kararsız Anjina Pectoris

VKA: Vitamin K Antagonisti

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

VWF: Von Willebrand Faktör

ÖZET

Amaç

AKS patofizyolojisinde plak rüptürü ve erozyonunu takiben damar lümeninde trombüs gelişmesi önemli patofizyolojik sebeplerinden biridir. İntrakoroner trombüs miktarı ile hastane içi mortalite, sol ventrikül fonksiyonu, no-reflow gelişimi arasında ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İntrakoroner trombüs derecelendirmesi için TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) Trombüs Grade skorlaması, yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. CHA₂DS₂-VASc skoru, nonvalvüler AF'li hastalarda kardiyembolik riski öngörmede ve antikoagülan tedavi endikasyonunu belirlemede kullanılan basit, kolay hatırlanabilen, geçerliliği kabul edilmiş, pratik bir skorlama aracıdır. CHA₂DS₂-VASc skorlamasında kullanılan parametreler aynı zamanda koroner arter hastalığı için ortak risk faktörlerini de içermektedir. Son zamanlarda, bu skorlama ile koroner arter hastalarında AF olmaksızın iskemik inme ve kardiyovasküler olayların öngördürücüsü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada, AKS ile başvurup perkütan koroner girişim yapılan hastalarda CHA₂DS₂-VASc skoru ile TIMI Trombüs derecesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Ekim 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında AKS tanısıyla başvurup perkütan koroner girişim (PKG) yapılan ardışık 201 hasta alındı. Kanseri, demansı, ileri evre böbrek ve karaciğer yetersizliği, AF, son bir hafta içinde antikoagülan ve/veya antitrombosit tedavi almakta olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar elektrokardiyografik (EKG) değerlendirme temel alınarak göre iki gruba ayrıldı: ST-

yükselmeli Miyokart infarktüsü - STEMI ve Israrcı ST-yükselmeli olmayan Miyokart infarktüsü - NSTEMI. PKG yapılan hastaların koroner anjiyografi görüntüleri, hastaların kliniğini bilmeyen iki ayrı kardiyolog tarafından izlenerek, sorumlu lezyondaki trombüs yükü Gibson ve arkadaşlarının tanımladığı TIMI Trombus Grade skorlamasına göre hesaplandı.¹¹⁶ TTG 4 ve 5 olan hastalar yüksek yoğunluklu trombüs grubunu, TTG 0-3 olan hastalar düşük yoğunluklu trombüs grubunu oluşturdu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedilip CHA₂DS₂-VASc skorlaması yapıldı. Çalışma kesitsel gözlemsel prospektif çalışma olarak tasarlandı. Helsinki Bildirgesine uygun olarak tasarlandı, çalışma için lokal bölgesel etik komitesinden onay alındı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 201 hastanın ortalama yaşı 58 olup, çoğunluğunu erkek cinsiyet (%76) oluşturmaktadır. Hastaların %32'sinde DM, %45'inde HT, %22'sinde HL mevcut olup, %54'ü sigara içmektedir. 9 hastada TİA/inme anamnezi mevcuttur. Düşük TTG ve Yüksek TTG gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). DM ve HL Düşük TTG grubunda, Sol ventrikül sistol sonu çapı ise Yüksek TTG grubunda fazla izlenmiş olup, bu parametrelerin dışında grupların demografik ve laboratuvar özellikleri benzer izlenmiştir. Tüm hastaların %61'ine ve Yüksek TTG grubunun %77'sine STEMI tanısı konmuştur. Düşük TTG grubunda NSTEMI varlığı, Yüksek TTG grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Düşük TTG grubunda CHA₂DS₂-VASc skoru ortalaması **2.05±1.61**, Yüksek TTG grubundaki CHA₂DS₂-VASc ortalama ise **1.52±1.55** olup, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p=0,024$). Düşük TTG grubunda no-reflow varlığı (TIMI 0-2), Yüksek TTG grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Yine Düşük TTG grubunda Gensini ortalamaları, Yüksek TTG grubundan istatistiksel olarak anlamlı

derecede düşük bulunmuştur ($p=0,005$). TTG değerleri ile CHA_2DS_2-VASc değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,147$ $p=0,037$). TTG değerleri ile Gensini değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,206$ $p=0,003$). TTG değerleri ile TIMI değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,326$ $p=0,0001$).

TTG yüksekliğini etkileyen faktörleri belirlemek için DM varlığı, HL varlığı, Bypass varlığı, MI Tipi STEMI, CHA_2DS_2-VASc , TIMI, Gensini, Killip sınıfı, LVS çapı ve MPV değişkenleri ile Logistik Regresyon analizi yapılmıştır. TTG yüksekliğini etkileyen faktörler olarak DM varlığı ($p=0,023$), MI Tipi STEMI ($p=0,0001$), No-reflow varlığı ($p=0,001$), Gensini yüksekliği ($p=0,03$), LVS büyüklüğü ($p=0,004$) ve MPV düşüklüğü ($p=0,013$) bulunmuştur.

Sonuç

NSTEMI hastalarında koroner arter hastalığı (KAH) için geleneksel risk faktörleri STEMI hastalarına oranla daha fazla izlenmektedir. Aynı şekilde NSTEMI hastaları daha yaşlı, daha yaygın koroner arter hastalığına sahipler ve DM ve KBY gibi komorbid durumlara daha sık rastlanmaktadır. Dolayısıyla, KAH risk faktörleri STEMI hastalarında daha az izlenmektedir. Çalışmamızda, Yüksek TTG grubunda STEMI varlığı (%77), düşük TTG grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Düşük TTG grubunda CHA_2DS_2-VASc skoru ortalaması ($2,05\pm1,61$), Yüksek TTG grubundaki hastalardan ($1,52\pm1,55$) daha yüksek saptanmıştır ($p=0,024$). Bu durum, aynı zamanda koroner arter hastalığı risk faktörlerini içeren CHA_2DS_2-VASc skorunu oluşturan parametrelerin, STEMI hastalarında daha az sıklıkla görülmesi nedeniyle açıklanabilir.

Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde, Yüksek TTG grubunda Gensini ortalamaları ve no-reflow görülme sıklığı, Düşük TTG grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Tüm akut koroner sendrom hastalarının alındığı, ileriye dönük yapılan çalışmamızda da benzer şekilde Yüksek TTG grubunda no-reflow sıklığı, Düşük TTG grubundan daha yüksek bulunmuştur. No-reflow gelişen hastalarda sol ventrikül sistolik çapları artmakta ve fonksiyonları azalmaktadır. Bizim çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonları (LVEF) gruplar arasında fark izlenmemesine rağmen, Yüksek TTG grubunda LVES ortalamaları Düşük TTG grubundan yüksek bulunmuştur. Yüksek TTG grubunda Killip ortalamaları, Düşük TTG grubundan yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak; AKS hastalarında intrakoronar trombüs miktarını tahmin etmek için CHA₂DS₂-VASc skoru kullanılabilir.

GİRİŞ

Akut koroner sendromlar (AKS) toplumda ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır.¹ AKS patofizyolojisinde plak rüptürü ve erozyonunu takiben damar lümeninde trombüs gelişmesi önemli patofizyolojik sebeplerinden biridir.² İntrakoroner trombüs miktarı ile hastane içi mortalite, sol ventrikül fonksiyonu, no-reflow gelişimi arasında ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.³ İntrakoroner trombüs derecelendirmesi için TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) Trombüs Grade skorlaması, yaygın kullanılan yöntemlerden biridir.⁴ Bu skorlamaya göre, lezyondaki trombüs yükü TIMI çalışma grubunun tanımladığı şekilde derecelendirilmiştir. Grade 0: Anjiyografik olarak trombüs yokluğu. Grade 1: Anjiyografik muhtemel trombüs varlığı (azalmış kontrast, hazy görünüm, total oklüzyon bölgesinde düz konveks kontür veya düzensiz kontür). Grade 2: Anjiyografik olarak kesin trombüs varlığı (trombüsün en geniş çapı damar çapının yarısından küçük). Grade 3: Anjiyografik olarak kesin trombüs varlığı (trombüsün en geniş çapı damar çapının yarısından büyük, 2 katından küçük). Grade 4: Anjiyografik olarak kesin trombüs varlığı (trombüsün en geniş çapı damar çapının 2 katından büyük). Grade 5: Trombotik total oklüzyon.

Atriyal fibrilasyon (AF), atriyumda etkin kasılma olmaksızın düzensiz, 350-600/dakika olan atriyal depolarizasyonla karakterize, elektrokardiyografi (EKG)'de küçük düzensiz ve değişken atriyal amplitüd ve ritmi gösteren fibrilasyon dalgaları ile karakterize bir aritmidir. İlk olarak 1909 yılında Lewis tarafından tanımlanmıştır.⁵ AF en sık görülen uzun süreli kardiyak ritim bozukluğu olup yaş ile prevalansı artmaktadır.⁶ AF'da inme, tromboembolizm, kalp yetersizliği, yaşam kalitesinde düşüş ve bozulmuş kognitif fonksiyonlar en önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. CHA₂DS₂-VASc skorlaması atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında embolizasyon riskini değerlendirmek için geliştirilmiş bir risk skoruması

sistemidir.⁷ CHA₂DS₂-VASc skorlamasına göre C: Konjestif kalp yetmezliği; 1 puan H: Hipertansiyon; 1 puan A: Yaş (≥ 75 yaş 2 puan 65-74 yaş arası; 1 puan) D: Diyabetes Mellitus; 1 puan S: İnme/Geçici iskemik atak; 2 puan VASc: Vasküler Hastalık (Geçmişte yaşanan miyokart enfarktüsü, periferik arter hastalığı, aort plağı; 1 puan) olarak değerlendirilmektedir. Bu skorlamada kullanılan parametreler aynı zamanda koroner arter hastalığı için ortak risk faktörlerini de içermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CHA₂DS₂-VASc skoru, AF hastalarındaki kullanımına ek olarak, akut koroner sendromlu hastalarda olumsuz prognostik gösterge olarak ileri sürülmüş, koroner arter hastalarında hastalığın yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur.⁸ Keza ST yükselmeli akut miyokart enfarktüsünde, CHA₂DS₂-VASc skoru, koroner trombüs yükü ile ilişkili olan no-reflow gelişimi için bir prediktör olarak saptanmıştır. Biz, bu çalışmada AKS ile başvurup perkütan koroner girişim yapılan hastalarda CHA₂DS₂-VASc skoru ile TIMI Trombüs derecelendirme ile yapılan intrakoroner trombüs yükü arasındaki ilişkiyi karşılaştırdık.

GENEL BİLGİLER

Ateroskleroz

Ateroskleroz, aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterlerin etkilendiği kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz primer olarak tunica intimadan başlar. İntima tabakasının endotel ve subendotelyal bölgelerinde lipid birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik derecelerde fibrozis izlenir. Ateroskleroz daha çok fokal tutulum gösterir. Ancak ileri evrelerde çeşitli lezyon tipleri bir arada görülebilmektedir. Aterosklerozun karakteristik özelliği, birbirinden ayrı intimal plaklar şeklindeki lezyonlardır. Her plağın içeriği farklı olup, bazılarında kollajen miktarı daha fazla, bazılarında ise hücre dışı lipid miktarı daha fazla izlenmektedir. Ateroskleroza bağlı olarak gelişen klinik belirti ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve plak boyutundaki artıştan ziyade oluşmuş plağın dejenerasyonu, plakta fissür gelişmesi, plak rüptürü gibi plağa bağlı komplikasyonlarla ilişkilidir.¹⁰² Ayrıca damar duvarının lipid içeriğine karşı verdiği inflamatuvar cevap da aterosklerotik plağın vazgeçilmez bir bileşenidir.

Aterosklerozun Histopatolojisi

Amerikan Kalp Cemiyeti Damar Lezyonları Komitesi, aterosklerotik lezyonların ilerleme sürecini patolojik/klinik ilişkili sekiz değişik safhaya ayıran bir sınıflama sistemi kullanmaktadır.¹¹³

TİP 1 LEZYON: En erken lezyondur. Minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.

TİP 2 LEZYON: Makrofaj köpük hücreleri çok sayıda lipid damlacıkları ile doludur. Klasik olarak yağlı çizgilenmeler olarak organize olmuştur. Makroskopik olarak kan akımı yönünü takip eden sarı çizgiler olarak görülür.

TİP3 LEZYON: Tip 2 ve Tip 4 arasında ara lezyondur. Tip 2'den ayırt edici özelliği küçük ekstrasellüler lipid depositlerinin varlığıdır.

TİP4 LEZYON: Bu grupta ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol deposu oluşmuştur. Lipid çekirdeği, enflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası tarafından kaplanmıştır. Klinik olarak sessiz olmalarına rağmen IVUS (intravenöz ultrasonografi), manyetik rezonans görüntüleme, çok kesitli bilgisayarlıtomografi ile bu lezyonların tanınması önem teşkil etmektedir.

TİP 5 LEZYON: Lipid çekirdeğini kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Kollagen çoğu zaman tip 5 lezyonun önde gelen özelliğidir. Tip 5 lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bununla arterlerde remodelling ile kompanzasyon gerçekleşemez, sonuçta lümen daralır.

TİP 6 LEZYON: Trombotik deposit ve kanama içeren plaklardır. Bu lezyonların gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyon ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Klinik semptom olmaksızın Tip 6 lezyon gelişebilir.

TİP 7 VE 8 LEZYONLAR: Lipid içermeyen ya da az miktarda lipid içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (tip 7) veya ön planda kollajenden oluşan (tip 8) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır.



Şekil - 1 Ateroskleroz süreci

Kardiyovasküler patolojinin lezyon sınıflaması ise daha basit şekildedir.

1-Yağlı çizgilenmeler

2-Fibröz plaklar

3-Komplike lezyonlar

Yağlı Çizgilenmeler

Yağlı çizgilenmeler, aterosklerozun başlangıç lezyonlarıdır. İntima içinde yer alan, lipid yüklü makrofajlar ve T lenfositler tarafından oluşan immünoenflamatuvar bir reaksiyondur. Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmelerin oluşumuna, düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) oksidatif modifikasyonu ve monosit kökenli makrofajlarca endositozu sonrası meydana gelen köpük hücreler neden olmaktadır. Yağlı çizgilenmeler, intimal kalınlaşma bölgelerinde anatomik olarak sağlam ancak fonksiyonu bozulmuş aktif endotel katmanını içerisinde geliştirdiği

ve intimal tabakayı lümene doğru genişletmediği için belirtilere neden olmamaktadır. İnsan yaşamının erken dönemlerinde bile aortada yağlı çizgilenmelerin olduğu ve bu yağlı çizgilenmelerin olgun aterosklerotik plağa dönüşmesinde T hücreleri ve makrofajların önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ T hücreleri ve makrofajların aktive olmasıyla ortaya çıkan immün yanıtta sorumlu antijen tam olarak anlaşılamamıştır. Diğer yandan okside LDL ve beta mikroglobulin gibi oto antijenlerin ve Chlamidia Pneumoniae gibi bazı mikroorganizmaların sorumlu olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

Aterosklerotik Plak

Aterosklerozun erken döneminde genellikle sağlam olan endotel, enflamasyon nedeniyle aşınır ve trombositlerin başını çektiği enflamatuvar hücreler aktive olarak sitokin ekspresyonu yapmaya başlar. Bu enflamatuvar yanıt, düz kas hücrelerinde çoğalma ve bağ dokusu sentezinde artışa yol açar, hasarlı ve zayıflamış endotel selektif geçirgenliğini kaybeder ve sonuçta sadece lipidler değil, albümin ve fibrinojen gibi makro moleküller de plak içine geçerek ateromatöz plağın heterojen yapısını artırır.

Komplike Lezyonlar

Komplike lezyonlar, genellikle hassas aterom plakları ve fibroateromlar zemininde gelişir. Histopatolojik çalışmalar akut koroner sendromların önde gelen nedeninin plak rüptürü olduğunu göstermiştir. Ancak bazı gözlemsel çalışmalar akut koroner sendrom olan hastaları, akut koroner sendrom olmayan hastalardan ayırt etmede plak rüptürünün ne sensitif ne de spesifik olduğunu göstermiştir. Hatta bazı stabil angina pectorisli hastaların yaklaşık %25 kadarında plak rüptürü saptanmıştır. Plak rüptüründen sorumlu hücrelerin ise, insan ve tavşan aterosklerotik plaklarının incelenmesi sonucu; makrofaj ve metalloproteinazların ekstrasellüler matriksi tahrip ettiğinin gösterilmesi nedeni ile ön planda makrofajların olduğu düşünülmüştür.

Endotel Disfonksiyonu ve Aterogenez

Ateroskleroz gelişimi ile ilgili günümüzde en çok kabul gören hipotez, endotel harabiyetinin veya fonksiyon bozukluğunun aterogenezi tetiklediği düşüncesidir. Endotelyal yapı ve fonksiyonlarının bozulması, endotel geçirgenliğinde ve lökosit adezyonunda artma, protrombotik/antitrombotik fonksiyonlar, büyüme faktörleri/inhibitörleri ve vazodilatör/vazokonstriktör maddelerin doğal dengesindeki bozulma gibi durumların sonucunda gelişmektedir. Bunların hepsi birlikte aterogenezin başlatılması, devam ettirilmesi ve komplikasyonların gelişmesi için uygun koşullar sağlayan endotel disfonksiyonu adını alır. Endotel disfonksiyonu ile iskemik kalp hastalıklarının gelişimi için zemin hazırlayan risk faktörleri yakın ilişkilidir. Bu risk faktörleri; hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi ve yaşlanmadır. Bu risk faktörlerinin varlığında ateroskleroza dirençli olduğu bilinen brakiyal arter ve mikrovasküler yapıda bile aterogenezin oluşabileceği kanıtlanmıştır. Ateroskleroz, gelişimindeki aşamalara bakıldığında monosit ve lenfosit infiltrasyonu, vasküler düz kas hücrelerinin hiperplazisi ve hiperkontraktilitesi, LDL modifikasyonu ve invazyonu gibi aterogenezi başlatan olaylar, hemen daima yapısal ve fonksiyonel olarak dejenere olmuş bir endotel hücre kümesinin varlığını işaret eder. Özellikle süperoksit radikaller, sitokinler ve okside LDL moleküllerinin nitrik oksit sentez ve fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği; hiperkolesterolemi, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi risk faktörlerine kronik maruziyet durumunda endotele bağımlı gevşeme fonksiyonlarının bozulduğu bilinmektedir. HMG-COA redüktaz enzimini baskılayan statinlerin nitrik oksit üzerine olan bu negatif etkiyi ortadan kaldırıldığı bilinmektedir.

Aterogeneizde Trombositlerin Rolü

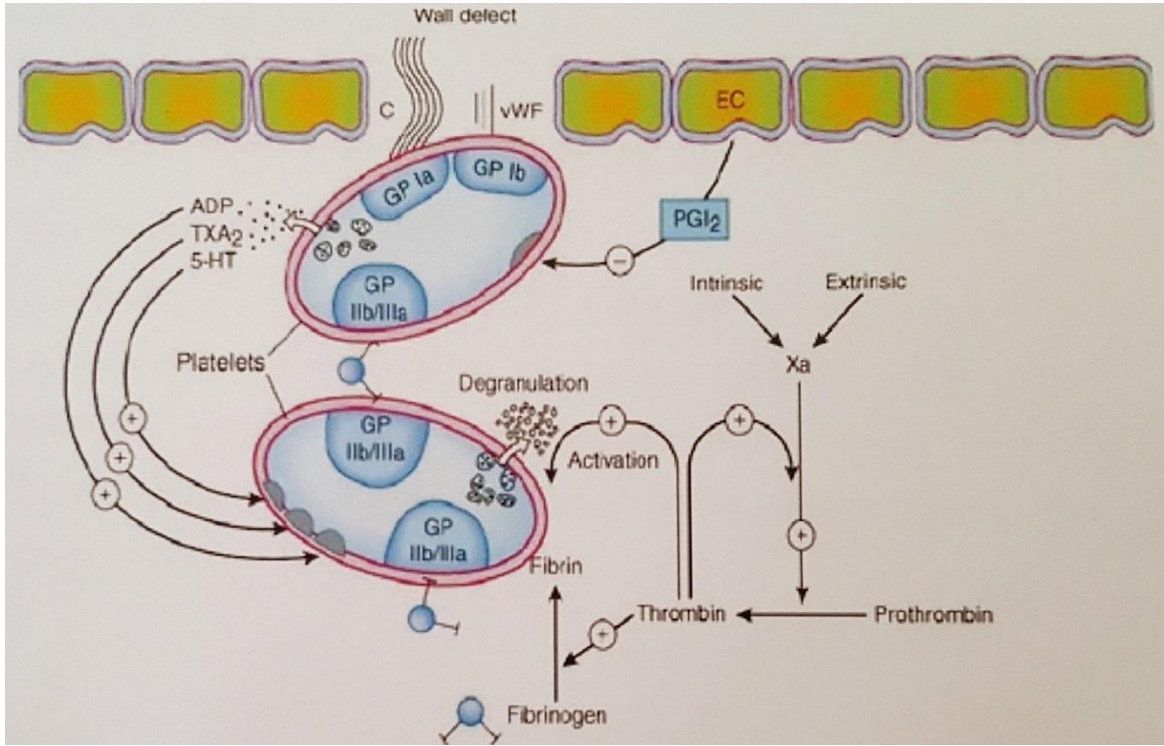
Yapısal olarak çok dinamik olan aterom plağı oluşumunun hemen her aşamasında, lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden periferik kana salınan, hücre çekirdeği olmayan, dolaşımdaki ömrü 7-10 gün olan, oldukça aktif enzim sistemine sahip hücrelerdir. Trombosit ile damar duvarı adezyonu, Von Willebrand Faktör yardımı ile olmaktadır. VWF endotel hücreleri ve megakaryositlerden sentezlenebilen, çok sayıda polimerize alt ünitelerden oluşan bir proteindir. VWF, trombosit yüzeyindeki GPIB reseptörleri ile birleşir ve trombositleri subendotelyal moleküllere bağlayarak, vasküler hasar bölgesini örten yapışık, tek katlı bir trombosit tabakası oluşumuna yol açar. Adhezyon gösteren trombositler, bir sonraki aşamada trombosit membran reseptörlerine bağlanan mediyatörlerin etkisi ile aktive olurlar.



Şekil 2: Trombosit agregasyonu

Bu mediyatörler arasında trombosit aktive edici faktör (PAF), trombin, ADP, serotonin, TxA2 sayılabilir. Nükleusu olmayan trombositler enzimatik reaksiyonlarla oluşturdukları veya ekstrasellüler sıvıdan endositoz ile aldıkları çok sayıda değişik mitojeni, sitokini ve

vazoaktif maddeyi granüllerinde depolarlar. Bu maddeler arasında ADP, serotonin, VWF, trombospondin, fibrinonektin, faktör 5 sayılabilir. Normal canlı vasküler endotelden PGI₂, NO (nitrik oksit), karbonmonoksit (CO) salınarak trombosit inhibisyonu yapılmaktadır. Ancak endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta bu maddelerin salıverilmesine neden olur. Aktifleşen trombositlerden salınan bu maddeler (TXA₂, ADP, fibrinojen, VWF) diğer trombositlerin de vasküler hasar bölgesine gelmesine ve trombosit tıkaç oluşumuna neden olurlar.



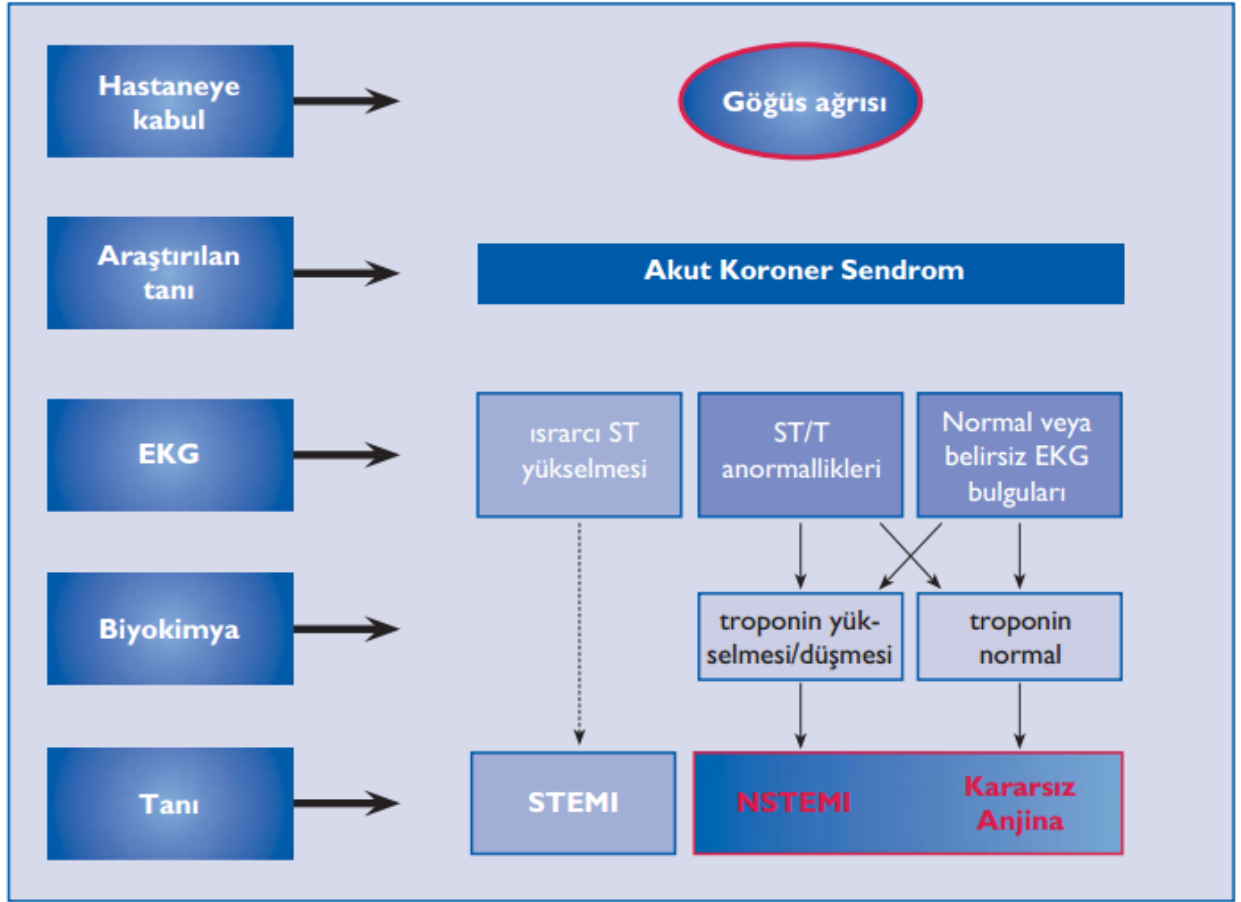
Şekil-3: Trombosit aktivasyonunun gelişim süreci

Yüksek katekolamin düzeyi, sigara kullanımı ve stresin trombosit agregasyonunu artırarak bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir. Yine de trombositlerin asıl etkileri aterosklerozun bu evrelerinde değil, ilerlemiş lezyonun komplike ve tehlikeli olan trombüs oluşumundadır. Trombosit aktivasyonunun başlamasıyla birlikte hücre membranında açığa çıkan faktör 5 ve faktör 9 reseptörleri, trombosit granüllerinin sekresyonu sonucu açığa çıkan faktör 5 ve faktör 9'u bağlayıp trombosit membranında pıhtılaşma mekanizmasını başlatırlar.

Trombositler anlatıldığı gibi pek çok yolla aktif hale gelirler, pıhtılaşma sistemini harekete geçirirler ve arteriyel trombüs oluşturlar. Trombosit aktivasyonunun böyle çok yönlü olduğunun bilinmesi, antitrombotik tedavinin birçok yolla engellenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Oysa klinik pratikte az sayıda ilaç kullanılmaktadır. Asetilsalisilik asit, Tienopiridinler (tiklopidin ve klopidoğrel), Tromboksan sentaz inhibitörleri ve reseptör blokerleri (Dipiridamol), Trombosit Glikoprotein 2b/3a reseptör blokerleri (absiksimab, eptifibatid, tirofiban) antitrombotik ilaçlar arasında sayılmaktadır.

Akut Koroner Sendromlar

Akut koroner sendrom, iskemik koroner arter hastalığının miyokardiyal hücre hasarı ile veya hasarsız sonuçlanan kritik fazının açığa çıkması ile oluşan klinik tablonun genel adıdır. Altta yatan en yaygın patofizyolojik neden aterom plak yırtılması veya erozyonu takiben gelişen trombüs oluşumudur. Bunu embolizasyon ya da değişen derecelerde obstrüksiyon takip eder. Akut koroner sendrom başlığı altında klinik bulgular, elektrokardiografi ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak üç ayrı klinik tanımlama yapılmıştır. ST yükselmeli olmayan miyokart enfarktüsü ile stabil olmayan angina pectoris, ST yükselmeli olmayan akut koroner sendrom (NSTEMI-AKS) olarak da adlandırılır. Kollateral perfüzyonun olmadığı durumlarda tam koroner oklüzyonun varlığı, ST yükselmeli miyokart enfarktüsü ya da ST yükselmeli olmayan miyokart enfarktüsü ile sonuçlanır. Bununla beraber geçici veya kısmi koroner oklüzyon, trombüsün ya da plak parçalarının distal koroner dolaşıma embolize olmaları ise miyokart nekrozuna yol açarak miyokart enfarktüsüne neden olabilir. Özellikle NSTEMI tanısında miyosit nekrozuna duyarlı belirteçler kullanılır. Eğer biyokimyasal markerlarda yükselme saptanmazsa klinik durumun adı kararsız angina (unstable angina) olarak tanımlanmıştır.



Şekil 4: Akut koroner sendrom spektrumu EKG: Elektrokardiyogram; NSTEMI: ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü; STEMI: ST-yükselmeli miyokart enfarktüsü.

Akut Koroner Sendromun Epidemiyolojisi

Akut koroner sendromlar ve özellikle NSTEMI alt grubu günümüzde koroner yoğun bakım ünitelerine kabulün en önemli nedenidir.¹⁰⁶ Güncel veriler, NSTEMI (non ST Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü) ların yıllık insidansının, STEMI (ST Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü) lerden yaklaşık 3 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; her yıl her 1000 kişiden 3'ü, NSTEMI tanısı ile hastanelere kabul edilmektedir. Toplam istatistiğini değerlendirecek bir ortak kurum olmadığından şimdiye kadar Avrupa'nın tümü ile ilgili net veri yoktur. NSTEMI'de prognoz ile ilgili veriler 100.000'den fazla hastayı kapsayan gözlemsel çalışmalardan çıkarılmıştır. Mortalite oranının 1. ve 6. Ayda randomize klinik çalışmalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hastane içi mortalite oranları STEMI'li

hastalarda daha yüksek iken (%7/%5), 6.ayda mortalite oranları neredeyse eşittir.^{20,21} Ancak bu hastaların uzun dönem takiplerinde ve özellikle 4. yılda, NSTEMI’de ölüm oranının STEMI’ lere göre iki kat artış gösterdiği gösterilmiştir. Bu farkın nedeni, NSTEMI’li hastaların daha yaşlı oluşu, koroner ve diğer perifer arter hastalıklarının yaygınlığı, inflamasyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi komorbid durumların daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır.

Aterosklerotik Risk Faktörleri

Ateroskleroz, gelişimi için çeşitli risk faktörlerinin predispozan olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.¹⁰⁹⁻¹¹⁰ Klasik risk faktörlerine ilaveten; endotel disfonksiyonu, lipoprotein-a, homosistein, fibrinojen¹¹¹, D-dimer ve C-reaktif protein¹¹² düzeyleri yüksekliği yeni risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

Geleneksel Risk Faktörleri		Yeni Risk Faktörleri
<i>Sabit Faktörler</i>	<i>Modifiye Edilebilen</i>	
Yaş	Sigara	C-Reaktif Protein
Cinsiyet	Hipertansiyon	Homosistein
İrk	Hiperlipidemi	Fibrinojen
Aile Hikayesi	Obezite	Fibrin
	Diyabetes Mellitus	Lipoprotein A
	Sedanter Yaşam	Ürik Asit
	Mental Stres	D-Dimer

Tablo 1: Aterosklerotik risk faktörleri

Miyokart Enfarktüsü Tanımı ve Patofizyolojisi

Miyokart enfarktüsü uzamış miyokardiyal iskemiye bağlı miyosit kaybı olarak kabul edilir ve basitçe üç karakteristik bulgudan ikisinin olması olarak tanımlanır.

1.Tipik iskemi semptomları

2.Kardiyak enzimlerde yükselme ve bunu izleyen azalma

3.Dinamik ekg değişimi

Bununla birlikte daha detaylı bir MI tanımlaması ESC 2012 yılında yayımlanan ‘Third Universal Definition of Myocardial infarction-üçüncü evrensel miyokart enfarktüsü tanımı’ kılavuzunda belirtilmiştir.¹⁰³

Akut miyokart enfarktüsü (ME) terimi, akut miyokart iskemisi ile uyumlu klinik bir durumda miyokart nekrozu kanıtları varsa kullanılmalıdır. Bu koşullar altında aşağıdaki kriterlerden herhangi biri ME tanısını karşılar:

Kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değerin 99.persantil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olması ile birlikte, biyobelirteç değerlerinde [tercihen kardiyak troponin (kTn)] yükselme ve/veya düşüşün saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

- ◆ İskemi belirtileri.
- ◆ Yeni veya yeni olduğu düşünölen anlamlı ST-segmenti-T dalgası (ST-T) değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu (SoDB).
- ◆ EKG’de patolojik Q dalgalarının gelişmesi.
- ◆ Yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntöleme ile kanıtlanması.
- ◆ Anjiyografi veya otopside intrakoroner trombüs belirlenmesi.

Kardiyak biyobelirteçler ölçölemeden veya biyobelirteç değerleri yükselemeden gerçekteşen, miyokart iskemisini düşöndüren belirtiler ve yeni olduğu düşünölen EKG değişiklikleri veya yeni SoDB ile birlikte kardiyak ölümler.

Perkütan koroner girişimle (PKG) ilişkili ME, bazal kTn seviyesi normal ($\leq$ 99. persantil ÜRS) olan hastalarda kTn değerinin (keyfiolarak tanımlanan) $>5 \times$ 99. persantil ÜRS’

ye yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit veya düşmekte olan hastalarda kTn değerinde %20 artış olarak tanımlanır. Ek olarak, miyokart iskemisi düşündüren belirtiler veya yeni iskemik EKG değişiklikleri veya işlem komplikasyonları ile uyumlu anjiyografik bulgular, veya yeni canlı miyokart kaybı ya da yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtları gerekmektedir.

Stent trombozu ile ilişkili ME, kardiyak biyobelirteçlerde en az bir değerin >99. persantil ÜRS üstünde olması ile birlikte artış veya düşüş gözlenmesi ve miyokart iskemisi varlığında anjiyografi ve/veya otopside tespiti olarak tanımlanır.

Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile ilişkili ME, bazal kTn değerleri normal ($\leq$ 99. persanti ÜRS) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin (keyfi olarak belirlenmiş) >10x99. persantil ÜRS kadar yükselmesi olarak tanımlanır. Ek olarak, yeni patolojik Q dalgaları veya SoDB, veya anjiyografik olarak belgelenen yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığı, veya yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.

Akut miyokart enfarktüsünde tetiği çeken olay, koroner plağın yırtılması veya rüptürüdür. Ateromun fibröz şapkası rüptüre olunca subendotelyal trombojenik matriks kan ile temas eder ve trombositler aktive olarak trombin sentezlerler. Oluşan trombin ise trombüs oluşumuna yol açar. Sonuç damarın tamamen ya da kısmen tıkanmasıdır. Tam tıkanıklık gelişmesi durumunda ve anlamlı kolleteral damar yokluğunda gelişen olay sıklıkla ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsüdür. Hastalığın en başta gelen nedeni epikardiyal koroner arterlerin aterosklerotik hastalığıdır. Miyokart enfarktüslerinin büyük çoğunluğu, hemodinamik olarak anlamlı olmayan (<%60) erozyonların aktivasyonlarına bağlı gelişmektedir.

Tedavi Seçenekleri

Perkütan koroner girişim (PKG), günümüzde reperfüzyon tedavisinde altın standarttır. Hasta ağrı başlangıcından sonra 3 saat içinde hastaneye başvurmuşsa ve invaziv girişim yapılabilecekse tek seçenek PKG'dir. Buna ek olarak kapı balon zamanı 90 dakikayı geçmeyecekse, hasta KİLLİP III-IV ise, artmış kanama riski nedeni ile fibrinolitik tedavi kontrendikeyse, geç başvurulmuşsa (>3 saat), MI tanısı kesin değilse PKG (perkütan koroner girişim) yapılmalıdır. Kapı balon zamanı 90 dakikayı aşacaksa ve hasta ilk 3 saat içindeyse, majör kanama riski yoksa fibrinolitik tedavi uygulanabilir. İlk 1 saati aşmış hastalar için fibrin spesifik ajan seçilmelidir. Uygulanan tedavi sonrası başarılı reperfüzyon kriterleri şöyledir:

1. Ağrının tamamen geçmesi veya %50 den fazla azalması
2. EKG 'de ST elevasyonlarında %70'den fazla gerileme
3. Akselere idiyoventriküler ritm
4. Hızlı enzim pikini takiben enzimlerin erken düşmesi (wash-out)
5. Anjiyografik olarak TIMI 3 akım, grade 3 blush (tüllenme) ve damara göre normal kare sayısı

Trombolitik Tedavi

ISIS-2 (The Second International Study of Infarct Survival) ve GISSI -1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) çalışmaları trombolitik tedavi ile yapılmış en önemli çalışmalardır.^{87, 101} Streptokinaz kullanılan bu çalışmalarda mortalite %23 oranında azalma göstermiştir. Ağrı başlangıcından sonraki ilk 3 saat tedavinin en etkili olduğu dönemdir. Trombolitik tedavi alan hastalarda damar açıklığı %50-%60 oranında devam etmektedir. %10-%20 oranında reoklüzyon, %1-2 oranında hemorajik inme gelişmektedir. Ancak MI ile başvuran hastaların ancak %50 si trombolitik tedavi için uygundur.

<u>Kesin</u>
Herhangi bir zamanda geçirilmiş nedeni bilinmeyen kafa içi kanama veya inme.
Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme.
Merkezi sinir sistemi hasarı veya neoplazileri veya arteriyovenöz oluşum bozuklukları.
Yakın zamanda geçirilmiş önemli travma/cerrahi/kafa travması (son 3 hafta içinde).
Son bir ay içinde gastrointestinal kanama.
Bilinen kanama bozukluğu (menstrüasyon kanamaları dışında).
Aort diseksiyonu.
Son 24 saat içinde gerçekleştirilmiş kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon).
<u>Göreceli</u>
Son 6 ay içinde geçici iskemik atak.
Oral pıhtıönlere tedavi.
Gebelik veya doğum sonrası ilk haftada.
Dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg).
İlerlemiş karaciğer hastalığı.
Enfektif endokardit.
Aktif peptik ülser.
Uzamış veya travmatik resüsitasyon.

Tablo-2: Fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonları

Dünyada en yaygın kullanılan trombolitik ajan, fibrin nonspesifik olan streptokinazdır. Dolaşımdaki plazminojeni aktive ederek sistemik litik etki gösterir. 90. dakikada damar açıklık oranı %50'dir. Allerjik reaksiyonlar sıktır. Hiperfibrinoliz yaptığından heparin kullanımı şart değildir. Alteplaz (t-PA), reteplaz (r-PA), tenekteplaz (t-PA) ise fibrin spesifik ajanlardır. 90. dakikada damar açıklık oranı %80'dir. Allerjik reaksiyon yapmazlar. Heparinle verilmelidir. Streptokinaza göre mortalite oranları daha düşüktür. Ancak intrakranial kanamada hafif artış vardır.

Primer Perkütan Koroner Girişim (PKG)

1993 yılında peşpeşe yayınlanan 3 randomize çalışma sonrasında primer PKG mercek altına alınmıştır. Bu çalışmalardan en büyüğü olan PAMI (Primary Angioplasty in Miocardial Infarction) çalışmasında 60 dakika içinde %97 oranında reperfüzyon sağlanmıştır.¹⁰⁰ 10 randomize çalışmanın meta analizi olan PCAT (Primary Coronary Angioplasty Trialists) çalışmasında ise primer balon anjiyoplasti ile 30 günlük mortalite ve reenfarkt oranının anlamlı olarak azaldığı ve bunun yanında hemorajik inme oranında da anlamlı oranda azalma olduğu gösterilmiştir. Daha güncel olan STOPAMI (Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Miocardial Infarction) çalışmasında ise stent ve absiksimab tedavisi t-PA ile karşılaştırılmıştır ve sintigrafik enfarkt alanının PKG kolunda çok daha azalmış olduğu görülmüştür.⁸⁹ Ayrıca ölüm, reenfarkt ve inme stent grubunda anlamlı olarak daha azdır. Keeley ve arkadaşları tarafından yayınlanan 23 çalışmanın metaanalizinde 3872 primer PKG uygulanmış, 3876 trombolitik tedavi alan hastaların sonlanım noktaları karşılaştırılmış ve 30 günlük mortalite, reenfarktüs ve inme primer PKG kolunda istatistiksel olarak daha az bulunmuştur. Sonuç olarak perkütan koroner girişim MI'da trombolitik tedaviye göre daha üstündür. Girişimsel tedavideki gelişmelere karşılık PKG uygulamasının başarısı hastanın semptom başlangıcından itibaren kateter laboratuvarına kadar geçen süreye bağlıdır. Primer perkütan koroner girişim uygulamasında, akut MI başlangıcını izleyen ilk balon şişirilmesine kadar geçen süre 90 dakika olmalıdır. PRAGUE-2 çalışmasında semptom başlangıcından 3 saat içerisinde primer PKG ile streptokinaz uygulanan hastaların mortalite oranlarının benzer olduğu ancak 3 saatten sonra primer perkutan koroner girişim ile mortalite oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir.⁹⁰

Antitrombosit Tedavi

Fibrinolitik tedavi ile epikardiyal damar açıklığının sağlanması miyokardiyal düzeyde perfüzyonun sağlanmasını garanti etmemektedir. Distal mikroemboliler, trombositten zengin trombüs ve artmış trombin oluşumu son derece önemli sorunlardır. Bundan dolayı fibrinolitik tedaviye ek olarak yardımcı yoğun antitrombosit tedavi uygulanmaktadır. ISIS-2 çalışmasında fibrinolitik tedaviye aspirin eklenmiştir.⁸⁷ GUSTO-5 ve ASSENT-3⁸⁸ çalışmalarında yarı doz fibrinolitik tedavi yarı doz glikoprotein 2b/3a inhibitörü verilmesi ile mortalitede anlamlı değişiklik olmamış, kanama oranları artmıştır. Sonuç olarak bu tedavi yöntemi kanama açısından yüksek riskli hastalara uygulanmamaktadır. Glikoprotein 2b/3a inhibisyonu ile trombosit agregasyonu inhibisyonu akut olarak implante edilen stent üzerinde trombosit agregasyonunu, distal mikroembolizasyonu dolayısıyla no-reflow gelişmesini önlemektedir. Çalışmalar ağırlıklı olarak absiksimab ile yapılmaktadır. ADMİRAL çalışmasında kateter laboratuvarına gelışten önce absiksimab verilmesinin daha geç tedaviye göre mortalite üzerine üstünlüğü bildirilmiştir.⁹⁵ Primer perkütan koroner girişim uygulamasında ADP (adenozin di fosfat) reseptör antagonistlerinin önemli bir yeri vardır. COMMIT-CCS ve CLARITY-28 çalışmalarında klopidoğrelın reperfüzyon tedavisi alınsın ya da alınmasın etkinliğı ortaya konmuştur.⁸⁵⁻⁸⁶ PCI-CURE çalışmasında primer perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda bir yıl kullanılması önerilmektedir.⁹⁶ TRITON-TIMI-38⁹⁷ çalışmasında daha önce klopidoğrel kullanmamış koroner anjiyografiden sonra birincil PKG uygulanacak STEMI veya yakın zamanda geçirilmiş STEMI veya orta-yüksek derecede riskli NSTEMI hastalarında önce 60 mg'lık yükleme dozunda, daha sonra günde 10 mg dozda verilen prasugrel ile 300 mg yükleme ve 75 mg günlük dozlarda verilen klopidoğrel karşılaştırılmıştır.⁸² Bu çalışmaya konservatif tedavi gören NSTEMI hastaları dahil edilmemiştir. Yetmiş iki saat içinde iskemi semptomları geçirmiş, TIMI risk skoru ≥ 3 , ST segment deviasyonu ≥ 1 mm veya kardiyak biyobelirteçleri yükselmiş hastalar bu çalışmaya

alınmıştır. NSTEMI kohortunda (10.074 hasta) PKG için uygun anatomiye tespitle kateterizasyon laboratuvarından çıktıktan 1 saat sonrasına kadar çalışma ilacı verilebilmiştir. Klopidoğrel ile tedavi edilen hastaların % 11,2'si ve prasogel hastalarının % 9,3'ünde birincil bileşik son nokta (kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü veya inme) gerçekleşmiş (HR 0.82; %95 GA 0,73-0,93; P = 0,002), ve esasen bunu miyokart enfarktüsü riskinde anlamlı düşüş sağlamıştır (% 9,2'den % 7,1'e; RRR % 23,9; % 95 GA 12,7-33,7; P < 0.001).⁸² Kohortun tümünde KABG ile ilişkili olmayan TIMI kriterlerine göre önemli kanamaların oranında anlamlı bir artış olmuş (%1,8'e karşın % 2,4; HR 1.32; % 95 GA 1,03-1,68; P = 0.03), bunu spontane kanama oranlarındaki anlamlı artış belirlemiştir (% 1,1'e karşın % 1,6; HR 1,51; % 95 GA 1,09-2,08; P = 0,01). Atardamara giriş yerindeki kanama oranlarının daha düşük olması (% 0,7'e karşın % 0,6; HR 1,18; % 95 GA 0,77-1,82; P = 0.45) güçlü bir pıhtıönler ilacı uzun zaman kullanmanın kanamayı belirleyici faktör olduğu anlamını taşımaktadır. Klopidoğrelle göre prasogrelle yaşamı tehdit edici kanama (sırasıyla % 0,9 ve % 1,4; HR 1,52; % 95 GA 1,08-2,13; P = 0.01) veya ölümcül kanama (sırasıyla % 0,1 ve 0,4; HR 4,19; %95 GA 1,58-11,11; P = 0,002) anlamlı derecede artmıştı. Serebrovasküler olaylar geçirmiş hastalarda prasogrel'in zararlı olduğuna ilişkin net kanıtlar vardı. Ayrıca, 75 yaş üstü hastalarla düşük kilolularda (<60 kg) net olarak belirgin bir klinik yarar sağlanamamıştır. Diyabetes Mellitus hastalarında kanama riskinde artış olmaksızın daha büyük bir yarar sağlanmıştır. PLATO⁹⁸ çalışmasında orta-yüksek risk altında olan konservatif veya invaziv tedavi planlanmış NSTEMI hastaları veya birincil PKG planlanmış STEMI hastaları yükleme dozu 300 mg, günlük dozu 75 mg olan klopidoğrel veya yükleme dozu 180 mg, günlük dozu günde iki kez 90 mg olan tikagrelor'e randomize edilmiştir. Toplamda 11.067 hastaya kesin olarak NSTEMI veya kararsız anjina tanısı konulmuştur. Hasta kohortunun tümünde birincil bileşik etkinlik sonnoktasının (damar hastalıklarından ölüm, miyokart enfarktüsü veya inme) görülme sıklığı klopidoğrel grubunda % 11.7 iken, tikagrelor

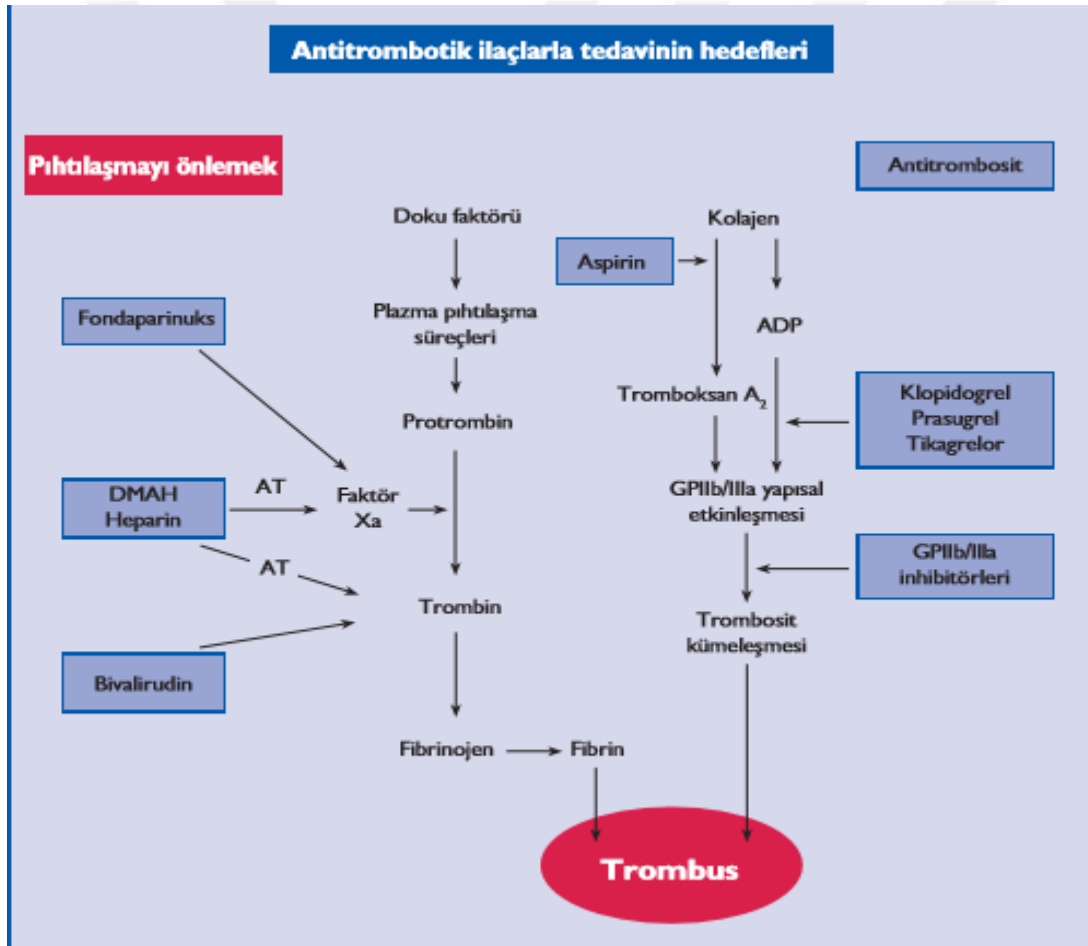
grubunda % 9,8'e inmiştir (HR 0.84; % 95 GA 0,77– 0,92; P <0.001). Önceden tanımlanmış istatistiksel analiz planına göre damar hastalıklarıyla ilişkili ölüm oranı anlamlı derecede, % 5,1'den % 4'e (HR 0.79; % 95 GA 0,69-0,91; P =0.001) ve miyokart enfarktüsü oranı % 6,9'dan % 5,8'e (HR 0.84; % 95 GA 0,75–0,95; P = 0.005) düşmüştür. İnme oranlarında hiçbir anlamlı farklılık yoktu (%1,3'e karşın %1,5; P = 0.22). Kesinleşmiş stent trombozu oranı %1,9'dan % 1,3'e (P < 0.01) ve total mortalite % 5,9'dan %4.5'a düşmüştü (P <0.001). Genellikle, PLATO çalışmasında tanımlanmış önemli kanama oranları açısından klopidoğrelle tikagrelor grupları arasında hiçbir anlamlı farklılık mevcut değildi (sırasıyla % 11,2 ve % 11,6; P = 0,43).

İlave Antikoagölan Tedavi

Koagulasyon basamaklarının aktivasyonu sonucu oluşan trombin, fibrin ağlarının oluşmasında ve trombosit aktivasyonunda rol almaktadır. STEMI tedavisinde reperfüzyon tedavisinden bağımsız olarak koagulasyon sisteminin inhibisyonu önemlidir. STEMI hastalarında hemen başlanan antitrombin tedavi derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebral embolizasyonu ve ventrikülde trombüs oluşumunu önlemektedir. Fibrin spesifik olmayan ajanlar fibrin yıkım ürünlerini artırdığından antikoagölan etki yaparlar, dolayısıyla antitrombin tedavi gerekli değildir. ISIS-3 ve GISSI-2 çalışmalarında subkutan UFH (unfraksiyone heparin) ve plasebo karşılaştırılmıştır ve 30 günlük mortalitede azalma görülmüştür.⁹³⁻⁹⁴ GUSTO-1 çalışmasında intravenöz UFH uygulamasının damar açıklığı üzerine etkili olmakla birlikte subkutan UFH reenfarkt üzerine daha etkili bulunmuştur.⁹¹ Fibrin spesifik ajanlarla UFH kullanımı önerilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) 75 yaş altında ve ciddi böbrek yetmezliği yoksa UFH'ın alternatifi olabilir. ASSENT-3 çalışmasında tenektoplaz alanlarda DMAH UFH'a göre reinfaktta daha etkili olmuştur.⁸⁸ EXTRACT-TIMI-25 çalışmasında fibrinolitik tedavi alan 20.506 hastaya en az 48

saat UFH ve DMAH verilmiş ve rekürren miyokart enfarktüsünde enoksaparin lehine üstünlük görülmüştür.⁹² Klinik kullanıma elverişli tek selektif etkinleşmiş faktör X (faktör Xa) inhibitörü olan fondaparinuxs tüm heparin formları için ortak bir antitrombin bağlayıcı dizine yapısal olarak benzeyen yapay bir pentasakkarit türevidir. Yüksek bir afiniteyle geridönüştürülebilir ancak kovalan olmayan bağlarla antitrombine bağlanarak pıhtılaşma faktörü faktör Xa'yı inhibe eder. Faktör Xa'nın antitrombin aracılı inhibisyonunu katalize ederek trombin oluşumunu engeller. Fondaparinuxs antitrombinin faktör Xa'yı inhibe etme yetisini 300 kat güçlendirmektedir. Faktör Xa'nın bir ünitesinin inhibisyonu 50 U trombin üretimini engellemektedir. Deri altı yolla verilen fondaparinuxs, %100 biyoyararlanıma ve 17 saatlik eliminasyon yarılanma ömrüne sahip olduğundan günde bir kez verilebilir. Başlıca böbrek yoluyla atıldığından CrCl<20 mL/dk olduğunda kullanılması sakıncalıdır. Fondaparinuxs trombositlerden salınan heparini nötralize eden proteinlerle etkisizleştirilmeye karşı duyarsızdır. Venöz tromboembolinin (VTE) önlenmesi ve tedavisinde yaygın biçimde kullanılmasına rağmen bu ilaçla herhangi bir kesin heparinin indüklediği trombositopeni tanısı bildirilmemiştir. AKS'de günde sabit 2.5 mg'lık dozlarda fondaparinuxs kullanılması önerilmektedir. Bu doz fondaparinuxsun doz aralığını belirleme çalışması olan PENTUA (Kararsız Anjinada Pentasakkarit) çalışması sonuçlarına göre seçilmiş ve ayrıca, iki geniş çaplı faz III çalışmasında (OASIS-5 ve OASIS-6) test edilmiştir.⁸⁰⁻⁸¹ PENTUA çalışmasında 2,5 mg'lık dozun daha yüksek dozlar kadar etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Bivalirüdin doğrudan trombine (faktör IIa) bağlanarak trombinle tetiklenmiş fibrinojenin fibrine çevrim sürecini engeller. Fibrine bağlanmış ve yine sıvı fazlı trombinin etkisizleştirir. Bivalirüdin böbreklerden atılmaktadır. REPLACE-2 çalışmasında PKG işlemleri sırasında iskemi olaylarına karşı korunma sağlama açısından bivalirüdin ile seçici olarak GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kombinasyonunun UFH ile GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kombinasyonuna kıyasla eşdeğer etkinlikte olduğu hatta bivalirüdinle önemli hemorajik komplikasyonların

anlamli derecede azaldigi gosterilmistir (% 4,1'e karşın % 2,4; $P < 0.001$).⁹⁹ 1., 6. ve 12. aylarda ciddi son noktalar ağıısından önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Halen acil ve elektif PKG'de 0,75 mg/kg bolus ve ardından 1,75 mg/kg/saat infüzyon dozları şeklinde bivalirüdinin kullanım endikasyonu onaylanmıştır. NSTEMI hastalarında PKG uygulamasına kadar 0,1 mg/kg i.v. bolus, ardından infüzyon olarak 0,25 mg/kg/saat dozunda bivalirüdin verilmesi önerilmektedir. Bivalirüdinini spesifik olarak NSTEMI ortamında karşılaştıran tek çalışma olan ACUITY alıřması⁷⁹ invaziv strateji planlanmış orta yüksek risk altındaki 13.819 NSTEMI hastasında yürütölmüş olan bir randomize açık-etiketli çalışmadır.



şekil 5: Antitrombotik ilaçlarla tedavinin hedefleri. AT: Antitrombin; GP: Glikoprotein; DMAH: Düşük molekül ağıırlıklı heparin

Miyokardiyal Perfüzyon

Yapılan klinik çalışmalarda, koroner akımın erken sağlanması ile sistolik ve diastolik fonksiyonların daha iyi korunduğu, mortalitede önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. Sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasında diğer önemli bir etken de kollateral akımdır. Özellikle semptomların başlangıcında 2 saat geçmiş olan hastalarda miyokart hücre ölümünü azaltarak önemli bir görevi üstlenmektedir. Başarılı perkütan koroner girişim sonrası kalıcı hücre hasarı olmadığı durumlarda da miyokardiyal kasılma kusuru görülebilir. İskemi sonrası görülen bu duruma miyokardial stunning denir. Reperfüzyon tedavisi risk altındaki miyokardın kurtarılması amacı ile yapılsa da bazen işlem esnasında canlı olan hücrelerin ölümü ile sonuçlanabilir. Bu duruma reperfüzyon hasarı denir. Reperfüzyon hasarından miyokardı korumak için mikrovasküler bütünlüğü koruyacak tedaviler denenebilir. Antitrombosit ve antitombin tedaviler ateroembolik artıkların embolizasyonunu önlemek için kullanılırlar. Koroner arter açıklığının sağlanması ile ventrikülün yeniden şekillenmesi (remodelling), kollateral akımın artırılması, sistolik ve diastolik fonksiyonların korunması, elektriksel aktivitenin stabilizasyonu ve uzun dönemde mortalitede azalma sağlanmaktadır. Ayrıca geç reperfüzyon ile vasküler çatı oluşumu sağlanır ve ventrikülün anevrizmaya gitmesi önlenir. İnfarkttan sorumlu stenotik arterin düşük antegrad akımla beslediği kötü kasılan ya da kasılmayan bölgelerde canlı miyokart dokusu olabilir. Bu duruma hiberne miyokart denir. Perkutan koroner girişim ile perfüzyonun yeniden sağlanması ile miyokardiyal fonksiyonlarda belirgin artış olur. Geç reperfüzyon tedavisi diğer tedavilerden bağımsız olarak ventrikül fonksiyonlarının korunmasında etkilidir.

Reperfüzyon Tedavisinin Değerlendirilmesi

Reperfüzyon tedavisinin değerlendirilmesi ve uygulanan tedavi rejimlerinin karşılaştırılması için koroner akımın tanımlanması yapılmıştır. Bu tanımlama miyokart enfarktüsünde tromboliz TIMI akım sınıflaması ile yapılmaktadır.

TIMI 0 AKIM: Lezyon sonrasına kontrast madde geçişi yani antegrad akım hiç yoktur.

TIMI 1 AKIM: Lezyon sonrasına kontrast madde geçişi yani antegrad akım mevcut fakat distal koroner yatak tam olarak dolmaz.

TIMI 2 AKIM: Lezyon sonrası distal koroner yatak tam olarak dolar ancak gecikmeli olarak dolar.

TIMI 3 AKIM: Lezyon sonrası normal koroner akım mevcuttur.

TIMI Frame Sayısı

Miyokart enfarktüsünden sorumlu koroner arterdeki akımın durumu ve aynı zamanda uzunluk farklarını göz önünde tutarak yapılan kantitatif bir yöntemdir. Gibson ve arkadaşlarının geliştirdiği bu yöntem, kontrast maddenin distal damar yatağına varıncaya kadar olan anjiyografik frame sayısının basit ölçümüdür. STEMI' da hastane içi mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsüdür. TIMI Frame sayısı aynı zamanda koroner kan akımının hesabında kullanılmaktadır.

Koroner kan akımı= $21 / (\text{timi frame sayısı} \times 1,7) \text{ ml/sn}$

Miyokardial Blush Grade

Diğer bir anjiyografik yöntem miyokardiyal blush grade (MBG) ile anjiyografide tek tek görülemeyen küçük damarların opak madde ile kontrast yoğunluğuna göre değerlendirilmesidir.

MBG 0: Kontrast tülleme yok

MBG 1: Kontrast tüllemesi minimal

MBG 2: Kontrast tüllemesi orta derecede

MBG 3: Kontrast tüllemesi normal bölge ile aynı

Miyokart perfüzyonunu değerlendirmede kullanılan bir diğer yöntem de TIMI Miyokardial Perfüzyon (TMP) derecelendirme yöntemidir.

TMP 0: Opak madde mikrosirkülasyona girmiyor, miyokart kontrast tutmuyor

TMP 1: Opak madde mikrosirkülasyona yavaş giriyor, ancak mikrosirkülasyonda çıkmıyor, miyokart kontrast tutuyor ancak diğer enjeksiyona kadar kontrast kaybolmuyor

TMP 2: Opak maddenin mikrosirkülasyona girişi ve çıkışı gecikiyor, miyokardda kontrast tutulumu yıkanma fazının sonunda da devam etmekte.

TMP 3: Opak maddenin mikrosirkülasyona girişi ve çıkışı normal bölge ile aynıdır.

Miyokardiyal kontrast yıkanma fazının sonunda kayboluyor.

TIMI Trombüs Grade Skorlaması

Miyokardial perfüzyonun değerlendirilmesinde kullanılan TIMI Akım Skoru Gibson ve arkadaşları tarafından geliştirilerek hem miyokardiyal perfüzyonu değerlendirmek hem de akut miyokart nekrozu sonrası gelişebilecek no-reflow ve mortalite gibi büyük komplikasyonları öngörebilmek ve hatta akut koroner sendromla gelen hastalarda perkutan girişimle revaskülarizasyon başarı oranını artırmak için TIMI Trombüs Grade Skorlaması geliştirmişlerdir. Bu skorlama ile, koroner anjiyografide culprit (sorumlu) lezyondaki trombüsün yükü ve yoğunluğu ile, miyokart enfarktüsünün şiddeti ve hatta akut koroner sendrom hastalarında kısa dönem mortalitenin tahmin edilebileceği ileri sürülmüştür. TTG skorlaması yalnızca akut koroner sendrom tedavisinde kardiyologların kullandığı bir skorlama değildir. Aynı zamanda akut iskemik inme geçiren hastalarda invaziv radyolog ve nörologların da kullanımına girmiştir.

TTG 0: Koroner anjiyografik görüntülemelerde trombüse ait imaj yok, trombüs kanıtı yok

TTG 1: Muhtemel trombüs imajı, azalmış kontrast yoğunluğu, haziness, düzensiz lezyon kontürü

TTG 2: Kesin trombüs imajı, en büyük boyutu damar çapının $\frac{1}{2}$ 'den küçük olan trombüs

TTG 3: Kesin trombüs, en büyük doğrusal boyutu damar çapının $\frac{1}{2}$ 'den büyük ancak damar çapının 2 katından daha küçük trombüs görüntüsü

TTG 4: Kesin trombüs, en büyük boyutu damar çapının 2 katından daha büyük trombüs

TTG 5: Total oklüzyon mevcuttur dolayısıyla trombüsü tarif etmek imkansız

No-Reflow Fenomeni

Epikardiyal kan akımının sürdürülmesi her zaman mikrovasküler dolaşımı ve doku perfüzyonunu sağlamamaktadır.¹⁰⁴ No-reflow adı verilen bu olaydan sorumlu mekanizmalar bilinmemektedir. Ayrıca etki eden mekanizmalar hastalar arasında farklı olabilmektedir. Doku perfüzyonun sağlanması ile sol ventrikül fonksiyonlarının olumlu yönde etkilendiği bilinmektedir. Bu açıdan etkin tedavinin sağlanabilmesi için no-reflow mekanizmalarının aydınlatılması gerekir. Akut miyokart enfarktüsü ve yüksek riskli hastalarda invaziv girişim öncesi hastaların tedavilerinin başlanması girişim sırasındaki ve sonrasındaki komplikasyonları azaltmaktadır. İşlem öncesi glikoprotein 2b/3a inhibitörü ve antitrombosit tedavi başlanması, işlem sırasında distal koruma cihazları, ilaç kaplı stentler, hidrofilik kılavuz teller ve destek veren kateterlerin kullanılması işlem başarısını artırmaktadır. İnfarktüs bölgesinin birkaç saat içinde reperfüzyonu ve koroner kan akımının sağlanması her zaman tehdit altındaki miyokart bölgesinde doku düzeyinde iyi bir reperfüzyon sağlandığı anlamına gelmemektedir. Bu olgularda anjiyografik olarak TIMI 3 akım olmasına karşın nükleer görüntüleme yöntemlerinde canlı doku saptanamamaktadır. İşte koroner arterde ileri doğru akım sağlanmış olmasına rağmen miyokart dokusunda yeterli perfüzyon sağlanamaması durumuna no-reflow fenomeni adı verilmektedir. Anjiyografik olarak diseksiyon, trombüs, spazm, rezidüel stenoz olmaksızın koroner kan akımının aniden kesilmesi no-reflow, kan akımında daha az bozulma yavaş akım olarak adlandırılmaktadır. Tam mekanizması bilinmese de mikrovasküler yapının bozulması (endotelde ödem, trombüs agregasyonu, hızlı miyosit ödemi sonrası damarın kompresyonu) sorumlu tutulmaktadır.¹⁰⁵ İlk önce beyin dokusunda gösterilen no-reflow, 1974 yılında Kloner ve arkadaşları tarafından miyokardda gösterilmiştir. Köpekler üzerinde yapılan bu çalışmada koroner arterler proksimalden oklude edilmiş, koroner okluziyon 40 dakika sonra kaldırıldığında miyokart perfüzyonun yeniden sağlandığı, darlığın 90 dakikadan sonra kaldırıldığı durumda ise miyokardda perfüzyonun

kısmen sağlandığı görülmüştür. No-reflow alanlarındaki mikrovasküler yapı incelendiğinde endotelde şişme, intraluminal endotelde protrüzyonlar, lümen içinde trombositler ve fibrin kümeleri gözlenmiştir. Akut miyokart enfarktüsü sonrası no-reflow gelişen hastaların yaklaşık %50'sinde no-reflow'un geriye dönebilir olduğu görülmüştür. Bu hastalarda bölgesel duvar hareketlerinde düzelme olmamasına karşın sol ventrikül hacimlerinin artmadığı görülmüştür.

No-reflow yapısal ve fonksiyonel olarak ikiye ayrılmaktadır. Yapısal no-reflowda; nekrotik miyokardı besleyen mikrovasküler yatak hücre elemanlarında geridönüşümsüz yapısal değişiklikler; fonksiyonel no-reflow'da vazospazm ve mikroembolizasyon söz konusudur. Hayvan deneylerinde noreflow alanlarında mikrovasküler yatakta lökosit sayısında belirgin artış olduğu görülmüştür. Ancak no-reflow gelişmesi için mutlaka lökosit olması şart değildir sadece no-reflowun şiddetini artırabilir. Mikrovasküler yatağın lökositler tarafından tıkanması yanısıra endotel hücreleri, trombositler ve miyositler ile etkileşim vardır. Nötrofiller reaktif oksijen radikalleri, proteolitik enzimler, lökotrien gibi trombosit ve endotel fonksiyonlarını etkileyen maddeler salgılamaktadır. ICAM-1, p-selektin gibi adhezyon molekülleri, nitrik oksit, prostasiklin, endotelin, serotonin, trombosit aktiveleştirici trombosit büyüme faktörü ile endotel hücreleri de lökosit fonksiyonlarına etki edebilirler.

Mikrovasküler yatakta geçici tıkanmayı izah edebilecek iki mekanizma: Mikrovasküler spazm ve distal embolizasyondur. Dejenere safen greftlerinde ve rotasyonel aterektomi uygulanan hastalarda no-reflow ile sık karşılaşılmaktadır. Bu durum klinik olarak mikroembolizasyonun no-reflowa katkısı olduğu düşündürmektedir. Perkütan koroner girişim esnasında koroner plağın fibröz kapsülünün yırtılması ve subendotelyal matriksin açığa çıkması trombüs oluşuma ve distal embolizasyona neden olmaktadır. Epikardiyal rekanalizasyon ve doku perfüzyon uyumsuzluğunda trombüs oluşumu ve vazoaktif maddelerin etkisi nedeniyle trombositlerin rolü olabilir. Glikoprotein 2b/3a inhibisyonunun PKG sonrası ani tıkanmayı önlediği ve TIMI akımını olumlu etkilediği gösterilmekle doku düzeyine etkisi açık değildir.

Miyokart kontrast ekokardiyografi ile yapılan hayvan çalışmasında non-trombosit oklüzyon-reperfüzyon sonrası glikoprotein 2b/3a inhibisyonunun epikardiyal kan akımından bağımsız olarak mikrovasküler akımı olumlu etkilediği, enfarkt alanını küçülttüğü gösterilmiştir. Koroner oklüzyonun mekanik olarak düzeltildiği bu çalışmada histolojik incelemede trombosit kümelenmesi görülmemesi, trombositlerden salınan faktörlerin no-reflow olayına katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Atriyal Fibrilasyon

AF, EKG’de düzenli P dalgaları yerine düşük amplitüdlü ve düzensiz, 350-600/dak olan fibrilasyon dalgaları ile beraber, düzensiz R-R mesafelerinin izlendiği, ventriküler hızın genelde 120-180/dak olduğu sık rastlanan bir aritmi çeşididir. Hastaların nabızlarında yaptığı düzensizlik ile yüzyıllardan beri hekimlerin dikkatini çekmişse de, AF ile ilgili klinik ve deneysel araştırmalar ancak 19. Yüzyılda başlayabilmiş ve ilk kez 1909’da Lewis tarafından EKG ile gösterilmiştir⁹. Framingham çalışması ile AF’nin selim bir aritmi olmadığı, mortalite ve morbiditeye olumsuz etkiler yaptığı ortaya çıkmış ve böylece klinik önemi daha iyi anlaşılmıştır¹⁰⁻¹¹. Sinüs ritmindeki hastalara göre mortalite ve morbiditede önemli bir artışa neden olmaktadır. Ancak AF’nin klinik tablosunun değişkenliği nedeni ile optimal tedavi henüz netleşmemiştir.

Epidemiyoloji:

AF, klinik uygulamada en sık karşılaşılan aritmi tiplerindendir ve ritim bozukluğu nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların üçte birini oluşturur. Amerika’da 2.2 milyon, Avrupa’da 4.5 milyon AF’li hasta olduğu tahmin edilmektedir¹². Geçtiğimiz yirmi yıl içerisinde popülasyonun yaş ortalamasının artması, kronik kalp hastalığı prevalansının artması, gelişmiş tanı yöntemleriyle daha sık tanı konulması gibi nedenlerden dolayı AF ile hastaneye başvuru oranında yaklaşık %66 oranında artış olduğu tespit edilmiştir¹³⁻¹⁴. ABD’de yıllık AF’li yeni

hasta sayısının yaklaşık 360.000 olup bunların da yaklaşık %50'si acil olmak üzere 227.000 tanesinin interne edildiği bildirilmiştir¹⁵. Bu ülkede sağlık harcamalarının 6.6 milyar doları AF'nun tetkik ve tedavisi için yapılmaktadır. Bu değerin yaklaşık %52'si hastane masrafları, %23'ü ilaçlar, %9'u konsültasyonlar, %8'i araştırma ücretleri ve %2'si paramedikal prosedürlere harcanmaktadır. AF'nin prevalansı ve insidansı ile ilgili pek çok epidemiyolojik araştırma yapılmıştır¹⁶. AF'nin genel popülasyonda prevalansı %0.4 olup, yaşla birlikte artış göstermektedir. Cross-sectional (Çapraz-kesitsel) çalışmalarda prevalansı 60 yaş altında %1'den az ve 80 yaş üstünde %6'dan fazla bulunmuştur¹⁷⁻¹⁸. Framingham çalışmasında AF prevalansının yaşla beraber arttığı ve 25-35 yaş arası bireylerde %0.05'ten az iken 69 yaş üzerinde %5.75, yaş üzerinde de %10 olduğu saptanmıştır. Yaş düzeltilmiş prevalansı erkeklerde daha sıktır¹⁹⁻²⁰. AF insidansındaki artış her yaş grubu için erkek kadın oranı ortalama 1.7 olarak hesaplanmıştır²¹. Toplum kaynaklı çalışmalarda, lone AF'li hastalarda AF sıklığı bütün AF'li vakaların %12'sinden az olarak bulunmuştur²⁰⁻²²⁻²³. Bazı serilerde ise lone AF sıklığı %30'un üzerindedir²⁴. Ülkemizde TEKHARF çalışmasının 2000 yılı verilerine göre erişkinlerde AF sıklığı 1990 yılında binde 3.5 iken 1998 yılında binde 7.1 olarak saptanmıştır²⁵. 60 yaş üzerindeki bireylerde ise oran 1990'da binde 12.2 iken 1998'da binde 21.6 olarak bulunmuştur.

AF İnsidansı ile İlgili Faktörler:

AF insidansı yaşla artmaktadır. AF insidansı 50 yıl boyunca birbirini takip eden her on yılda iki kat artmaktadır ve 80 yaşına ulaşıldığında kişilerin %10'unda AF bulunmaktadır¹². AF gelişen kişiler genellikle yaşlı olup, beraberinde sıklıkla diyabetes mellitus, sol ventrikül hipertrofisi, ekokardiyografik bozukluklar, koroner arter hastalığı, kapak hastalığı, kalp yetmezliği (KY) ve inme bulunmaktadır²⁶⁻²⁷. Kadınların üçte biri ve erkeklerin %20'si valvüler kapak hastalığı, erkeklerin %28'i ve kadınların yarısı koroner arter hastalığı (KAH),

her iki cinsin %25'inde KY vardır. Çok değişkenli analizler AF gelişimi için, yaş, kapak hastalığı, konjestif kalp yetmezliği (KKY), hipertansiyon HT ve diabetes mellitusun (DM) bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur²⁸. Erkeklerde kadınlara göre AF prevalansı daha fazladır. Erkeklerin AF eğiliminin daha fazla olmasının sebebi ise belli değildir. Atriyal dokuyu etkileyen inflamasyon, infiltrasyon, skar dokusu oluşumu veya gerilme gibi her tür patolojik süreç AF gelişimine neden olabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda AF'nin en sık nedeni iskemik kalp hastalığıdır²⁹.

Prognoz:

AF, uzun vadede kadın cinsiyette daha belirgin³⁰ olmak üzere artmış inme, kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski ile ilişkilidir³¹. Sinüs ritmindeki hastalara göre AF'lu hastaların mortalitesi altta yatan hastalığın ciddiyet seviyesi ile de ilişkili olarak yaklaşık iki kata kadar artmıştır³²⁻³³⁻³⁴. AF, büyük kalp yetmezliği çalışmalarında, mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. COMET çalışmasında, izlem sırasında AF gelişenlerde mortalitenin arttığı belirlenmiştir³⁵. Benzer şekilde Val-HeFT çalışmasında da kronik KY hastalarında AF gelişiminin klinik sonuçları daha kötü yönde değiştirdiği izlenmiştir³⁶. Non-valvüler AF'li hastalarda iskemik inme sıklığı, AF' siz popülasyona göre 2 ila 7 kat fazladır (yılda %5)³¹⁻³²⁻³⁴. Gelişen her 6 inmeden birinin AF'lu hastalarda geliştiği bilinmektedir³⁷. Geçici iskemik atak ve kranial görüntüleme yöntemleriyle saptanmış klinik olarak sessiz inmeler de değerlendirildiğinde, non-valvüler AF'ye bağlı serebral iskemi sıklığı, yıllık %7 seviyelerine ulaşmaktadır³⁸⁻⁴⁰. Uzun dönemde kalıcı olan AF'a bağlı artmış ventiküler hız (>130/dak), dilate kardiyomiyopati (KMP)'ye neden olabilir (taşikardinin indüklediği KMP)⁴¹⁻⁴³. KY'nin 10 AF'a sebep olmayıp AF'nun KMP'ye neden olduğu bu durumda, KMP'nin sebebini bulmak oldukça önemlidir. Ventrikül hızının kontrolü böyle bir durumda myopati gelişimini geriye çevirebilir. Bir çalışmada hız kontrolü ile ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonun %25'den %52'ye yükseldiği izlenmiştir⁴⁴.

Etyoloji:

Elektrofizyolojik anomaliler:

- Artmış Otomatisite (fokal AF)
- İleti anomalileri (reentry)

Atriyal basınç artışı:

- Mitral ve triküspit kapak hastalığı
- Koroner arter hastalığı
- Semilunar kapak anomalileri
- Sistemik veya pulmoner hipertansiyon (pulmoner emboli)
- İntrakardiyak tümör veya trombus

Atriyal iskemi:

- Koroner arter hastalığı

İnflamatuvar veya infiltratif atriyal patoloji:

- Perikardit
- Amiloidoz
- Miyokardit
- Yaşla indüklenen atriyal fibrotik değişiklikler

İlaçlar:

- Alkol
- Kafein

Endokrin Bozukluklar:

- Hipertroidizm
- Feokromositoma

Otonomik tonus değişiklikleri:

- Artmış parasempatik aktivite
- Artmış sempatik aktivite

Postoperatif:

-Kardiyak, Pulmoner, Özefageal

Norojenik konjenital kalp hastalığı:

-Subaraknoid hemoraji

-Nonhemorajik major inme

İdiopatik (lone AF)

Familial

AF'nin geri dönüşümlü nedenleri: AF, alkol alımı, cerrahi müdahale, elektrik çarpması, miyokart enfaktüsü (MI), perikardit, miyokardit, pulmoner emboli veya diğer pulmoner hastalıklar, hipertiroidi ve diğer bazı metabolik bozukluklar gibi akut ve geçici durumlara bağlı gelişebilir. Bu gibi durumlarda altta yatan bozukluğun uygun tedavisi genellikle AF'yi de tedavi eder. Akut miyokart enfaktüsü (AME) sırasında oluşan AF, enfarktüs öncesi AF veya sinüs ritminde gelişen MI'ya göre daha kötü prognoz göstergesidir⁴⁵⁻⁴⁶. AF ayrıca WPW sendromu veya A-V nodal reentran taşikardiler ile de ilişkili olabilir ve primer aritminin tedavisi AF görülme sıklığını da azaltacaktır⁴⁷. AF, torasik veya kardiyak cerrahi sonrası sık rastlanan bir komplikasyondur.

Patofizyoloji:

AF'da izlenen en sık patolojik değişiklik, atriyal fibrozis ve atrial kas kitlesi kaybıdır. AF'yi veya altta yatan hastalığa bağlı değişikliklerin ayrımı zordur, fakat fibrozis AF'nin öncü lezyonu olabilir⁴⁸. Atrial dokusunda az veya orta seviyede fibrozis saptanan hastaların kardiyoversiyona yanıtı atrial dokularında fazla fibrozis saptanan hastalara göre daha iyi bulunmuştur⁴⁹. Atrial fibrozis, birçok hastalık ve AF'ye yatkınlık oluşturan hastalıkta saptanmıştır ancak, fibrozisin mi AF'ye yoksa AF'nin fibrozisi tetiklediği bilinmemektedir. AF, interatrial ileti gecikmesi ve refrakter periodun değişkenlik göstermesi ile ilişkilidir⁵⁰ ve buna bağlı olarak AF, atrial remodeling ve aritminin devamlılığını sağlayan değişikliklere

neden olan sürece sebep olmaktadır. Atriyal yapısal remodeling ile ilgili bilgiler sınırlıdır⁵¹⁻⁵² ve yaşla veya kalp hastalığında görülen dejeneratif değişikliklerden ayırımı zordur⁵¹.

AF Mekanizması:

Bir taşiaritminin oluşum ve idamesi başlatıcı bir olay ve anatomik bir substrat gerektirir. AF'da ise durum genellikle karmaşıktır ve mevcut bilgiler otomatisiteyi veya multipl reentran dalgalarını desteklemektedir. Otomatik odak teorisi, AF'nun fokal odağının bulunup ablate edilmesiyle AF'nun sonlandırılabilceği keşfedilene kadar pek ilgi çekmemiştir⁵³. Bu odaklardan en bilineni pulmoner ven ağızlarında iken, suprerior vena cava, Marshall ligamanı, sol posterior serbest duvar, krista terminalis ven koroner sinüste de odaklar saptanmıştır⁵³⁻⁵⁴. AF'li hastaların pulmoner venlerindeki atriyal dokunun refrakter periyotlarının, diğer atriyal bölge dokularından daha kısa olduğu saptanmıştır⁵⁶⁻⁵⁷. Ayrıca AF'nin, pulmoner venlere verilen uyarı ile diğer atriyal dokulardan daha kolay uyarıldığı görülmüştür. Fraksiyone dalgaların artium boyunca yayılarak, yeni 'yavru dalgalar'ı oluşturduğunu ileri süren multipl dalgalar hipotezini Moe arkadaşları geliştirmiştir⁵⁸. Burada, dalgaların çeşitliliğini ve sayısını atriyal dokuların kütlesi, refrakter periyodu ve ileti hızı belirler. Dalgaların sayısını arttıran ve dolayısıyla AF gelişimini kolaylaştıran faktörler, atriyal kitlenin artışı, kısa refrakter period ve gecikmiş iletidir. Bu hipotez, uzun yıllar AF'nin ana oluşum mekanizması olarak kabul edilmiştir. Ancak deneysel ve klinik çalışmalar bu düşünceye karşı veriler sunmaktadır. Birçok gözlem, anormal atriyal substratın önemini vurgulamaktadır.

Tromboembolizm:

İskemik inme veya sistemik arteriyel embolizm genellikle atriyal trombüse bağlı düşünülse de tromboembolizm patogenezi karmaşık bir konudur. AF'li hastalarda oluşan inmenin %25'i, serebrovasküler hastalık, diğer kardiyak emboli kaynakları veya aortadaki ateromatöz patolojiden kaynaklanır⁵⁹⁻⁶⁰. İlişkili risk faktörlerine bağlı olarak AF'de yıllık inme riski %3

ile %8 arasındadır³⁶. AF'de görülen trombotik olay genellikle sol atriyal apendiks (SAA) oluşur ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile nadiren görülebilir⁶¹. Transözefagial ekokardiyografi (TÖE) SAA'yı değerlendirmek için daha elverişlidir⁶². Genel klinik görüş, SAA trombüs oluşumu için AF'nin 48 saat veya daha uzun süredir olması gerektiği yönünde olsada, TEE ile daha kısa süre oluşmuş trombüs formasyonları tespit edilmiştir⁶³⁻⁶⁴. Trombüs oluşumu Virchow triadı (hiperkoagülabilité, staz, endotel disfonksiyonu) ile başlar. TEE ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki, azalmış SAA akımı, sol atrial mekanik kontraksiyon kaybı ile ilişkilidir. Başarılı bir elektriksel veya farmakolojik kardiyoversiyon ardından oluşabilen tromboembolik olaylardan sorumlu durumun da SAA'da oluşan stunning olduğu düşünülmektedir⁶⁵. Ayrıca CRP seviyeleri de AF'lu hastalarda normale göre yüksektir ve bu durum artmış inme riski ile de ilişkilidir.⁶⁶⁻⁶⁸

AF tipi	Klinik tablo	Olası patofizyoloji
<i>Yapısal kalp hastalığına ikincil AF</i>	Sistolik veya diyastolik SoV fonksiyon bozukluğu, SoVH ile birlikte uzun süreli hipertansiyon ve/veya diğer yapısal kalp hastalığı bulunan hastalardaki AF. Bu hastalarda AF'nin başlangıcı yaygın bir hastaneye yatış nedeni ve kötü sonuç göstergesidir.	Artan atriyal basınç ve atriyal yapısal yeniden biçimlenme; beraberinde sempatik ve renin/anjyotensin sisteminin aktivasyonu
<i>Fokal AF</i>	Tekrarlayan atriyal kaçışları ve sık, kısa süren paroksizmal atriyal fibrilasyon atakları olan hastalar. Sıklıkla oldukça semptomatik, daha genç yaşta, ayırt edilebilen atriyal dalgaları (kaba dalgalı AF), atriyal ektopi ve/veya AF'de kötüleşen atriyal taşikardisi bulunan hastalar	Çoğu olguda pulmoner venlerden köken alan lokalize tetikleyiciler AF'yi başlatır. Az sayıdaki reentran odakların birinden ileri gelen AF de bu tip AF'ler içinde değerlendirilmektedir.
<i>Poligenik AF</i>	Erken başlangıçlı AF'ye eşlik eden yaygın gen varyantlarını taşıyan hastalardaki AF	Halen araştırılmaktadır. Seçilmiş gen varyantlarının varlığı aynı zamanda tedavi sonuçlarını etkileyebilir.
<i>Postoperatif AF</i>	Cerrahiden önce sinüs ritminde olan ve daha önce AF öyküsü bulunmayan hastalarda majör (tipik olarak kardiyak) cerrahiden sonra yeni başlangıçlı AF başlangıcı (çoğunlukla kendi kendine sonlanır).	Akut faktörler: İnflamasyon, atriyal oksidatif stres, yüksek sempatik tonus, elektrolit değişiklikleri ve aşırı hacim yükü, olasılıkla önceden mevcut alt yapı.
<i>Mitral stenoz veya protez kalp kapağı hastalarında AF</i>	Mitral stenozda, mitral kapak cerrahisinden sonra ve diğer kapak hastalıkları bulunan hastalarda AF	Sol atriyal basınç (stenoz) ve hacim (geri kaçma) yükü bu hastalarda atriyal genişlemenin ve atriyal yapısal yeniden biçimlenmenin başlıca etmenleridir.
<i>Atletlerde AF</i>	Çoğunlukla paroksizmal, çalışmanın süresi/yoğunluğu ile ilişkili.	Vagal tonusta ve atriyal hacimde artış
<i>Monogenik AF</i>	Kanalopatiler dahil olmak üzere kalıtsal kardiyomiyopatileri bulunan hastalardaki AF	Ani ölümden sorumlu olan aritmojenik mekanizmalar olasılıkla bu hastalarda AF gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Tablo 3: Atriyal fibrilasyonun klinik tipleri. AF: Atriyal Fibrilasyon; SoV: Sol ventrikül; SoVH: Sol ventrikül hipertrofisi.

AF'de Antikoagölasyon:

AF'de inme risk faktörlerini kanıta dayalı olarak araştıran/ortaya koyan iki yeni sistematik derleme⁶⁹⁻⁷⁰ geçmişte inme/GİA/tromboembolizm varlığı, yaş, hipertansiyon, diyabet ve yapısal kalp hastalığının önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır. İki boyutlu transtorasik ekokardiyografide orta ila ciddi LV sistolik işlev bozukluğunun varlığı çok değişkenli analizde inme için bulunan tek bağımsız ekokardiyografik risk faktörüdür. TÖE'de, LA trombüs varlığı (göreceli risk (RR) 2.5; p=0.04), kompleks aortik plaklar (RR 2.1; P <0.001), spontan ekocontrast (RR 3.7; P <0.001) ve düşük LAA hızları (≤ 20 cm/s; RR 1.7; P < 0.01) inme ve tromboembolizmin bağımsız öngördürücüleridir. Paroksizmal AF'si olan hastalar risk faktörleri varlığında, ısrarcı veya kalıcı AF ile benzer bir inme riskine sahip olarak kabul edilmelidirler. "Tek başına AF"si olan yani, hiçbir klinik kardiyovasküler hastalık öyküsü veya ekokardiyografik bulgusu olmayan, 60 yaş altı hastalar 15 yıl boyunca %1.3 olarak tahmin edilen çok düşük kümülatif inme riski taşımaktadırlar. Tek başına AF'si olan genç hastalarda inme olasılığı, zaman içinde inme risk faktörlerinin yeniden değerlendirilmesinin önemini vurgulayacak şekilde, ilerleyen yaş veya hipertansiyon gelişimi ile artıyor gibi görünmektedir. Populasyon çalışmalarından, kohort çalışmalarından, çalışma kohortlarından ve anketlerden elde edilen cinsiyet analizleri de kadın deneklerde daha yüksek tromboembolizm oranları ortaya koymaktadır. Yakın zamanda yapılan bir analiz <45 ml/dak'lık bir tahmini glomerüler filtrasyon hızında daha yüksek bir inme riski ile beraber, proteinürinin tromboembolizm riskini %54 (RR 1.54; %95 GA 1.29– 1.85) oranında arttırdığını öne sürmüştür. Böylece, kronik böbrek hastalığı AF'de tromboembolizm riskini arttırabilir ancak bu tip hastalar aynı zamanda artmış mortalite ve kanama riski altındadır ve bu prospektif klinik çalışmalarda çalışılmamıştır. Tirotoksikozu olan hastalar AF gelişim riski altındadırlar ancak inme riski daha çok eşlik eden klinik inme risk faktörlerinin varlığı ile ilişkili olabilir. Hipertrofik kardiyomiyopati ve amiloidoz gibi diğer durumlar inme için

risk faktörleri olabilir ancak bunlar tromboprofilaksiye ilişkin klinik çalışmalarda çalışılmamış veya bu çalışmalara dahil edilmemiştir.

İnme ve Tromboembolizm İçin Risk Tabakalandırması

Çeşitli klinik inme riski faktörlerinin tanımlanması çeşitli inme riski şemalarının yayınlanmasına yol açmıştır. Çoğu, inme riskini (yapay olarak) “yüksek”, “orta” ve “düşük” risk tabakalarına kategorize etmiştir. En basit risk değerlendirme şeması Tablo 7’de gösterildiği üzere CHADS₂ skorudur. CHADS₂ [kardiyak yetersizlik, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki kat)] risk indeksi AF Araştırmacıları ve Atrial Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi (SPAF) Araştırmacıları kriterlerinden türetilmiş olup 2 puanın inme veya GİA öyküsü için ve 1’er puanın >75 yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet veya yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır. Dolayısıyla, CHADS₂ inme riski tabakalandırma şeması inme riskinin değerlendirilmesi için başlangıç niteliğinde, hızlı ve hatırlanması kolay bir araç olarak kullanılmalıdır. CHADS₂ skoru ≥ 2 olan hastalarda, kontrendike olmadığı sürece, 2.5’lik (aralık, 2.0-3.0) bir uluslararası normleştirilmiş oran (INR) hedefine ulaşmak için doza göre ayarlanmış bir yaklaşımda bir VKA ile kronik OAK tedavisi önerilmektedir. Bu tip bir uygulama rutin bakımda AF hastalarında daha iyi sonuçlar doğuruyor gibi görünmektedir. CHADS₂ skoru ve inme oranı arasında net bir ilişki bulunmaktadır. CHADS₂ skorlarını şöyle sınıflanmıştır: 0 = düşük risk; 1-2: orta düzeyde risk; ve >2: yüksek risk. AF’de İnme Çalışma Grubu non-valvüler AF’si olan hastalarda inmenin öngördürülmesi amacıyla 12 adet yayınlanmış risksınıflama şemasının bir karşılaştırmasını yapmıştır ve AF’si olan hastalarda inme riskinin sınıflaması için tasarlanan yayınlanmış şemalar arasında önemli, klinik açıdan anlamlı farklar olduğu sonucuna varmıştır. Çoğunda inme için çok zayıf bir öngördürücü değer bulunmuştur (c-istatistiği – öngördürücü değer ölçüsü olarak ~0.6); ayrıca, bireysel risk kategorilerine

yerleştirilen hastaların oranı şemalar arasında geniş çapta farklılık göstermiştir. CHADS₂ skoru çoğu hastayı “orta düzeyde risk” grubunda kategorize etmiştir ve tüm grup genelinde inmenin öngördürülmesi için 0.58’lik bir c istatistiğine sahip bulunmuştur. Ayrıca, CHADS₂ skoru birçok inme riski faktörünü içermemektedir ve diğer “inme riski değiştiricilerinin” kapsamlı bir inme riski değerlendirmesinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir. “Majör” risk faktörleri (geçmişte “yüksek” risk faktörleri olarak adlandırılan) geçmiş inme veya GİA, veya tromboembolizm ve ileri yaştır (≥ 75 yaş). Bazı valvüler kalp hastalığı tiplerinin varlığı (mitral darlık veya protez kalp kapakçıkları) bu tip “valvüler” AF hastalarını “yüksek risk” grubunda kategorize edecektir. “Klinik açıdan anlamlı majör olmayan” risk faktörleri (geçmişte “orta düzeyde” risk faktörleri olarak adlandırılan) kalp yetersizliği [özellikle, bazen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) $\leq 40\%$ olarak tanımlanan, orta ila ağır düzeyde sistolik LV işlev bozukluğu], hipertansiyon veya diyabettir. Diğer “klinik açıdan anlamlı majör olmayan” risk faktörleri (geçmişte “daha az geçerliliği kanıtlanmış risk faktörleri” olarak adlandırılan) kadın cinsiyetini, 65-74 arası yaşı ve damar hastalığını (spesifik olarak, miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı ve PAH) içermektedir. Valvüler olmayan AF’si olan hastalar için bu risk faktörüne dayalı yaklaşım bir kısaltma ile de ifade edilebilir: CHA₂DS₂-VASc [konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş ≥ 75 (iki kat), diyabet, inme (iki kat), damar hastalığı, 65-74 arası yaş, ve cinsiyet kategorisi (kadın)]. Bu şema 2 puanın inme veya GİA öyküsü veya yaş ≥ 75 için verildiği ve 1’er puanın 65-74 arası yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet, yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik, damar hastalığı (miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı ve, geçmiş revaskülarizasyon, PAH’a bağlı ampütasyon veya anjiyografik PAH bulgusu da dahil olmak üzere PAH) ve kadın cinsiyeti için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır. Dolayısıyla, bu kısaltma antikoagülasyon uygulanıp uygulanmayacağına dair kararı etkileyebilecek ilave inme riski faktörlerini değerlendirerek CHADS₂ şemasını genişletmektedir.

CHADS₂/ CHA₂DS₂-VASc Skoru ve Koroner Arter Hastalığı

CHA₂DS₂-VASc skoru, nonvalvuler AF'li hastalarda kardiyembolik riski öngörmeye ve antikoagulan tedavi endikasyonunu belirlemede kullanılan basit, kolay hatırlanabilen, geçerliliği kabul edilmiş, pratik bir skorlama aracıdır.⁷¹⁻⁷² Bununla birlikte son zamanlarda, koroner arter hastalarında AF olmaksızın iskemik inme ve kardiyovasküler olayların öngördürücüsü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. STEMI olup perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda yapılan bir çalışmada CHA₂DS₂-VASc-HSF skoru ile Syntax skoru karşılaştırılmış, Syntax skoru yüksek olan grupta CHA₂DS₂-VASc-HSF skorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁷⁸ Buna göre STEMI hastalarında CHA₂DS₂-VASc-HSF skoru aterosklerozun ciddiyetini göstermede gösterge olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Yine STEMI hastalarında yapılan başka bir çalışmada CHA₂DS₂-VASc skoru ile no-reflow gelişimi arasındaki ilişki araştırılmış olup, çok değişkenli regresyon analizinden sonra CHA₂DS₂-VASc skoru, no-reflow gelişiminde bağımsız bir öngördürücü olarak saptanmıştır.⁸ Ayrıca AF'si olmayan hipertansiyon hastalarında CHADS₂ skorunun inme ve GİA'yı tahmin etmede yararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Başka bir çalışmada AF'si olmayıp KBY tanısı bulunan CHADS₂ skorunun ≥ 2 olan hastalarda uzun dönem ölüm, kardiyak olay ve inme 8 kat fazla izlenmiştir.⁷⁴ 320 kesit kardiyak tomografi çekilen 183 AF'li hastada CHADS₂ skoru koroner aterosklerozu öngörmeye faydalı bulunmuştur. CHADS₂ skoru arttıkça, kalsifik ve kalsifik olmayan plak, kompleks plak, %50 den fazla darlık ve Agatston skoru daha yüksek bulunmuştur.⁷⁵ Manyetik rezonans inceleme (MRI) ile koroner mikrovasküler disfonksiyon değerlendirilen bir çalışmada, daha yüksek CHADS₂ skoru ile daha düşük koroner akım rezervi saptanmıştır.⁷⁶ Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada da, AF olsun ya da olmasın CHA₂DS₂-VASc >4 olan kalp yetersizliği hastalarında bir yıllık ölüm, inme ve tromboemboli olayları yüksek bulunmuştur.⁷⁷ Huang ve arkadaşları, anjiyografik olarak saptanmış 3295 tıkalı koroner arter hastasında CHA₂DS₂-VASc

skorunun prognostik önemini incelemek için yapmış oldukları çalışmada, ortalama 24 aylık takipte CHA₂DS₂-VASc yüksekliğinde kardiyovasküler ölüm daha fazla bulunmuştur⁷³. Yukardaki çalışmalar, CHADS₂ ve CHA₂DS₂-VASc skorunun koroner arter hastalığını ve kardiyovasküler nedenli ölümleri öngörmeye AF ritminden bağımsız olarak saptamada faydalı olabileceğini göstermiştir.



MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Ekim 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında AKS tanısıyla başvurup perkütan koroner girişim (PKG) yapılan ardışık 201 hasta alındı. Kanseri, demansı, ileri evre böbrek ve karaciğer yetersizliği, AF, son bir hafta içinde antikoagülan ve/veya antitrombosit tedavi almakta olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar elektrokardiyografik (EKG) değerlendirme temel alınarak göre iki gruba ayrıldı.¹¹⁵

1. Akut göğüs ağrısı ve ısrarcı (>20 dk) ST- segment yükselmesi olan hastalar (**ST-yükselmeli Miyokart infarktüsü- STEMI**).

2. Akut göğüs ağrılı, ancak ısrarcı ST-segment yükselmesi olmayan (< 20 dk), ısrarcı veya geçici ST segment çökmesi, negatif T dalgası, düz T dalgaları, yalancı normalleşmiş T dalgaları olan veya tamamen normal EKG bulgularıyla başvuran hastalar (**İsrarcı ST-yükselmeli olmayan Miyokart infarktüsü - NSTEMI**)

Akut miyokart enfarktüsü (AME) tanımlama amacıyla 'Üçüncü Evrensel Miyokart Enfarktüsü Tanımı' kullanılmıştır.¹¹⁴

Buna göre; AME akut miyokart iskemisi ile uyumlu klinik bir durumda miyokart nekrozu kanıtlarıyla beraber aşağıdaki kriterlerden herhangi biri ile AME tanısı konmuştur.

a) İskemi belirtileri,

b) 12 derivasyonlu EKG'de yeni ya da tahminen yeni anlamlı ST-T dalgası değişiklikleri ya da sol dal bloğu,

c) EKG'de patolojik Q dalgaları,

d) Yeni ya da tahminen yeni canlı miyokart kaybına ya da bölgesel duvar hareketi kaybına ilişkin görüntüleme bulguları,

e) Anjiyografi ya da otopside saptanan intrakoronar trombüs.

ST segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsü (STEMI) tanısı, elektrokardiyogramda iki ilişkili derivasyonda J noktasında ölçülen 20 dakikadan uzun süre sebat eden ST-segment yükselmesi, 40 yaş altı erkeklerde ≥ 0.25 mV, 40 yaş üstü erkeklerde ≥ 0.2 mV veya kadınlarda V2-V3 derivasyonlarında ≥ 0.15 mV ve/veya diğer derivasyonlarda ≥ 0.1 mV [sol ventrikül (SoV) hipertrofisi veya sol dal bloğu (SoDB) yokken] belirlenerek kaydedildi.⁸⁴ ST-segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü olan hastalar; kardiyak biyobelirtecine referans üst değeri sınırının 99. persentilinin en az bir birim düzeyi üzerinde yükselmesi ve/ya da düşmesi ile birlikte yukarıdakilerden en az biri olanlar kaydedildi. NSTEMI'nin klinik tanısı çok çeşitli semptomlar temel alınarak yapılmıştır.

- İstirahatte uzun süreli göğüs ağrısı (>20 dk);
- Yeni başlangıçlı anjina (CCS [Kanada Kardiyovasküler Derneği⁸³] sınıf II veya III);
- Daha önce kararlı durumda olan anjinaların yakın zamanda kararsız hale gelmesi ve en azından CCS sınıf III anjina (şiddeti giderek artan anjina) şiddetine ulaşması veya
- Miyokart enfarktüsü sonrası anjina.

PKG yapılan hastaların koroner anjiyografi görüntüleri, hastaların kliniğini bilmeyen iki ayrı kardiyolog tarafından izlenerek, sorumlu lezyondaki trombüs yükü Gibson ve arkadaşlarının tanımladığı TIMI Trombus Grade skorlamasına göre hesaplandı.¹¹⁶ TTG 4 ve 5 olan hastalar yüksek yoğunluklu trombüs grubunu, TTG 0-3 olan hastalar düşük yoğunluklu trombüs grubunu oluşturdu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedilip CHA₂DS₂-VASc skorlaması yapıldı. Buna göre Kalp yetersizliği, bilinen kalp yetersizliği tanısı olanlar (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) $\leq 40\%$ olarak tanımlanan, orta ila ağır düzeyde sistolik LV işlev bozukluğu) kaydedildi. Hipertansiyon sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri

ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmhg veya üzeri olması ya da antihipertansif ilaç kullanım öyküsünün varlığı olarak değerlendirildi. 65-74 yaş arası hastalara 1 puan, 75 yaş üstü hastalara 2 puan verildi (Tablo 4). Diyabetes Mellitus, açlık kan glukozunun 126 mg/dl veya üstü olması ya da antidiabetik ilaç kullanımı olarak değerlendirildi. İnme, geçici iskemik atak (GİA), koroner arter hastalığı, perifer arter hastalığı ve kadın cinsiyet kaydedildi. Çalışma kesitsel gözlemsel prospektif çalışma olarak tasarlandı. Helsinki Bildirgesine uygun olarak tasarlandı, çalışma için lokal bölgesel etik komitesinden onay alındı.

Majör risk faktörleri	Skor
Konjestif kalp yetmezliği/LV işlev bozukluğu	1
Hipertansiyon	1
Yaş $\geq$ 75	2
Diabetes mellitus	1
İnme/GİA/tromboembolizm	2
Damar hastalığı	1
Yaş 65–74	1
Cinsiyet kategorisi (kadın cinsiyeti)	1
Maksimum skor	9

Tablo 4: CHA₂DS₂-VASc kısaltması ile, puanlama esaslı skarlama sistemi olarak ifade edilen risk faktörü-temelli yaklaşım. LV: Sol ventrikül; GİA: Geçici iskemik atak

TIMI Trombus Grade skorlaması:

Grade 0: Anjiyografik olarak trombus yokluğu.

Grade 1: Anjiyografik muhtemel trombus varlığı (azalmış kontrast, hazy görünüm, total oklüzyon bölgesinde düz konveks kontür veya düzensiz kontür).

Grade 2: Anjiyografik olarak kesin trombus varlığı (trombusün en geniş çapı damar çapının yarısından küçük).

Grade 3: Anjiyografik olarak kesin trombus varlığı (trombusün en geniş çapı damar çapının yarısından büyük, 2 katından küçük).

Grade 4: Anjiyografik olarak kesin trombus varlığı (trombusün en geniş çapı damar çapının 2 katından büyük).

Grade 5: Trombotik total oklüzyon.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra Kolmogorov-Smirnov testi ile değişkenlerin dağılımları test edilmiş, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. TTG yüksekliğini belirlemek için Logistik Regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 201 hastanın ortalama yaşı 58 olup, çoğunluğunu erkek cinsiyet (%76) oluşturmaktadır. Hastaların %32'sinde DM, %45'inde HT, %22'sinde HL mevcut olup, %54'ü sigara içmektedir. 9 hastada TİA/inme anamnezi mevcuttur. Hastaların %61'ine STEMI tanısı konmuş olup, %70'i Yüksek TTG grubundadır.

Düşük TTG ve Yüksek TTG gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Düşük TTG grubunda DM varlığı, Yüksek TTG grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

Düşük TTG ve Yüksek TTG gruplarının HT, Sigara, İnme/TİA, Bilinen KAH, PAH, KKY ve KBY dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Düşük TTG grubunda HL varlığı, Yüksek TTG grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,042$).

Düşük TTG grubunda NSTEMI varlığı, Yüksek TTG grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$) (Tablo 5).

		Düşük TTG n:60		Yüksek TTG n:141		P
Yaş		59,3±11,7		57,71±11,41		0,371
Cinsiyet	Erkek	46	76,67%	107	75,89%	0,906
	Kadın	14	23,33%	34	24,11%	
DM	Yok	31	51,67%	105	75,00%	0,001
	Var	29	48,33%	35	25,00%	
HT	Yok	28	46,67%	81	57,86%	0,145
	Var	32	53,33%	59	42,14%	
Sigara	Yok	29	48,33%	63	45,00%	0,665
	Var	31	51,67%	77	55,00%	
HL	Yok	41	68,33%	114	81,43%	0,042
	Var	19	31,67%	26	18,57%	
İnme/TİA	Yok	57	95,00%	134	95,71%	0,823
	Var	3	5,00%	6	4,29%	
Bilinen KAH	Yok	42	70,00%	110	78,57%	0,193
	Var	18	30,00%	30	21,43%	
PAH	Yok	60	100,00%	140	100,00%	
KKY	Yok	59	98,33%	138	98,57%	0,899
	Var	1	1,67%	2	1,43%	
MI Tipi	NSTEMI	46	76,67%	32	22,70%	0,0001
	STEMI	14	23,33%	109	77,30%	
KBY	Yok	60	100,00%	133	94,33%	0,061
	Var	0	0,00%	8	5,67%	

Tablo 5. NSTEMI: ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü; STEMI: ST-yükselmeli miyokart enfarktüsü; KAH: Koroner Arter Hastalığı; TİA: Transiskemik Atak; KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği; PAH: Periferik Arter Hastalığı; DM: Diyabetes Mellitus; HT: Hipertansiyon; HL: Hiperlipidemi; TTG: TIMI Trombüs Grade.

Düşük TTG grubunda CHA₂DS₂-VASc skoru ortalaması 2.05±1.61, Yüksek TTG grubundaki CHA₂DS₂-VASc ortalama ise 1.52±1.55 olup, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (p=0,024).

Düşük TTG grubunda, TIMI ortalamaları Yüksek TTG grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

Düşük TTG grubunda no-reflow varlığı (TIMI 0-2), Yüksek TTG grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).

Düşük TTG grubunda Gensini ortalamaları, Yüksek TTG grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,005).

Düşük TTG grubunda Killip ortalamaları, Yüksek TTG grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,041).

Düşük TTG ve Yüksek TTG gruplarının Killip, Tirofiban, Trombektomi ve Hastane içi ölüm dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 6).

		Düşük TTG		Yüksek TTG		P
CHA₂DS₂-VASc		2,05±1,61		1,52±1,55		0,024
	Düşük 0-1	25	41,67%	79	56,03%	
	Yüksek >2	35	58,33%	62	43,97%	
CHA₂DS₂VASc						0,062
TIMI		2,75±0,47		2,26±0,68		0,0001
	TIMI 3	46	76,67%	52	36,88%	
	TIMI 0-2	14	23,33%	89	63,12%	
TIMI						0,0001
Gensini		62,45±49,96		73,37±38,48		0,005
Killip		1,07±0,41		1,27±0,76		0,041
	1	58	96,67%	123	87,23%	
	2	1	1,67%	4	2,84%	
	3	0	0,00%	8	5,67%	
	4	1	1,67%	6	4,26%	
Killip						0,182
	Yok	31	51,67%	81	57,45%	
	Var	29	48,33%	60	42,55%	
Tirofiban						0,451
	Yok	59	98,33%	141	100,00%	
	Var	1	1,67%	0	0,00%	
Trombektomi						0,124
	Yok	59	98,33%	134	95,04%	
	Var	1	1,67%	7	4,96%	
Hastane içi ölüm						0,274

Tablo 6. TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; TTG: TIMI Trombüs Derecelendirme

Düşük TTG ve Yüksek TTG gruplarının LDL, HDL, Kolesterol, Trigliserid, Üre, Kreatinin, GFR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Düşük TTG ve Yüksek TTG gruplarının Glukoz, HbA1c, Hemoglobin, Hematokrit, Platelet ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Düşük TTG ve Yüksek TTG gruplarının Troponin, CK-MB, EF, LVED, LA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Düşük TTG grubunda LVES ortalamaları Yüksek TTG grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).

Düşük TTG ve Yüksek TTG gruplarının Nötrofil, Lenfosit, Monosit, RDW, MPV, MCV, Kalp Hızı, ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Düşük TTG grubunda MPV ortalamaları Yüksek TTG grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$) (Tablo 7).

	Düşük TTG n:60	Yüksek TTG n:141	P
LDL	121,82±31,35	123,62±39,63	0,764
HDL	41,71±14,4	41,05±11,22	0,734
Kolesterol	196,43±35,65	194,36±49,35	0,777
Trigliserid	165±87,23	143,68±67,66	0,071
Üre	33,55±9,72	37,69±16,4	0,070
Kreatinin	0,93±0,20	1,00±0,40	0,780
GFR	86,13±17,82	81,85±23,94	0,215
Glukoz	175,98±97,54	166,25±88,32	0,489
HbA1c	6,76±2,29	6,74±1,54	0,931
Hemoglobin	14,82±1,97	14,37±2,14	0,160
Hematokrit	44,92±5,06	43,64±5,78	0,099
Platelet	250,68±68,7	260,01±61,82	0,345
Troponin*	2,90±3,21	2,73±3,07	0,716
CK-MB*	144,02±138,25	126,32±123,31	0,445
EF	50,29±8,8	48,31±9,23	0,165
LVED	4,83±0,45	4,77±0,50	0,488
LVES	3,46±0,56	3,83±0,64	0,0001
LA	3,73±0,54	3,66±0,52	0,369
Nötrofil	62,93±14,51	63,76±14,25	0,708
Lenfosit	27,59±12,91	26,75±12,5	0,668
Monosit	6,86±2,21	6,84±2,20	0,953
RDW	12,02±0,87	12,25±1,08	0,148
MPV	8,54±1,74	7,45±1,29	0,0001
MCV	88,29±7,12	87,64±5,47	0,479
Kalp Hızı	79,18±15,16	77,30±15,5	0,428

Tablo 7. MPV: Ortalama trombosit hacmi; MCV: Ortalama alyuvar hacmi; RDW: Alyuvar Dağılım Genişliği; LA: Sol Atriyum; LVED: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVES: Sol ventrikül sistol sonu çapı; EF: Ejeksiyon Fraksiyon; CK-MB: Kreatin Kinaz-MB; GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı; LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein; HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein; HbA1c: Hemoglobin A1c (Glikozillenmiş Hemoglobin)

TTG değerleri ile CHA₂DS₂-VAsC değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (r=-0,147 p=0,037)

TTG değerleri ile Gensini değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (r=0,206 p=0,003).

TTG değerleri ile TIMI değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (r=-0,326 p=0,0001).

CHA₂DS₂-VAsC değerleri ile Gensini değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (r=0,172 p=0,015).

Gensini değerleri ile TIMI değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (r=-0,246 p=0,0001) (Tablo 8).

		TTG	CHA ₂ DS ₂ - VAsC	Gensini	TIMI
	R	1	-0,147	0,206	-0,326
TTG	P		0,037	0,003	0,0001
	R	-0,147	1	0,172	-0,127
CHA₂DS₂- VAsC	P	0,037		0,015	0,072
	R	0,206	0,172	1	-0,246
Gensini	P	0,003	0,015		0,0001
	R	-0,326	-0,127	-0,246	1
TIMI	P	0,0001	0,072	0,0001	

Tablo 8. TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; TTG: TIMI Trombüs Derecelendirme

TTG yüksekliğini etkileyen faktörleri belirlemek için DM varlığı, HL varlığı, Bypass varlığı, MI Tipi STEMI, CHA₂DS₂-VAsC, TIMI, GENSİNİ, Killip, LVS çapı ve MPV değişkenleri ile Logistik Regresyon analizi yapılmıştır. TTG yüksekliğini etkileyen faktörler olarak DM varlığı (p=0,023), MI Tipi STEMI (p=0,0001), no-reflow varlığı (p=0,001),

Gensini yüksekliği (p=0,03), LVS büyüklüğü (p=0,004) ve MPV düşüklüğü (p=0,013) bulunmuştur.

	B	P	OR	%95 OR	
				Alt Sınır	Üst Sınır
DM varlığı	1,46	0,023	0,23	0,07	0,82
HL varlığı	0,05	0,943	0,96	0,27	3,37
Bypass varlığı	1,77	0,129	0,17	0,02	1,68
MI Tipi STEMI	1,78	0,0001	1,15	0,92	2,14
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-0,15	0,470	1,16	0,78	1,73
TIMI	-1,58	0,001	4,86	1,89	8,50
Gensini	0,02	0,03	0,99	0,97	1,00
Killip	2,32	0,091	0,10	0,01	1,45
LVS	1,31	0,004	0,27	0,11	0,65
MPV	-0,41	0,013	1,50	1,09	2,07

Tablo 9. MPV: Ortalama trombosit hacmi; LVS: Sol ventrikül sistol sonu çapı; TIMI:Thrombolysis in Myocardial Infarction; MI: Miyokart Enfarktüsü; STEMI: ST-yükselmeli miyokart enfarktüsü; DM: Diyabetes Mellitus; HL: Hiperlipidemi.

TARTIŞMA

CHA₂DS₂-VASc skoru, nonvalvuler AF'li hastalarda kardiyembolik riski öngörmede ve antikoagulan tedavi endikasyonunu belirlemede kullanılan basit, kolay hatırlanabilen, geçerliliği kabul edilmiş, pratik bir skorlama aracıdır. Bununla birlikte son zamanlarda, koroner arter hastalarında AF olmaksızın iskemik inme ve ölüm dahil kardiyovasküler olayların öngördürücüsü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Keza, AF'si olmayıp kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, CHADS₂ skorunun 2 ve üzerinde olması uzun dönem ölüm, kardiyak olay ve inme ile 8 kat fazla ilişkili bulunmuştur.¹¹⁸ Biz, çalışmamızda Akut Koroner Sendrom tanısıyla hastanemize başvurup, perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda TIMI Trombüs Grade ile CHA₂DS₂-VASc skoru arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Genellikle aterosklerotik lezyonun rüptürü ve erozyonunu takiben trombüs oluşumu, STEMI'de ana patofizyolojik mekanizmadır. NSTEMI ise unstabil aterosklerotik plağın rüptürü ve trombüs oluşumuna ilaveten, koroner arteryal vazokonstriksiyon, miyokardın oksijen arz ve talebindeki dengesizlik, aterosklerozun ilerlemesine bağlı damar içi lümenin ciddi oranda daralması öne sürülen diğer patofizyolojik mekanizmalardır. NSTEMI hastalarında koroner arter hastalığı (KAH) için geleneksel risk faktörleri STEMI hastalarına oranla daha fazla izlenmektedir. Aynı şekilde NSTEMI hastaları daha yaşlı, daha yaygın koroner arter hastalığına sahipler ve DM ve KBY gibi komorbid durumlara daha sık rastlanmaktadır.¹¹⁹⁻¹²⁰ Dolayısıyla, KAH risk faktörleri STEMI hastalarında daha az izlenmektedir. Çalışmamızda, Yüksek TTG grubunda STEMI varlığı (%77), düşük TTG grubundan daha yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Düşük TTG grubunda CHA₂DS₂-VASc skoru ortalaması (2,05±1,61), Yüksek TTG grubundaki hastalardan (1,52±1,55) daha yüksek saptanmıştır (p=0,024). Bu durum, aynı zamanda koroner arter hastalığı risk faktörlerini

içeren CHA₂DS₂-VASc skorunu oluşturan parametrelerin, STEMI hastalarında daha az sıklıkla görülmesi nedeniyle açıklanabilir.

Gensini ve Syntax skorları, koroner arter hastalığı yaygınlığını ve ciddiyetini göstermede en yaygın kullanılan skarlama yöntemleridir. STEMI olup perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda yapılan bir çalışmada CHA₂DS₂-VASc-HSF skoru ile Syntax skoru karşılaştırılmış, Syntax skoru yüksek olan grupta CHA₂DS₂-VASc-HSF skorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁷⁸ Buna göre STEMI hastalarında CHA₂DS₂-VASc-HSF skoru aterosklerozun ciddiyetini göstermede gösterge olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Keza, kardiyak tomografi çekilen 183 AF'li hastada CHADS₂ skoru koroner aterosklerozu öngörmeye faydalı bulunmuştur. CHADS₂ skoru arttıkça, kalsifik ve kalsifik olmayan plak, kompleks plak, %50 den fazla darlık ve Agatston skoru daha yüksek saptanmıştır.⁷⁵ Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde Yüksek TTG grubunda Gensini ortalamaları, Düşük TTG grubundan daha yüksek bulunmuştur (p=0,005).

İpek ve arkadaşları tarafından, geriye dönük olarak 2375 STEMI hastasında yapılan bir çalışmada CHA₂DS₂-VASc skoru ile no-reflow gelişimi arasındaki ilişki incelenmiş, çok değişkenli regresyon analizinden sonra CHA₂DS₂-VASc skorunun, no-reflow gelişiminde bağımsız bir öngördürücü olarak saptandığı bildirilmiştir.⁸ Tüm akut koroner sendrom hastalarının alındığı, ileriye dönük yapılan çalışmamızda da benzer şekilde Yüksek TTG grubunda no-reflow sıklığı, Düşük TTG grubundan daha yüksek bulunmuştur (p=0,0001). No-reflow gelişen hastalarda sol ventrikül sistolik çap ve fonksiyonları azalmaktadır.¹¹⁷ Bizim çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonları (EF) gruplar arasında fark izlenmemesine rağmen, Yüksek TTG grubunda LVES ortalamaları Düşük TTG grubundan yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Yüksek TTG grubunda Killip ortalamaları, Düşük TTG grubundan yüksek bulunmuştur (p=0,041).

İntrakoroner trombüs miktarı ile hastane içi mortalite, sol ventrikül fonksiyonu, no-reflow gelişimi arasında ilişki bulunmaktadır.³ İntrakoroner trombüs derecelendirmesi için TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) Trombüs Grade skorlaması, en sık kullanılan yöntemlerden biridir.⁴ Çalışmamızda, Yüksek TTG grubunda hastane içi 7 ölüm, Düşük TTG grubunda 1 ölüm izlenmiştir. Olay gelişen hasta sayısının az olması nedeniyle bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda yüksek CHA₂DS₂-VASc skoru olan AKS hastalarında daha düşük intrakoroner trombüs yükü bulunmuştur. AKS hastalarında intrakoroner trombüs miktarını tahmin etmek için CHA₂DS₂-VASc skorunu kullanmak faydalı olabilir. Bu skorlamanın klinikte yaygın kullanımı için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın kısıtlılıkları:

Çalışmamızda, nispeten az sayıda AKS hastası olması başlıca kısıtlayıcı özelliktir. İntrakoroner trombüs yükünü değerlendirmek için IVUS, OCT gibi daha sofistike cihazların kullanılmaması başka bir kısıtlayıcı durumu oluşturmuştur.

KAYNAKLAR

1-TEKHARF. Turk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editor). Ohan Matb. Ltd şti. İstanbul, 2000.

2-Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch

3-Falk E, Thuesen L. Pathology of coronary microembolisation and no reflow. Heart 2003; 89: 983-985.

4-Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J *et al.* Angiographic stent thrombosis after routine use of drug eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction. The importance of thrombus burden. *J. Am. Coll. Cardiol.*50,572–583

5.Silverman ME. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Eindhoven. Am J Cardiol 1994;73: 384-9.

6-Go AS, Hylek EM, Philips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370-2375.

7-Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001; 285:2864–2870.

- 8- Chua S-K, Lo H-M, Chiu C-Z, Shyu K-G. Use of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores to predict subsequent myocardial infarction, stroke, and death in patients with acute coronary syndrome: data from taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. PLoS One. 2014;9(10):e111167
- 9- Silverman ME. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Eindhoven. Am J Cardiol 1994;73: 384-9.
- 10- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. Arch Intern Med 1987;147:1561-4.
- 11- Benjamin EJ, Levy D, D'Agostino RB, Balenger AJ, Wolf PA. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Study (abstract). J Am Coll Cardiol 1995;Feb:230 A.
- 12- Freinberg WM, Cornell ES, Nightingale, et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke 1997;28: 1101-6
13. Freiberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbøll N et al. Rising rates of hospital admission for atrial fibrillation. Epidemiology 2003;14: 666-72.
14. Steward S, Macintyre K, Macleod MM, et al. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996. Eur Heart J 2001;22:693- 701.
- 15- Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, London B, Saba S. Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the US from 1996 to 2001. Am J Cardiology 2004;94:500-4
- 16- Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. Am Heart J 2004;147:121-6.

- 17- Flegel KM, Shipley MJ, Rose G, Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation (published erratum appears in Lancet1987;1:878). Lancet 1987;1:526-9. 62
- 18- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects. Am J Cardiol 1994;74:236-41.
- 19- Evans W, and Swann P.(1954). Lone auricular fibrillation. Br Heart J 16:189-94.
- 20- Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. Circulation 1999;99:3028-35.
- 21- Wolf P, Benjamin E, Belanger A, Kannel W, Levy D, D'Agostino R. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation : Framingham study. Am Heart J 1996;131:790-5.
- 22- Furberg C.D, Psaty BM, Manolio TA, Gadrin JM, Smith VE, and Rautanharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects. Am J Cardiol 1994;74:236-41.
- 23- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. Ann Intern Med 1999;131:688-95.
- 24- Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Epidemiologic features of asymptomatic infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Arch Intern Med 1990;150:2340-44.
- 25- Adalet K, Onat A, Keleş İ, Sansoy V. Türk erişkinlerinde elektrokardiografik bulgularla aritmilerin prevalansı: sekiz yıllık takip sonuçları. Türk kardiyoloji derneği arşivi 2000;28:560-7

- 26- Cameron A, Schwartz MJ, Khronmal RA, et al. Prevention and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease. *Cardiol* 1988;61:714-17.
- 27- Goldberg RJ, Sieley D, Becker RC, et al. Impact of atrial fibrillation on the hospital and long term survival of patients with an acute myokardial infarction: A community-wide perspective. *Am Heart J* 1990;119:991-1001.
- 28- Kannell W, Abbott R, Savage D. Mc Namara P. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The fremingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018.
- 29- Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, Rodriguez LAG. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern, *Journal of clinical epidemiology* 2002;55:358-63
- 30- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–64.
- 31- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994;154: 2254]. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–57.
- 32- Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation [published erratum appears in *Lancet* 1987;1:878]. *Lancet* 1987;1:526–9. 63
- 33- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106:389–96.
- 34- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–84.

- 35- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
- 36- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8.
- 37- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131: 688–95.
38. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840–4.
39. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, et al. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;150:2340–4.
- 40- Petersen P, Madsen EB, Brun B, et al. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987;18:1098–100.
- 41- Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p1661.
- 42- Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–70.
- 43- Kieny JR, Sacrez A, Facello A, et al. Increase in radionuclide left ventricular ejection fraction after cardioversion of chronic atrial fibrillation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 13:1290–5.

- 44- Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, et al. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1570–3.
- 45- Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;101:969–74. 64
- 46- Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;143:519–27.
- 47- Prystowsky EN. Tachycardia-induced-tachycardia: a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: DiMarco JP, Prystowsky EN, eds. *Atrial Arrhythmias: State of the Art*. Armonk, NY: Futura; 1995.
- 48- Bharti S, Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall RH, Podrid PJ, eds. *Atrial Fibrillation: Mechanism and Management*. New York: Raven Press; 1992. p15–39.
- 49- Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, et al. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968;69:13–20.
- 50- Tai CT, Chen SA, Tzeng JW, et al. Prolonged fractionation of paced right atrial electrograms in patients with atrial flutter and fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1651–7.
- 51- Ausma J, Wijffels M, Thone F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;96:3157–63.
- 52- Gulamhusein S, Ko P, Klein GJ. Ventricular fibrillation following verapamil in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1983; 106:145–7.

- 53- Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572–6.
- 54- Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000;102:67–74.
- 55- Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, et al. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002;89:1381–7.
- 56- Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2479–85.
- 57- Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1631–5.
- 58- Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59–70.
- 59- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990;40:1046–50.
- 60- Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology* 1993;43:32–6.
- 61- Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, et al. Transesophageal twodimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:163–6.

- 62- Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:599–607.
- 63- Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452–9.
- 64- Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995;155:2193–8.
- 65- Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003;145:787–94.
- 66- Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886–91.
- 67- Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2001;56:375–80.
- 68- Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO, et al. Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:805–7.

- 69- Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295–304.
- 70- Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–554.
- 71- Line Melgaard, MSc¹; Anders Gorst-Rasmussen, MSc, PhD^{1,2}; Deirdre A. Lane, PhD³; et al Assessment of the CHA₂DS₂-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation
- 72- Zhang X, Li G, Zhao Z, Xu Y, Liu T (2014) The value of CHADS₂ score in predicting new-onset atrial fibrillation in Chinese patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 176(3):1235–1237. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.210
- 73- Huang FY1, Huang BT1, Pu XB1, Yang Y1, Chen SJ1, Xia TL1, Gui YY1, Peng Y1, Liu RS2, Ou Y1, Chen F1, Zhu Y3, Chen M4. *Intern Emerg Med*. 2017 Feb 4. doi: 10.1007/s11739-017-1608-x. [Epub ahead of print] CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and R2CHADS₂ scores predict mortality in patients with coronary artery disease.
- 74- Chua S-K, Lo H-M, Chiu C-Z, Shyu K-G (2014) Use of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc Scores to Predict Subsequent Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Patients with Acute Coronary Syndrome: Data from Taiwan Acute Coronary Syndrome Full Spectrum Registry. *PLoS ONE* 9(10): e111167. doi:10.1371/journal.pone.0111167
- 75- Uehara M, Funabashi N, Takaoka H, Ozawa K, Kobayashi Y (2015) The CHADS₂ score is a useful predictor of coronary arteriosclerosis on 320 slice CT and may correlate with

prognosis in subjects with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 179:84–89. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.151

76- Kirigaya H, Kato S, Gytoku D, Yamada N, Iinuma N, Kusakawa Y, Iguchi K, Miki Y, Nakachi T, Fukui K, Iwasawa T, Kimura K (2016) Higher CHADS2 score is associated with impaired coronary flow reserve: a study using phase contrast cine magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* 221:800–805. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.116

77- Hudzik B, Szkodzinski J, Hawranek M, Lekston A, Polonski L, Gasior M (2016) CHA2DS2-VASc score is useful in predicting poor 12-month outcomes following myocardial infarction in diabetic patients without atrial fibrillation. *Acta Diabetol.* doi:10.1007/s00592-016-0877-6

78- *Kardiol Pol.* 2016;74(9):954-60. doi: 10.5603/KP.a2016.0054. Epub 2016 Apr 26. Predictive value of newly defined CHA2DS2-VASc-HSF score for severity of coronary artery disease in ST segment elevation myocardial infarction. Uysal OK¹, Turkoglu C, Duran M, Kaya MG, Sahin DY, Gur M, Cayli M.

79- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUTY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–2216.

80- Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes:

the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 2183–2190.

81- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354: 1464–1476.

82- Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson C, Antman E. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357: 2001–2015.

83- Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54: 522–523.

84- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-2538.

85- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.

86- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.

87- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2: 349-360.

- 88- Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001;358:605-613.
- 89- A Randomized Trial Comparing Myocardial Salvage Achieved by Coronary Stenting Versus Balloon Angioplasty in Patients With Acute Myocardial Infarction Considered Ineligible for Reperfusion Therapy. J Am Coll Cardiol 2004;43: 734–41
- 90- Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. Eur Heart J. 2003 Jan;24(1):94-104.
- 91- An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 1993; 329:673-682
- 92- Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med 2006; 354:1477-1488
- 93- ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet.1992 Mar 28;339(8796):753-70.
- 94- GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Lancet. 1990 Jul 14;336(8707):65-71.
- 95- Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2001 Jun 21;344(25):1895-903.

- 96- Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):527-33.
- 97- Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015
- 98- Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057
- 99- Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003 Apr 2;289(13):1638.
- 100- A Clinical Trial Comparing Primary Coronary Angioplasty with Tissue Plasminogen Activator for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1997; 336:1621-1628
- 101- GISSI trials in acute myocardial infarction. Rationale, design, and results. 1990 Apr;97(4 Suppl):146S-150S.
- 102- Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *JACC* 2006;47: C7- 12
- 103- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-2538.
- 104- Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB, The 'no-reflow' phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54: 1496–1508

105- Kloner RA, Rude RE, Carlson N, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980;62: 945–52.

106- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without 63 persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.

107- Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev* 1983;63: 1-205.

108- Buja LM, Allisre HA: Coronary Artery Disease, in *Cardiovascular Medicine* (edited by JT Willerson, JN Cohn) Churchill Livingstone 1995 page 316-333.

109- Kleiman NS. Silent Myocardial Ischemia, in *Cardiovascular Medicine* (edited by JT Willerson, JN Cohn) Churchill Livingstone 1995 page 366-398.

110- Thadani U, Olson EG, Hamilton SF. *Pathophysiology of myocardial ischemia*. Boston: Little Brown;1992;1-36.

111- Campeau L, Enjalbert M, Lespe'rance J, Bourassa MG, Kwiterovich P Jr, Wacholder S, Sniderman A. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenousvein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation. A study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1984; 311:1329–1332.

112- Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.*; 2003; 41; 37S-42S.

113- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A 54 definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of

atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.

114- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Third universal definition of myocardial infarction. Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16;60(16):1581-98. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.001.

115- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* (2012) 33 (20): 2569-2619.

116- Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA *et al*. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction – a TIMI 14 substudy. *Circulation* 103,2550–2554 (2001).

117- Effects of no-reflow phenomenon on ventricular systolic synchrony in patients with acute anterior myocardial infarction after percutaneous coronary intervention 2016; 12: 1017–1022. Published online 2016 Jun 24

118- Nakagawa K, Hirai T, Takashima S, Fukuda N, Ohara K, Sasahara E, Taguchi Y, Dougu N, Nozawa T, Tanaka K, Inoue H (2011) Chronic kidney disease and CHADS(2) score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 107(6):912–916. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.074

119- Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al: Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 362:2155, 2010.

120- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al: The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 27: 2285, 2006.

