T.C

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORLAMA SİSTEMLERİ'NİN KARBONMONOKSİT İNTOKSİKASYONU'NU TAKİBEN GELİŞEN MİYOKARDİYAL HASAR TESPİTİNDEKİ ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ

TEZ ARAŞTIRMACISI

DR. MUSTAFA ÖZKOÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ YAVUZER KOZA

ERZURUM-2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR LİSTESİ iv
ŞEKİLLER LİSTESİ v
KISALTMALAR vi
TEŞEKKÜR YAZISI vii
ÖZET viii
SUMMARY ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ 3
2.1.1.Epidemiyoloji 3
2.1.2.Patofizyoloji 3
2.1.3.Semptom ve Bulgular 4
2.1.3.1.Miyokardiyal Yaralanma 5
2.1.3.2.Geç Nöropsikiyatrik Sendrom 5
2.1.4.Tanı 5
2.1.5.Tedavi ve Yönetim 6
2.1.5.1.İlk Tedavi ve Düzenleme 6
2.1.5.2.Hiperbarik Oksijen Tedavisi 7
2.1.5.3.İzokapnik Hiperpne 8
2.2.KARDİYOVASKÜLER HASTALIKTAN KORUNMA 8
2.2.1.Tanım ve Gerekçe 8
2.2.2.Korunmanın Maliyet Etkinliği 9
2.3.TOPLAM KARDİYOVASKÜLER RİSK 10
2.3.1.Toplam Kardiyovasküler Riskin Tahmini 10
2.3.1.1.Toplam Kardiyovasküler Hastalık Riskinin Değerlendirme Gerekçesi 10
2.3.1.2.SCORE Risk Tahmin Sistemi 11
2.3.1.2.1.Risk tahmini çizelgeleri nasıl kullanılır? 15
2.3.1.2.2.SCORE Sistemi Risk Düzeyleri 17
2.3.1.3.FRAMINGHAM Risk Tahmin Sistemi 19
2.4.MİYOKART HASARI 19
2.4.1.Nekrozun eşlik ettiği Miyokart Hasarının Biyobelirteçlerle Saptanması 19
2.4.2.Miyokart Enfarktüsünün Klinik Sınıflaması 21

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 23
3.1.ÇALIŞMANIN TÜRÜ 23
3.2.HASTA SEÇİMİ 23
3.3.MATERYAL METOT 23
3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ 25
4.BULGULAR 26
5.TARTIŞMA 30
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 33
7.KAYNAKLAR 34

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları 7
Tablo 2.Karbonmonoksit Zehirlenmesine Hızlı Genel Bakış 8
Tablo 3.Risk Tahmini İçin Öneriler 10
Tablo 4.Niteleyici Faktörler 16
Tablo 5.Risk Tahmini Çizelgeleri Nasıl Kullanılır? 16
Tablo 6.SCORE Risklerini Modifiye Eden Faktörler 17
Tablo 7.SCORE Risk Kategorileri 18
Tablo 8.Toplam Kardiyovasküler Risk ve Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Düzeyinin Bir Fonksiyonu Olarak Girişim Stratejileri 18
Tablo 9.Miyokart Hasarı Nedeniyle Kardiyak Troponin Değerlerinin Yükselmesi 21
Tablo 10.Miyokart Enfarktüsünün Evrensel Sınıflandırması 22
Tablo 11.Kullanılan Kardiyovasküler Risk Tahmin Sistemleri ve Komponentleri 24
Tablo 12.Kullanılan Kardiyovasküler Risk Tahmin Sistemleri ve Hesaplanan Toplam Kardiyovasküler Risk Skorunun Derecelendirilmesi 24
Tablo 13.Çalışma Populasyonununa Ait Temel Klinik Özellikler 26
Tablo 14.Labaratuar Bulgularına Ait Özellikler 26
Tablo 15. Yaş, Sistolik Tansiyon, COHb, Kardiyak Troponin, Nötrofil/Lenfosit Oranı, European Heart SCORE, SCORE Türkiye VE FRAMINGHAM Risk Tahmin Sistemleri ile CO intoksikasyonuna Sekonder Gelişen Miyokardiyal Hasar Arasındaki İstatistiki Sonuçlar 28
Tablo 16.Takiplerinde Kardiyovasküler Hastalık Gelişimi ile Yaş, Sistolik Tansiyon, LDL-K, Kardiyovasküler Risk Hesaplama Sistemleri (European Heart SCORE, SCORE Türkiye, FRAMINGHAM) Arasındaki İstatistiki Sonuçlar 28
Tablo 17.Kardiyovasküler Risk Hesaplama Yöntemlerinin CO İntoksikasyonuna Sekonder Gelişen Miyokardiyal Hasarı Öngördürücülüğü 29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.SCORE Çizelgesi: Sigara İçiciliği, Cinsiyet, Yaş, Sistolik Kan Basıncı ve Total Kolesterol Gibi Risk Faktörlerine Göre Kardiyovasküler Hastalık Riski Düşük ve Yüksek Toplumlarda 10 yıllık ölümcül Kardiyovasküler Hastalık Riski 12
Şekil 2.On Yıllık Kardiyovasküler Mortalite İçin Rölatif Risk Çizelgesi 13
Şekil 3.Risk Yaşı Kavramının Gösterimi 14
Şekil 4.Kardiyovasküler Hastalık Riski Yüksek Populasyonlardaki Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (HDL-K) Düzeyi Dikkate Alınarak Hesaplanan Risk Fonksiyonu 15
Şekil 5.Kardiyak Troponin Yükselmesi ile Kendini Gösteren Hücre Ölümü ile Seyreden Miyokart Hasarı ve İlişkili Durumlar 20
Şekil 6.Koroner Arterlerin Durumuna Göre Tip 1 ve 2 Miyokart Enfarktüsü Ayırımı 22
Şekil 7.Roc Curve Eğrisi 29

KISALTMALAR

CO	KARBONMONOKSİT
COHb	KARBOKSİHEMOGLOBİN
EKG	ELEKTROKARDİYOGRAM
KVS	KARDİYOVASKÜLER SİSTEM
SpO2	OKSİJEN SATÜRASYONU
PaO2	PARSİYEL OKSİJEN BASINCI
MRG	MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
PET	POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ
Dk	DAKİKA
NADPH	NİKOTİNAMİD ADENİN DİNÜKLEOTİT FOSFAT
HBO	HİPERBARİK OKSİJEN
CO2	KARBONDİOKSİT
PaCO2	PARSİYEL KARBONDİOKSİT BASINCI
KVH	KARDİYOVASKÜLER HASTALIK
KV	KARDİYOVASKÜLER
KAH	KORONER ARTER HASTALIĞI
ICD	INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES
ESC	EUROPEAN SOCİETY OF CARDIOLOGY
NHLBI	NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE
AHA	AMERICAN HEART ASSOCIATION
CKMB	KREATİN KİNAZ MB
CV	CARDIOVASCULAR
MPS	MİYOKART PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ
MDCT	MULTİDEDEKTÖR KOMPÜTERİZE TOMOGRAFİ
SCORE	SİSTEMİK KORONER RİSK HESAPLAMASI

TEŞEKKÜR YAZISI

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Fuat GÜNDOĞDU, Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU, Prof. Dr. Serdar SEVİMLİ, Prof. Dr. Ednan BAYRAM, Prof. Dr. M. Hakan TAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BİRDAL, Dr. Öğr. Üyesi Gökhan CEYHUN'a, eğitimimin yanı sıra tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana yardımcı olan değerli Dr. Öğr. Üyesi Yavuzer KOZA hocama teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, uzmanlık eğitim sürecimde çok değerli zamanlar geçirdiğim değerli asistan arkadaşlarıma, yardımlarını, sevgi ve saygılarını esirgemeyen kardiyoloji kliniği hemşirelerine ve personeline, tezimin çeşitli aşamalarında yardım ve katkılarından dolayı değerli arkadaşlarım; Dr. Selim AYDEMİR, Dr. Remziye DOĞAN, Dr. İbrahim SARAÇ, Dr. Murat ÖZMEN, Dr. S. Şiyar AYDIN, Dr. Onur ALTINKAYA, Dr. Rauf MACİT ve Dr. M. Cüneyt ŞEKER'e teşekkür ederim.

Bütün yaşamım ve eğitim sürecimde yanımda olan, sevincimi, üzüntümü, sıkıntımı, herşeyimi paylaştığım, her zaman desteklerini hissettiğim, her zaman yanımda olan değerli anneme, babama, ablalarıma ve hayat arkadaşım sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mustafa ÖZKOÇ

ÖZET

KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORLAMA SİSTEMLERİ'NİN KARBONMONOKSİT İNTOKSİKASYONU'NU TAKİBEN GELİŞEN MİYOKARDİYAL HASAR TESPİTİNDEKİ ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ

Amaç: Bu çalışmada karbonmonoksit (CO) intoksikasyonu ile acil servise başvuran hastalarda başvuru sırasında hesaplanan kardiyovasküler (KV) risk skorlama sistemlerinin miyokardiyal hasarı öngördürücü etkisinin olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Metot: CO intoksikasyonu ile acil servise başvuran 558 hastada, (219'u erkek, ortalama yaş 48,82 ± 12,74 yıl) başvuru esnasında, intoksikasyona sekonder gelişebilecek miyokardiyal hasarı öngörmek amacıyla SCORE Türkiye, European Heart SCORE ve FRAMINGHAM gibi bazı KV risk hesaplama sistemleri kullanılarak hastaların toplam KV riskleri hesaplandı. Bu skorlara uygun olarak risk düzeyleri düşük, orta, yüksek, çok yüksek olacak şekilde derecelendirildi. Miyokardiyal hasarın tespitinde kardiyak biyobelirteç (serum kardiyak troponin >99. persantil üst referans sınırı) yüksekliği baz alındı.

Bulgular: Hastaların 132'sinde (%23,7) CO intoksikasyonuna bağlı miyokardiyal hasar tespit edildi. Miyokardiyal hasar varlığını saptayabilme açısından yapılan karşılaştırmada risk skorlama sistemlerinin tamamı anlamlı, benzer ve yüksek prediktif değere sahipti. (SCORE Türkiye, European Heart SCORE ve FRAMINGHAM risk tahmin sistemlerinin 'eğri altında kalan alan' değerleri sırasıyla 0,653, 0,632 ve 0,629; $p<0,001$). Ayrıca miyokardiyal hasarı SCORE Türkiye'nin en yüksek spesifite ile (%87,8), FRAMINGHAM'ın ise en yüksek sensitivite (%72,1) ile öngördüğü tespit edildi.

Sonuç: En etkini SCORE Türkiye olmak üzere KV risk hesaplama sistemleri (FRAMINGHAM, SCORE Türkiye ve European Heart SCORE); benzer, anlamlı ve etkin bir şekilde CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyokardiyal hasarı öngörmektedir.

Anahtar Kelimeler: CO İntoksikasyonu, Kardiyak Toksisite, Miyokardiyal Hasar, Toplam Kardiyovasküler Risk, European Heart SCORE, FRAMINGHAM, SCORE Türkiye

SUMMARY

THE PREDICTIVE VALUE OF CARDIOVASCULAR RISK SCORING SYSTEMS IN MYOCARDIAL INJURY FOLLOWING CARBONMONOXIDE INTOXICATION

Objective: In this study, it was aimed to determine if there is a predictive value of cardiovascular (CV) risk scoring systems, calculated at the time of admission, in myocardial injury in patients with carbonmonoxide (CO) intoxication.

Methods: In order to predict the development of myocardial injury secondary to CO intoxication in 558 patients (219 male, mean age 48,82 ± 12,74 years), total CV risks of patients were calculated using CV risk calculation systems including SCORE Turkey, European Heart SCORE and FRAMINGHAM. In accordance with these scores, risk levels were degreed as low, medium, high and very high. In determining of myocardial damage, cardiac biomarker level (serum cardiac troponin >99th percentile upper reference limit) was used.

Results: In 132 of (23,7%) the patients, myocardial injury secondary to CO intoxication was detected. All of scoring systems had significant, similar and high predictive values (SCORE Turkey, European Heart SCORE and FRAMINGHAM risk estimation systems 'area under the curve' values were 0,653, 0,632 and 0,629 respectively; $p<0,001$) in determination of the myocardial injury. In addition, myocardial injury was detected with the highest specificity (87,8%) by the SCORE Turkey and with the highest sensitivity (72,1%) by the FRAMINGHAM scoring systems.

Conclusion: Although the most effective system was SCORE Turkey in prediction of myocardial injury, the other systems (FRAMINGHAM and European Heart SCORE) were also predicted myocardial injury secondary to CO intoxication similarly, significantly and effectively.

Key Words: Carbonmonoxide Intoxication, Cardiac Toxicity, Myocardial Injury, Total Cardiovascular Risk, European Heart SCORE, FRAMINGHAM, SCORE Turkey

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karbonmonoksit (CO) gazı; doğal gaz, gaz yağı, benzin, tüp gazı, kömür ve odun gibi yapısında "karbon" bulunan yakıtların yanması veya tam olarak yanmaması sonucunda oluşan, dumanda bulunan toksik bir gazdır (1). Toksikolojik kaynaklı ölüm nedenlerinin önemli sebeplerinden birisi de CO zehirlenmesidir. Tatsız, renksiz, kokusuz olması ve nonirritan özelliği sebebiyle zehirlenme sırasında gaza maruz kalan kişi tarafından kolaylıkla fark edilememektedir (2).

CO zehirlenmesi birçok ülkede ölümcül zehirlenmelerin yarısından fazlasınını oluşturmaktadır. Sıklıkla soğuk iklimlerde ve kış aylarında tespit edilmektedir. Ancak tüm mevsimlerde ve ortamlarda ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. CO zehirlenmesi vakalarının çoğundan yangına bağlı duman maruziyeti sorumlu tutulur. Gelişmiş ülkelerde CO zehirlenmesinin önemli sebeplerinden birisi de intihar girişimleridir. Ülkemizde ise en sık sebep, özellikle kış döneminde uygun havalandırma koşullarının sağlanamadığı dar alanlarda bacasız soba, mangal ve şofben kullanımı olarak bilinmektedir (3).

CO'nun hemoglobine olan afinitesi oksijene olan afinitesinden çok daha yüksek olmakla beraber CO kanda hemoglobinle birleşerek karboksihemoglobin kompleksi (COHb) oluşturmakta ve bu şekilde oksijenin periferik dokulara taşınmasında ciddi bozukluklara sebep olmaktadır (4). CO ayrıca periferik dokuların oksijen kullanımını da olumsuz etkilemektedir. Bu durumun en çarpıcı örneği miyokart dokusunda gerçekleşir. CO miyokart dokusunda yeterli oksijen sunumuna rağmen mitokondriyal disfonksiyon gelişmesine sebep olmakta ve sonuçta miyokardiyal hasar gerçekleşmektedir (5).

Miyokardiyal hasar CO intoksikasyonlu hastalarda sık olarak görülmekte ve uzun süreli mortalite artışı ile ilişkilendirilmektedir (6,7). Ayrıca CO'nun kardiyak miyoglobine affinitesi hemoglobine olan afinitesinden daha fazladır. Bu sebeple CO doku hipoksisine sekonder olarak miyokardiyal depresyon ve hipotansiyon oluşturabilir. CO'nun kardiyovasküler sistem (KVS) üzerindeki klinik etkileri; elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri (ST segment ve T dalgası değişiklikleri, taşikardi, bradikardi, atrioventriküler blok, atrial fibrilasyon, ventriküler ekstrasistol, ventriküler fibrilasyon), anjina pektoris, miyokart enfarktüsü ve şok tablosu gibi durumlardır. CO intoksikasyonlarında mortalitenin en önemli sebebi olarak ventriküler disritmiler ve nörolojik sekeller suçlanmaktadır. Ventriküler aritmiye sekonder olarak gelişen kardiyak arrest en önemli mortalite sebebi olarak bilinmektedir (8).

Bilinen koroner arter hastalığı (KAH) mevcut bireylerde COHb düzeyindeki % 5-10'luk yükselmeler bile egzersizin tetiklediği göğüs ağrısına sebep olabilir. Artmış düzeylerdeki COHb genç ve hastalık öyküsü bulunmayan bireylerde bile miyokart fonksiyonlarını baskılayabilir (9). Bu etkiler düşünüldüğünde CO intoksikasyonu düşünülen hastalarda sessiz iskemiyi atlamamak için EKG,

kreatin kinaz, kreatin kinaz MB ve kardiyak troponin çalışılmalıdır. Sinüs taşikardisi en sık EKG bulgusudur. CO zehirlenmesinde ritim bozuklukları, hipoksiye bağlı gelişen miyokardiyal iskemi veya enfarktüs de gözlenebilir. COHb seviyesi düşük olsa dahi kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü mevcut bireylerde EKG değişiklikleri görülebilmektedir (10).

Aterosklerotik KVH günümüzde, tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde bu durum daha ön plandadır ve bu sebeple daha fazla önem arzetmektedir. Erken dönemde, genç yaştan itibaren başlayan ve devam eden bu aterosklerotik sürecin oluşturduğu riskin hesaplanması, korunma ve bu hastalıkların tedavi planlamaları açısından çok değerlidir. Bu sebeple bazı risk hesaplama sistemleri geliştirilmiştir. Aterosklerotik risk faktörlerinin saptanması ve değerlendirilmesi bu sistemlerin temelini oluşturur. Erişkin bireylerde KVH gelişme olasılığının tahmini, gerek önlem alınması gerekse tedavi planlanması bakımından fazlasıyla değerlidir. Çünkü, aterosklerotik kalp hastalığı sıklıkla birçok predispozan risk faktörünün ortak ürünü olarak şekillenir (11).

Bu çalışmada CO intoksikasyonu ile acil servise başvuran hastalarda başvuru sırasında hesaplanan toplam KV risk seviyesinin, bu hastalarda intoksikasyona sekonder gelişen miyokardiyal hasar ile klinik olarak anlamlılık ilişkisinin yorumlanması, bu konuda öngördürücülüğünün tespiti ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada CO intoksikasyonu ile başvuran hastaların erken ve geç dönem KVH'ler açısından etkilenimlerinin KV risk hesaplama sistemleri ile klinik olarak anlamlılık ilişkisinin değerlendirilmesi de hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ

CO, hidrokarbon yanması sonucu oluşan, kokusuz, tatsız, renksiz, tahriş edici olmayan bir gazdır. Atmosferik CO konsantrasyonu genellikle yüzde 0,001'in altındadır, ancak kentsel alanlarda veya kapalı ortamlarda bu oran daha yüksek olabilir. CO, hemoglobine oksijenden çok daha yüksek bir afinite ile bağlanır, kanda hemoglobinle birleşerek COHb kompleksi oluşturur ve bu şekilde oksijen taşıma ve kullanımında bozulmaya neden olur. CO'nun oksijen taşınması ve daha az derecede periferik oksijen kullanımı üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. CO zehirlenmesi yaygın görülmekte ve potansiyel olarak ölümcül seyredebilmektedir. Spesifik olmayan klinik başvurusu nedeniyle muhtemelen daha az tanı almaktadır (4-10).

2.1.1.Epidemiyoloji

CO zehirlenmesi en sık soğuk iklimlerde ve kış aylarında tespit edilmektedir, ancak tüm mevsimlerde ve ortamlarda olabileceği unutulmamalıdır. CO zehirlenmesi vakalarının çoğundan yangına bağlı duman maruziyeti sorumlu tutulur. Yangınla ilgili olmayan CO zehirlenmesi; Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 50000 acil servis başvurusundan ve yılda yaklaşık 1200 ölümden sorumlu tutulmaktadır. Bu durum CO zehirlenmesini intoksikasyonlara bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri haline getirir. Yangın ile ilgili olmayan CO zehirlenmesi için mortalite oranı geniş bir aralıkta değişmektedir, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nden toplanan ulusal verilerin analizi, toplam mortalite oranının yüzde 1-3 seviyesinde olduğunu desteklemektedir. Mortalite oranı kasten zehirlenmelerde kasıtsız zehirlenmelere oranla daha yüksektir (12). Kasten zehirlenmelerin aksine, kasıtsız zehirlenmeler hem mevsimsel hem bölgesel farklılıklar gösterirler, en çok soğuk iklimlerde ve kış aylarında görülürler (13).

Yangınlar dışındaki potansiyel CO kaynakları;

- ✓ Zayıf çalışan ısıtma sistemleri,
- ✓ Uygun olmayan şekilde havalandırılan yakıt yakma cihazları (örn, gaz yağı ısıtıcıları, odun kömürü ızgaraları, sobalar),
- ✓ Benzinli elektrik jeneratörleri,
- ✓ İyi havalandırılmayan alanlarda çalışan motorlu taşıtlar (örn, depolar, otoparklar) olarak tanımlanabilir. Ayrıca nargile kullanımına bağlı CO zehirlenmesi de meydana gelebilmektedir (14).

2.1.2.Patofizyoloji

CO pulmoner kapiller endotel boyunca hızla emilir. CO emilimi oksijenizasyon derecesi ve daha az ölçüde dakika (dk) solunum mikrarı ile ilişkilidir. CO yarı ömrü oda havasında 250-320 dk,

yüksek akımlı oksijen maskesi altında 90 dk, yüzde 100 oksijen altında yaklaşık 30 dk'dır. CO; pulmoner kapiller membran boyunca hızla yayıldıktan sonra hem molekülüne oksijenin yaklaşık 240 katı gücüyle bağlanır. Karboksihemoglobinemi derecesi; ortamdaki nispi CO miktarına, oksijen konsantrasyonuna ve CO gazına maruz kalma süresine bağlıdır. CO, hemoglobinin hem parçasına bağlandığında, hem molekülünün diğer üç oksijen bağlanma bölgesinde oksijeni periferik dokulara sunma yeteneğini büyük ölçüde azaltan allosterik bir değişiklik meydana gelir. Bu durum; oksihemoglobin ayrışma eğrisinin deformasyonuna, sola kaymasına neden olur ve sonuçta dokulara oksijen sunumu bozulur. Ayrıca CO periferik dokuların oksijen kullanımını da olumsuz etkiler. CO'nun yaklaşık yüzde 10 ila 15'i ekstravaskülerdir. Ekstravasküler CO; miyoglobin, sitokromlar ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) redüktaz gibi moleküllere bağlanarak mitokondriyal seviyede oksidatif fosforilasyonun bozulmasına neden olur. Hemoglobin aracılı olmayan bu etkilerin en iyi örneği miyokart dokusunda gerçekleşir. CO; miyokart dokusunda yeterli oksijen sunumuna rağmen mitokondriyal disfonksiyon gelişmesine ve sonuçta miyokardiyal sersemlemeye neden olur (5,15).

CO, sitokrom oksidazı inhibe ederek periferik oksijen kullanımına, siyanüre benzer fakat klinik olarak daha az önemli bir şekilde etki eder. Duman inhalasyonunu takiben hastalarda CO ve siyanür zehirlenmesi eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir. Bu iki durumun oksijen taşınması ve kullanımı üzerinde olumsuz yönde kombine etkileri bulunmaktadır (16).

CO'nun oksijen sunumu ve kullanımı üzerindeki etkileri, CO zehirlenmesinden sonra oluşabilecek gecikmiş nörolojik sekelleri açıklayamaz. Gecikmiş nörolojik sekellerin gelişim mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak muhtemelen bu durumlara ksantin oksidaz enzimatik reaksiyonu sonrası oluşan toksik oksijen metabolitleri ve bunların tetiklediği lipid peroksidasyonu sebep olmaktadır (17). CO maruziyetinden sonra iyileşme döneminde; iskemi-reperfüzyon hasarına sebep olabilen olaylar ve hiperoksiye maruz kalma ilk oksidatif hasarı şiddetlendirebilir (18).

2.1.3.Semptom ve Bulgular

CO zehirlenmesinin klinik bulguları oldukça değişkendir ve büyük ölçüde nonspesifiktir. Hafif-orta düzeyde CO'ya maruz kalan hastalar genellikle baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, bulantı gibi nonspesifik semptomlarla hastaneye başvururlar. Baş ağrısı en sık görülen semptom olarak karşımıza çıkar. Eş zamanlı travma veya yanıkların yokluğunda, CO zehirlenmesindeki fiziksel bulgular genellikle mental değişikliklerle sınırlıdır. Bu nedenle dikkatli bir nörolojik muayene çok önemlidir. Hastalarda hafif konfüzyondan komaya kadar değişen nörolojik semptomlar ile karşılaşılabilir (19). Mevcut semptomlara ek olarak, klinisyen özellikle bilinç kaybı hakkında hastayı veya tanıkları sorgulamalıdır. Şiddetli CO toksisitesi; nöbetler, senkop veya koma gibi nörolojik

semptomlara, miyokart iskemisi, ventriküler aritmiler, pulmoner ödem gibi KV klinik tablolara ve derin laktik asidoz gibi metabolik durumlara sebep olabilir (20).

2.1.3.1.Miyokardiyal Yaralanma

Akut miyokardiyal yaralanma CO intoksikasyonlu hastalarda yaygın olarak görülür ve uzun süreli mortalite artışı ile ilişkilidir (6,7). CO zehirlenmesi tanısı doğrulandıktan sonra, bir EKG örneği alınması son derece önemlidir. EKG'de iskemi kanıtı varlığı veya daha önceden kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda kardiyak biyomarker değerlendirmesi yapılması gereklidir (6).

Uzmanlaşmış bir merkeze yönlendirilen, orta veya şiddetli CO zehirlenmesi olan, 230 hastayı içeren, retrospektif bir çalışmada tüm vakaların üçte birinde miyokart iskemisi kanıtı (karakteristik elektrokardiyografik değişiklikler veya artmış serum kardiyak biyobelirteçler) bulunmuştur (6).

Uzun süreli izlemi (ortalama 7,6 yıl) olan başka bir kohort çalışmada akut miyokardiyal yaralanmanın devam ettiği hastalarda mortalite oranının % 24 olduğu belirtilmiştir. Miyokardiyal yaralanması olan hastalardaki mortalite oranının, bu tür bir yaralanma kanıtının olmadığı intoksikasyonlu hastaların mortalite oranından iki kat ve daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ancak söz konusu çalışmada seçilen hasta popülasyonu genç (ortalama 47 yaş) olmakla beraber sigara içme faktörü dışında yapısal kalp hastalığı ve kardiyak risk faktörleri taşıma oranı düşüktür (7).

2.1.3.2.Geç Nöropsikiyatrik Sendrom

Önemli CO maruziyeti olan hastaların yüzde 40'ında gecikmiş nörolojik sekeller sendromu belirgin iyileşmeden 3 ila 240 gün sonra ortaya çıkabilmektedir (21). Değişken derecelerde bilişsel bozukluk, kişilik değişiklikleri, hareket bozuklukları ve fokal nörolojik defisitlerle karakterize olan bu sendrom genellikle CO zehirlenmesinden sonraki ilk 20 gün içinde ortaya çıkar ve bulgular bir yıl veya daha uzun süre devam edebilir. Olguların çoğunluğu akut zehirlenme sırasında bilinç kaybı ile ilişkili olmasına rağmen, bu durumun gelişimi COHb düzeyleri ile zayıf korelasyon göstermektedir (22).

2.1.4.Tanı

Akut CO intoksikasyonunda hastanın klinik öyküsü tanı koymada fikir verici olabilirken, kronik CO intoksikasyonu tanısı oldukça zordur (23). Standart nabız oksimetresi (SpO2) COHb'yi oksihemoglobinden ayırt etmediği için CO intoksikasyonu için tanısal olarak kullanılamaz (24). COHb'yi ve methemoglobini ölçebilen sekiz dalga boylu nabız oksimetresi geliştirilmektedir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve tanı için şu aşamada rutin kullanılmamaktadır (25).

CO zehirlenmesi tanısı, arteriyel kan gazı örneğinde ölçülen yüksek bir COHb seviyesi ile birlikte uyumlu bir öykü ve fizik muayene varlığına dayanır. Hemodinamik olarak stabil hastalarda venöz örnekler de doğrudur ve yaygın olarak kullanılmaktadır (26). Sigara içmeyenlerde başlangıçta yüzde üç'e kadar COHb seviyesi tespit edilebilir; sigara içenlerin seviyeleri yüzde 10 ila 15 arasında

olabilir. Bu ilgili değerlerin üzerindeki seviyeler CO zehirlenmesi ile tutarlıdır. Bir kez COHb ölçümü maruziyeti belirlemek için yeterlidir, ancak seviyeler zehirlenme derecesi ile doğru orantılı değildir ve gecikmiş nörolojik sekellerin öngördürücüsü değildir. Klinik yönetimi COHb düzeyleri değil, hasta semptom ve bulguları belirler. Bu nedenle, CO zehirlenmesi tanısı konduktan sonra COHb düzeylerinin tekrar ölçümleri genellikle gereksizdir. Venöz numuneler COHb düzeyini belirlemek için kullanılabilir ancak ilişkili asidozu ölçmede daha az doğrudurlar. Bununla birlikte, venöz örnekler çok sayıda potansiyel CO intoksikasyonu kurbanının taranması ve tedavi sırasında bireyin COHb düzeyindeki değişikliklerin izlenmesi için yararlıdır. Kan parsiyel oksijen basıncı (PaO2) ölçümleri normal olma eğilimindedir. Çünkü PaO2 kanda çözünmüş oksijeni yansıtır ve bu süreç CO'dan etkilenmez. Aksine hemoglobine bağlı oksijen (normalde arteriyel oksijen içeriğinin yüzde 98'i) COHb varlığında büyük ölçüde azalır (27).

Akut zehirlenmeden sonra globus pallidusun hemorajik enfarktüsü ve daha az sıklıkla derin beyaz cevher etkilenimi bildirilmiştir. Ancak bu etkilenimlerin görülme sıklığı nadirdir. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme çalışmaları, globus pallidus ve derin beyaz cevherdeki anormalliklerin gecikmiş nörolojik sekeller sendromunda kaydedilebileceğini düşündürmektedir (28).

2.1.5.Tedavi ve Yönetim

2.1.5.1.İlk Tedavi ve Düzenleme

CO neredeyse sadece pulmoner dolaşım yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Oda havasındaki COHb'in yarı ömrü yaklaşık 250 ila 320 dk'dir. Yeniden toplanmayan, yüksek akışlı oksijen maskesi ile COHb'in yarı ömrü 90 dk'ye düşer. Bu nedenle, CO intoksikasyonlu bir hastanın yönetimindeki en önemli müdahale, hastanın CO'nun kaynağından yüksek akışlı oksijen yüz maskesi ile derhal uzaklaştırılmasıdır. Nabız oksimetresi veya arteriyel PaO2 ne olursa olsun, CO zehirlenmesinden şüphelenilen tüm hastalar için yüzde 100 normobarik oksijen tedavisi ilk aşamada öncelikle önerilmektedir. Koma hastaları veya zihinsel durumu ciddi şekilde bozulmuş olan hastalar gecikmeden entübe edilmeli ve yüzde 100 oksijen kullanılarak mekanik olarak havalandırılmalıdır. Duman inhalasyonundan sonra CO zehirlenmesinden müzdarip hastalar için, doku oksijen kullanımını daha da bozabilen ve hücresel hipoksiyi daha da arttırabilen siyanür toksisitesinin de dikkate alınması ve tespiti önemlidir (16).

Semptomların çoğu yüksek akışlı oksijenle giderildiği için birçok hasta acil servis koşullarında yönetilebilir. Semptomları çözülmeyen, bozulmuş EKG bulguları olan, ciddi zehirlenme ile ilgili laboratuvar kanıtları tespit edilen hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Kasıtlı CO zehirlenmesinin ardından psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır. Birçok ilk başvuru merkezi COHb düzeyini ölçme yeteneğinden yoksundur. Bu merkezlerde CO zehirlenmesinden şüphe edilen tüm hastalara yüksek akımlı yüz maskesi ile yüzde 100 oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Bu tür hastanelerdeki klinisyenler

ilk stabilizasyondan sonra yüksek riskli hastaları (özellikle asidemi, iskemik EKG değişiklikleri, göğüs ağrısı ve değişken zihinsel durumları mevut olan) derhal transfer etmelidirler. Alıcı merkez COHb düzeylerinin doğru ölçümünü sağlayabilmeli, sürekli yoğun bakım ve hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin uygulanma olanaklarına sahip olmalıdır (10).

2.1.5.2.Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Aşağıdaki durumlarda (Tablo 1) HBO tedavisi önerilmektedir (29-32). Mevcut literatür bulguları endikasyonu mevcut olan hastalara HBO tedavisinin mümkün olduğunca erken (ideal olarak altı saat içinde) başlanmasını önermektedir. Bu şekilde klinik yararının en yüksek olduğu tespit edilmiştir (33). CO zehirlenmesinin akut etkilerini tersine çevirmek için endikasyonu olan tüm hastalara, en kısa sürede 2,5 ila 3,0 atm'de en az bir seans HBO tedavisi uygulanmalıdır (34).

Tablo 1.Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları

-COHb seviyesi > %25 (Hamilelikte COHb seviyesi > %20)
-Bilinç kaybı
-Şiddetli metabolik asidoz (pH < 7,1)
-Son organ iskemisinin kanıtı (örn. EKG değişiklikleri, göğüs ağrısı veya değişen zihinsel durum)

COHb: Karboksihemoglobin EKG: Elektokardiyogram (29-32)

Bazı olumlu çalışmalara rağmen, hafif ve orta düzey CO zehirlenmesinde HBO kullanımı rutin değildir ve yukarıda listelenen yüksek riskli grup dışındaki hastalar için HBO tedavisi önerilmemektedir. HBO endikasyonlarını karşılamayan hastalar, COHb seviyeleri yüzde beş'ten az olana kadar yüksek akışlı oksijen tedavisi almalıdır (34).

HBO tedavisi, yüksek atmosfer basıncı altında hastaları yüzde 100 oksijene maruz bırakarak uygulanır. Bu durum, yüzde 100 normobarik oksijen altında yaklaşık 90 dk olan COHb yarı ömründe, yaklaşık 30 dk'ye kadar bir azalma ile sonuçlanır. HBO tedavisi ile kanda çözünen oksijen miktarı artar. Bu da dokulara hemoglobine bağlı olmayan oksijenin iletimini önemli ölçüde artırır. Retrospektif gözlemsel kanıtlar, HBO'nun, özellikle akut solunum yetmezliği olanlarda ve ciddi CO zehirlenmesi saptanan 20 yaşından küçük hastalarda daha düşük oranda tespit edilen mortalite oranları ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu kanıtlar, zihinsel durumu değişmiş, ciddi metabolik asidoz veya son organ iskemisi gibi diğer ciddi zehirlenme belirtileri olan hastalarda HBO tedavisi için dolaylı destek sağlar (32).

HBO tedavisi CO zehirlenmesinden sonra daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir. CO zehirlenmesi olan 25000'den fazla hastayı kapsayan, ulusal, geriye dönük gözlemsel bir çalışmada, HBO tedavisi alan hastalarda ölüm oranı anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. HBO tedavisi uygulanan tüm hastalar arasında, iki veya daha fazla HBO tedavisi alan hastalar, yalnızca bir defa alan hastalardan daha düşük mortaliteye sahiptir (32).

2.1.5.3.İzokapnik Hiperpne

İzokapnik hiperne, entübe bir hastanın normobarik bir oksijen karışımı ve az miktarda karbondioksit (CO_2) ile hiperventilasyonu ile yapılan, hastanın dk ventilasyonunda altı kat artışa rağmen yaklaşık parsiyel karbondioksit basıncını ($PaCO_2$) 40 mmHg'da sabitleyen bir tekniktir. Bu teknik, yüzde 100 oksijenli konvansiyonel ventilasyona kıyasla CO eliminasyonunu iki katından daha fazla artırmıştır. İzokapnik hiperpnenin gecikmiş nörolojik sekeller veya mortalite riskini azalttığını göstermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu yaklaşımın tüm hastalarda rutin tedavide onay alabilmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, bu tekniğin göreceli sadeliği ve düşük maliyeti, şüpheli CO zehirlenmesinin erken yönetiminde gelecekte önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (35).

Tablo 2.Karbonmonoksit Zehirlenmesine Hızlı Genel Bakış

ÖYKÜ - Maruz kalma süresi ve mekanizması öğrenilmeli - Majör semptomlar için değerlendirme: bilinç kaybı, konfüzyon, hipoksi ile uyumlu semptomlar (göğüs ağrısı gibi) sorgulanmalı - Minör semptomlar için değerlendirme: baş ağrısı, bulantı, kusma sorgulanmalı - Hamilelik durumunu değerlendirmeli
FİZİK MUAYENE - Mental durumun dikkatli değerlendirilmesi ve nörolojik muayene yapılmalı - Genellikle normal fizik muayene bulguları mevcut olduğu unutulmamalı
TANI - Arteriyel veya venöz kanın kooksimetrisi ile COHb seviyesi kontrol edilmeli - Asit baz durumu kan gazı (tercihen arteriyel) kullanılarak kontrol edilmeli - Tüm hastalara EKG çekimi yapılmalı; 65 yaş ve üstü hastalar, kardiyak risk faktörleri bulunan hastalar ve göğüs ağrısı veya iskemiyi düşündüren semptomları olan genç hastalarda kardiyak biyobelirteçler ölçülmeli - Mental durumu değişmiş hastalarda diğer etyolojileri ekarte etmek için santral sinir sistemi görüntülemesi (beyin bilgisayarlı tomografisi ile) düşünülmeli - Kan siyanür konsantrasyonunu ölçülmeli; duman inhalasyonu olan hastalarda siyanür zehirlenmesi için ampirik tedavi düşünülmeli
TEDAVİ - Güvenli hava yolu ve dolaşım sağlanmalı - Nabız oksimetresi veya arteriyel PaO_2'den bağımsız olarak bütün hastalara yüksek akışlı oksijen tedavisi uygulanmalı - Aşağıdaki durumlarda HBO tedavisi uygulanmalı: 1. COHb seviyesi >% 25 (hamile ise >% 20) 2. Bilinç kaybı 3. Şiddetli metabolik asidoz (pH < 7,1) 4. Son organ iskemisi için endişe (göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri, değişen mental durum)

COHb: Karboksihemoglobin EKG: Elektrokardiyogram PaO_2: Parsiyel Oksijen Basıncı (36)

2.2.KARDİYOVASKÜLER HASTALIKTAN KORUNMA

2.2.1.Tanım ve Gerekçe

KVH'ler her yıl Avrupa'da 4 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olmaktadır. KV ölümler 65 yaş altı erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmesine rağmen (490000 ve 193000), KVH nedeniyle hayatını kaybeden erkeklerin sayısı (1,8 milyon %45) kadınlardan (2,2 milyon, %55) daha azdır. Korunma; KVH ve bunlarla ilişkili maliyetleri en aza indirgeme veya ortadan kaldırma amacıyla toplumsal düzeyde veya kişisel düzeyde olmak üzere tasarlanmış bir faaliyetler kümesi olarak tanımlanır (37).

KVH'de artan tedavi seçenekleri sayesinde geçmişe oranla iyileşen sonuçlara rağmen, KVH'ler halen mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindendir. İlk KVH akabinde yaşamını devam ettiren hastaların sayısı artmıştır ama bu hastalar rekürrensler açısından oldukça yüksek risk altındadır. Öte yandan, başta diyabet ve obezite olmak üzere bazı risk faktörlerinin görülme sıklığı aşikar olarak yükselmektedir. KVH'den korunma tartışmasız çok önem arzeden bir konudur ve farklı şekillerde değerlendirilmesi gerekir;

I. Toplum düzeyinde sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarını teşvik ederek,

II. Kişiye özgü düzeyde ise KVH gelişme riski orta ila yüksek olanlarda veya özgeçmişinde KVH öyküsü bulunan bireylerde sağlıksız yaşam tarzıyla (örn. kötü beslenme, sedanter yaşam, sigara içiciliği) mücadele ederek, lipit ve kan basıncı düzeylerinin artışını engelleyerek (38).

Korunma, KVH'lerin olumsuz etkilerini azaltma bakımından oldukça önemlidir. Sağlık açısından kötü alışkanlıkların ortadan kaldırılması, KVH'lerin en az %80'inin ve hatta malignitelerin %40'ının gelişimini engelleyerek birçok başka kronik hastalıkta ek fayda sağlayabilir (39).

2.2.2.Korunmanın Maliyet Etkinliği

Son 30 yılda KV mortalitede önemli düzeyde azalma gözlenmektedir. Bu durum başta lipit ve kan basıncı seviyeleri ile sigara içiciliğindeki azalmalar olmak üzere, KV risk faktörleri açısından toplumsal seviyede saptanan olumlu değişikliklerle ilişkilendirilmektedir. Buna rağmen, tip iki diyabet ve obezite gibi diğer önemli risk faktörlerindeki artışlar bu olumlu gidişatı negatif yönde etkilemektedir. Ayrıca toplumdaki yaşlanma da KV hadiselerin görülme sıklığıdaki artışa katkı sağlamaktadır (40).

Toplum düzeyindeki birçok müdahalenin kişilerin yaşam tarzını önemli bir ölçüde etkilediği kanıtlanmış ve bu konuda başarılı olunmuştur. Yaşam tarzıyla alakalı risk faktörlerinin KVH'lere nasıl sebep olduğu hususundaki farkındalık son birkaç dekatda artmıştır, bu durum lipit miktarlarındaki ve sigara içiciliğindeki düşmeye katkı sağlamıştır. İlaveten, günlük tuz alımının azaltılması ve sigara yasakları gibi sağlıklı yaşam alışkanlığını arttıran uygulamalar da KVH'lerin önlenmesi açısından maliyeti önenmli ölçüde azaltan düzenlemelerdir (41).

Statinlerin kullanımı plazma lipit seviyelerinin azaltılması ve kan basıncı kontrolünün iyileştirilmesinde maliyet etkilidir. Bu konudaki asıl sorun, lipit düşürücü veya antihipertansif tedavi alan hastaların büyük bir bölümünün tedavilerini doğru uygulamaması ve bu sebeple tedavi hedeflerine ulaşılamıyor olmasıdır. Bu durum olumsuz klinik ve ekonomik sonuçlar doğurmaktadır. Tedaviye uyumun arttırılmasını amaçlayan önlemlerin alınması maliyet etkili bir yaklaşımdır (42).

2.3.TOPLAM KARDİYOVASKÜLER RİSK

2.3.1.Toplam Kardiyovasküler Riskin Tahmini

KV risk; tanımlanmış bir zaman aralığında, kişide ölümcül veya ölümcül olmayan aterosklerotik bir KV hadisenin ortaya çıkma ihtimali olarak tanımlanır (43).

2.3.1.1.Toplam Kardiyovasküler Hastalık Riskinin Değerlendirme Gerekçesi

Literatürde KVH'den korunmayla alakalı halihazırda bulunan kılavuzların hepsi toplam KV veya KAH riskinin hesaplanmasını tavsiye etmektedir. Bu durumun sebebi, genellikle aterosklerotik KVH birçok risk faktörünün etkisinin sonucudur. Bir bireyde KVH'den korunma yaklaşımı bireyin toplam KV riskine göre ayarlanmalı; risk ne kadar fazlaysa, korunma yaklaşımında da o kadar hassas olunmalıdır (43).

Farklı Framingham versiyonları (44), Q-Risk, Globorisk, Sistematik Koroner Risk Hesaplaması (SCORE) (45), Reynolds ve Munster Prospektif Pravastatin Çalışması (PROCAM) gibi birçok risk değerlendirme sistemi mevcuttur. Kılavuzların büyük bir kısmı bu risk tahmin sistemlerinden birini önermektedir. Belgelenmiş KVH bulunmayan, sağlıklı bireylerde SCORE gibi sistemlerin risk tahminini kolaylaştırması beklenmektedir. Akut koroner sendrom (AKS) veya inme öyküsü bulunan hastalar bu tip hadiselerin tekrarlaması açısından çok daha yüksek risk altındadır (46).

Tablo 3.Risk Tahmini İçin Öneriler

Öneriler	Öneri Sınıfı	Kanıt Düzeyi
KVH, diyabet, kronik böbrek hastalığı veya ailevi hiperkolesterolemi kanıtı bulunmayan, 40 yaş ve üstü asemptomatik bireyler için toplam risk tahmini sırasında SCORE benzeri bir sistemin kullanılması tavsiye edilir.	**1**	**C**
Yüksek ve çok yüksek risk altındaki bireyler; belgelenmiş KVH, diyabet, orta ila şiddetli renal yetersizlik, çok yüksek seviyede bireysel risk faktörleri, ailevi hiperkolesterolemi veya yüksek bir SCORE risk değeri şeklinde belirlenebilir. Bu bireyler bütün risk faktörleri için yoğun öneri alması açısından önceliklidir.	**1**	**C**

KVH: Kardyovasküler Hastalık SCORE: Sistematik Koroner Risk Hesaplaması (43)

Kılavuzlarda geliştirilen basit risk değerlendirmesi prensipleri aşağıda tanımlanmıştır:

I. Aşağıdakilerin bulunduğu kişiler:

- Belgelenmiş KVH
- Tip 1 veya tip 2 diyabet
- Çok yüksek bireysel risk faktörü değerleri

- Kronik böbrek hastalığı (KBH)

Direkt olarak çok yüksek veya yüksek toplam KV risk altındadır. Bu bireyler için risk tahmini sistemlerinin kullanımı gerekmez. Böyle bireylerde bütün risk faktörlerinin aktif yönetimi gerekmektedir.

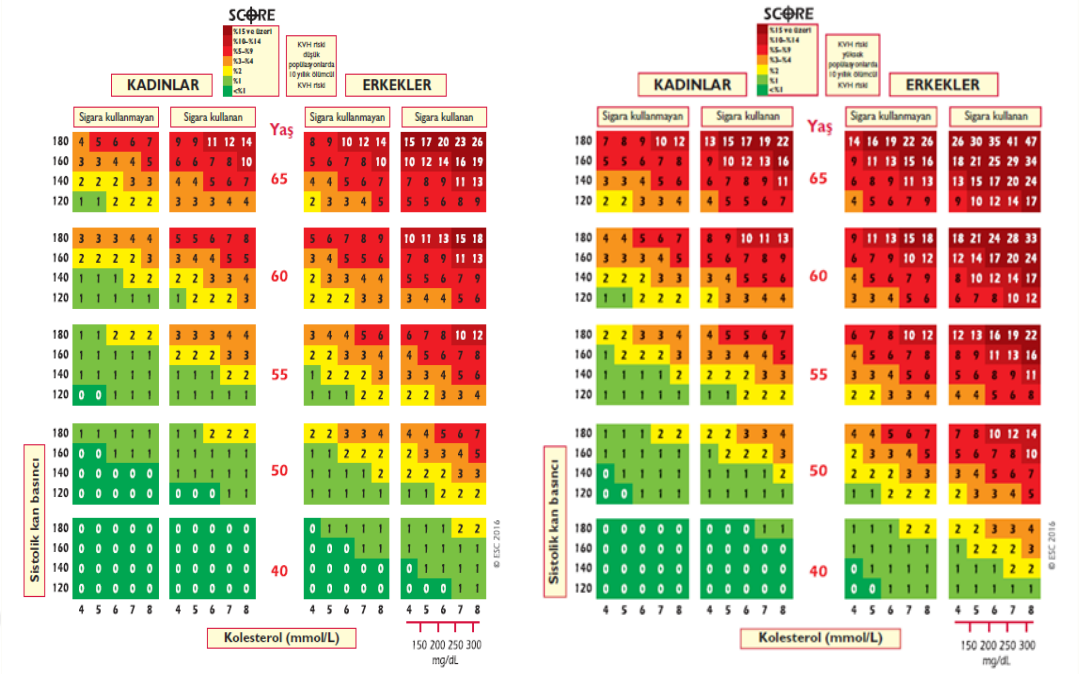
II. Birçok bireyde birden fazla risk faktörü birleşerek beklenmedik seviyede yüksek derecelerde toplam KVH riskine sebep olabilir. Bu sebeple diğer bireylerin hepsinde toplam KVH riskini tahmin etmek için SCORE gibi bir risk tahmin modelinin kullanılmı tavsiye edilmektedir (43).

2.3.1.2.SCORE Risk Tahmin Sistemi

SCORE modeli ister miyokart enfarktüsü, isterse iserebrovasküler olay veya ani kardiyak ölüm dahil başka bir arteryel oklüzyona sebebiyet veren hastalık olsun, birikmiş 10 yıllık ilk ölümcül aterosklerotik hadise gelişim ihtimalini öngörmektedir. Avrupa'daki düşük ve yüksek risk bölgeleri belirtilerek risk tahminleri tablolar halinde sunulmuştur (Şekil 1). Aterosklerozun tetiklediği vasküler kökenli ölümlerle alakalı Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (International Classification of Diseases-ICD) kodlarının hepsi sınıflandırmaya eklenmiştir. Diğer modeller sadece KAH riskini tahmin etmektedir (45).

SCORE sisteminin üstün özelliklerinden bir diğeri ise risk faktörü prevalanslarındaki kalıcı değişiklikler ve KVH mortalitesine yönelik düzenlemeler yapılarak diğer toplumlarda kullanım için tekrardan kalibrasyonunun yapılabilmesidir. Kalibrasyonu yapılmış, ülkelere spesifik sürümlerin mevcut olduğu ülkelerden birisi de Türkiye'dir. Http://www.heartscore.org adresinde ülkelere spesifik diğer sürümler bulunmaktadır. Diğer risk tahmin sistemleri için de tekrar kalibrasyon yapılabilmesi olasılığı bulunmaktadır. Klinik uygulamada KVH'nin önlenmesine yönelik 2012 Avrupa Kılavuzu SCORE sisteminin kullanılmasını önermektedir (47).

SCORE risk tahmin sisteminin özgeçmişinde KVH, diyabet, kronik böbrek hastalığı, ailevi hiperlipidemi veya kişiye spesifik çok yüksek risk faktörleri buludurmayan bireylerde kullanımı daha uygundur. Çünkü bu bireyler zaten yüksek risk ihtiva etmektedir ve risk faktörlerinin azaltılmasıyla alakalı yoğun önerilere ihtiyaçları bulunmaktadır (43).

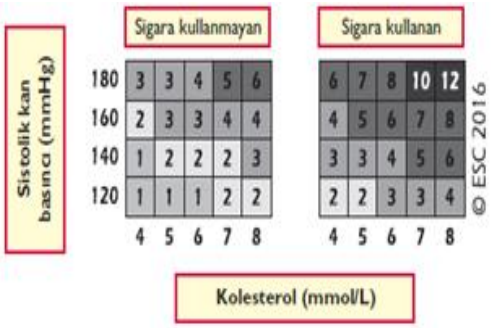


Şekil 1.SCORE Çizelgesi: Sigara İçiciliği, Cinsiyet, Yaş, Sistolik Kan Basıncı ve Total Kolesterol Gibi Risk Faktörlerine Göre Kardiyovasküler Hastalık Riski Düşük ve Yüksek Toplumlarda 10 yıllık ölümcül Kardiyovasküler Hastalık Riski

KVH: Kardyovasküler Hastalık SCORE: Sistematik Koroner Risk Hesaplaması (43)

Ölümcül KVH riskini toplam KVH riskine (ölümcül+ölümcül olmayan) dönüştürmek amacıyla; ölümcül KVH riski değerini kadınlarda 4, erkeklerde 3 ve yaşlılarda daha küçük bir sayı ile çarpmak gerekmektedir. Neticede, ölümcül olan ve olmayan bütün hadiselere yönelik risk daha fazla tespit edilmektedir. Klinisyenler çoğunlukla bu riskin sayısal bir biçimde ifade edilmesini ummaktadırlar. Örneğin; SCORE sisteminde erkek bir bireyde hesaplanan %5'lik ölümcül KVH riski, bütün kritik KVH sonlanım noktaları (ölümcül + ölümcül olmayan) hesaplandığında yaklaşık %15'lik toplam KVH riskine tekabül etmektedir. Klinisyenler belirli tedavilere başlamak için genellikle eşik değerlerin ne olduğunu merak etmektedir. Ancak risk süreklilik arzettiği için bir eşik değer tanımlamak zordur. Mesela medikal tedavi endikasyonunun spontan ortaya çıktığı bir eşik değer mevcut değildir (43).

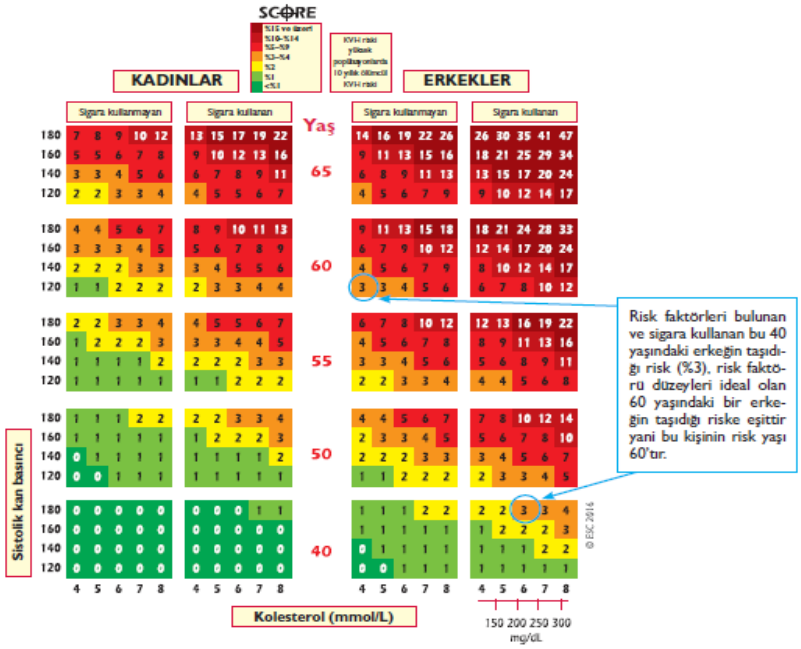
Yüksek risk faktörleri bulunan genç bireylere spesifik bir problem de, düşük seviyede bir mutlak riskin yoğun yaşam tarzı değişikliğini zorunlu kılan çok yüksek bir rölatif risk varlığını gizleyebilmesidir. Gençleri kötü yaşam tarzı alışkanlıklarını değiştirme hususunda yönlendirmek önemlidir. Bu sebeple rölatif risklerine dair bir tahminle yaşam tarzı değişikliklerinin rölatif riski kritik düzeyde düşürebileceğinin gençlere ifade edilmesi oldukça yarar sağlayabilir (Şekil 2) (43).



Şekil 2.On Yıllık Kardiyovasküler Mortalite İçin Rölatif Risk Çizelgesi

ESC: European Society of Cardiology (43)

Genç bireylerdeki yukarıda bahsedilen problemin çözümüyle alakalı başka bir seçenek de KV risk yaşının hesaplanmasıdır. Birçok KV risk faktörü mevcut bir bireyin risk yaşı, aynı seviyede risk bulunduran fakat risk faktörleri ideal seviyelerde bulunan daha yaşlı bir bireyin yaşına tekabül edebilmektedir. Bu sebeple, yüksek risk ihtiva eden 40 yaşındaki bir bireyin risk yaşı ≥60 olabilmektedir. Risk yaşı, KVH açısından mutlak riski düşük fakat korunma tedbirleri uygulanmadığında maruz kalacağı rölatif riski yüksek genç bir bireyin yaşam süresinde beklenen muhtemel azalmayı ifade etmenin önemli bir şeklidir. Risk yaşı SCORE çizelgesine bakılarak tespit edilebilir (Şekil 3'te gösterildiği gibi). Bu çizelgede risk yaşı, risk faktörü seviyeleri ideal olan birisiyle karşılaştırılarak hesaplanır. Bu durumda ideal olan sigara içmeme, total kolesterol seviyesinin 155 mg/dL (4 mmol/L) ve sistolik kan basıncı düzeyinin 120 mmHg seviyesinde bulunmasıdır. Risk yaşı güncel Heart SCORE sürümü ile otomatik olarak hesaplanmaktadır (http://www.heartscore.org). Risk yaşı bireyin başlangıçtaki riskinden veya mortalitedeki sabit değişikliklerden bağımsız olarak tüm popülasyonlarda kullanıma uygundur. Bu şekilde tekrar kalibrasyon gerekliliğine de gerek kalmaz. Günümüzdeki uygulamada mümkünse mutlak riski az fakat rölatif riski fazla olan genç bireylerde riskle alakalı bilgilendirmeye yardımcı olması amacıyla risk yaşının değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Tedavide alınan kararların risk yaşına göre düzenlenmesi günümüzde rutin olarak önerilmemektedir (48).



Şekil 3.Risk Yaşı Kavramının Gösterimi

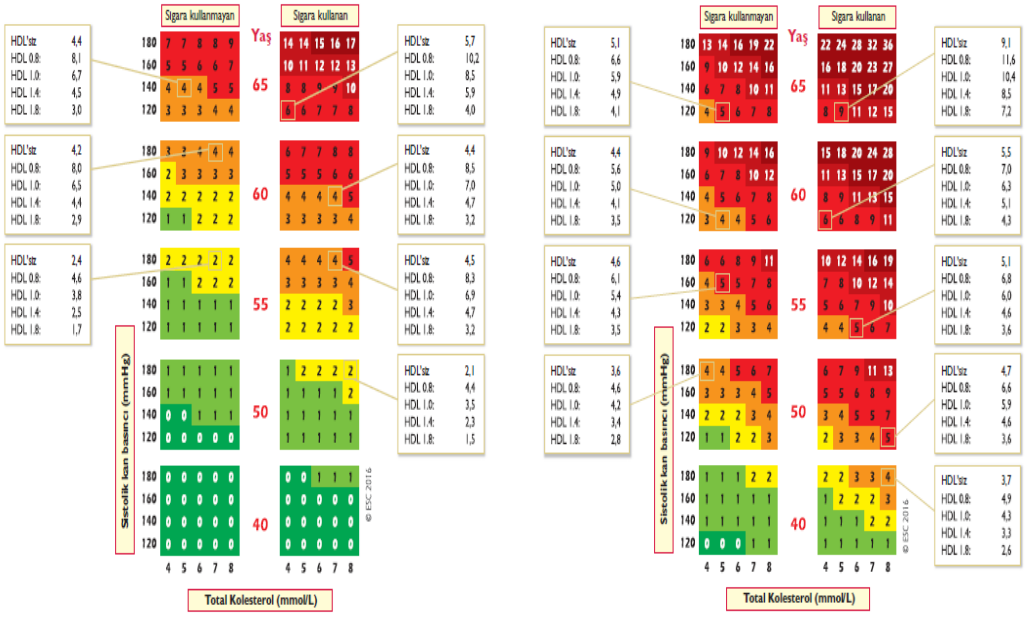
KVH: Kardiyovasküler Hastalık SCORE: Sistematik Koroner Risk Hesaplaması (43)

Özellikle genç bireylerde risk faktörlerinin etkisini öne çıkarma yaklaşımlarından bir diğeri de yaşam boyu risktir. Risk faktörlerindeki kümülatif yük ne kadar yüksekse, yaşam boyu risk de o kadar yüksektir. Bu yaklaşım, maruziyet süresi daha fazla olması sebebiyle genç bireylerde daha fazla risk düzeyi içermektedir. Yani bu yaklaşım tedavi sürecini yönlendirmekten çok riski belirtme açısından daha faydalıdır. Çünkü terapötik çalışmalarda belirli bir takip dönemi vardır ve bu çalışmalar yaşam boyu risk ortaya konularak yürütülmediğinden genç bireylerde fazla miktarda ilaç kullanımlmasına neden olabilir (49).

Başka bir problem de yaşlı bireylerle alakalıdır. Bazı yaş kategorilerinin önemli bir kısmı, özellikle erkeklerde tahmini yapılan KV ölüm riski, diğer KV risk faktörü seviyeleri kısmen az olsa bile sadece yaş ve cinsiyet bağlamında %5-10 seviyelerini geçebilmektedir. Bu durumun yaşlı bireylerde fazla miktarda ilaç kullanımı ile sonuçlanması muhtemeldir ve klinisyence bu durum dikkate alınmalıdır ve unutulmamalıdır. Son zamanlarda düzenlenen bazı klinik çalışmalarda yaşlılarda SCORE ile hesaplanan riskin gerçekte olduğundan daha fazla tahmin edildiği tespit edilmiştir (50).

Total kolesterol (TK) ile birlikte TK/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) oranı için SCORE tabloları bulunmaktadır. Bununla beraber, SCORE veritabanında sonradan düzenlenen çalışmalarda; HDL-K düzeyinin oran olarak değil de başka bir değişken olarak sisteme eklenmesinin risk tahmininde daha faydalı olduğu saptanmıştır. SCORE kolesterol tablolarından tahmin edilen risk

bütün seviyelerde HDL-K düzeylerinden etkilenmektedir. İlaveten HDL-K'nin söz konusu bu etkisi yaşlı kadınları da içeren bütün yaş gruplarında ve her iki cinsiyette de saptanmıştır. Özellikle yoğun risk modifikasyonuna yönelik eşik değer olan %5'in hemen altındaki seviyelerde bu konu önem arzetmektedir; bu seviyenin tepit edildiği çoğu bireyde HDL-K'nin düşük olması durumunda daha yoğun öneriler gerekecektir. HDL-K'yi içesirisinde bulunduran çizelgeler European Society of Cardiology (ESC) internet adresinde (http://www.escardio.org/guidelines) mevcuttur. HDL-K'nin risk tahmini üzerindeki diğer etkileri Şekil 4'te gösterilmiştir. SCORE'un elektronik versiyonu olan HeartScore sistemi, HDL-K'yi devamlı olarak içerecek biçimde tekrar düzenlenmişir ve bu sayede çok daha iyi tahmin sağlamaktadır. Bu sebeple risk hesabının doğruluğunu artırmak amacıyla HeartScore kullanılması önerilmektedir. Genellikle, HDL-K'nin tahmin doğruluğunu arttırmada orta düzeyde lakin klinikte yararlı bir etkisi bulunmaktadır. Kısmi yüksek olan HDL-K ortalama seviyesinin mevcut olduğu bazı düşük riskli toplumlarda HDL-K'nin söz konusu etkisi görülmeyebilir. Bu sebeple HDL-K'nin bahsedilen etkisi evrensellik arzetmez (51-53).



Şekil 4.Kardiyovasküler Hastalık Riski Yüksek Populasyonlardaki Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (HDL-K) Düzeyi Dikkate Alınarak Hesaplanan Risk Fonksiyonu

HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (43)

2.3.1.2.1.Risk tahmini çizelgeleri nasıl kullanılır?

Avrupa ülkeleri ile ESC kapsamındaki toplumlara bakıldığında Avusturya, Fransa, Almanya, İtalya, Hollanda, Norveç, Portekiz, İspanya, İsviçre ve İngiltere gibi bazı ülkelerde düşük risk çizelgeleri değerlendirilmelidir. Bazı ülkeler için yüksek risk çizelgeleri kullanılmalıdır. Bazı

toplumlarda risk çok daha yüksektir. Yüksek risk çizelgesi bu toplumlardaki riski gerçekte olduğundan düşük seviyede gösterebilir. Diğer yüksek riskli ülkeler arasında Türkiye de bulunmaktadır (47).

Tablo 4.Niteleyici Faktörler

Çizelgeler risk tahmininde ve yönetiminde faydalıdır fakat klinisyenin bilgi ve tecrübesiyle bireyin testten önce KVH olma ihtimali dikkatlice değerlendirilmelidir.
KVH mortalitesinin düştüğü toplumlarda risk gerçek değerinden daha fazla, mortalitenin yükseldiği toplumlardaysa gerçek değerinden daha az seviyede saptanacaktır. Bu olumsuzluğu gidermek için sistem tekrar kalibre edilmektedir.
Risk tahminleri erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek saptanmaktadır. Fakat kadınlarda risk sadece ertelenmekte ve 60 yaşındaki bir kadınla 50 yaşındaki bir erkeğin riski benzer saptanabilmektedir. Neticede KVH sebepli hayatını kaybeden kadınlar erkeklerden sayıca fazladır.
Mutlak risk seviyeleri az olsa dahi göreceli riskler beklenmedik düzeyde fazla çıkabilir ve tahmini risk yaşı bu tip kişilerin tespitine ve bu kişilere danışma verilmesine olanak sağlayabilir.

KVH: Kardiyovasküler Hatalık (43)

Tablo 5.Risk Tahmini Çizelgeleri Nasıl Kullanılır?

Bir bireyin 10 yıllık KVH sebepli hayatını kaybetme riskinin tahmini için bireyin cinsiyeti, sigara kullanımı ve yaşına göre çizelge bulunur. Çizelgede bireyin tansiyonu ve total kolesterol düzeylerine en yakın hüre bulunur. Bireyin yaşı bir sonraki yaş kategorisine yakınlaştıkça risk tahminlerinin yukarı doğru ayarlanması gereklidir.
Risk ilk başta tedavi öncesi (biliniyorsa) total kolesterol seviyesi ve sistolik tansiyonuna uygun olarak saptanır. Tedavi ne kadar uzun sürerse ve ne kadar etkiliyse riskteki düşme de o derece çok olacaktır. Fakat bu düşme genelde ilk baştaki değerin üçte birinden çok olmayacaktır. Mesela; tansiyon düşürücü medikal tedavi alan ve tedaviden önce tansiyonu bilinmeyen bir birey için, toplam KV SCORE riski %8 ise, tedaviden önce toplam KV risk muhtemel %12 civarında olduğu düşünülür.
Düşük riskli bireylere mevcut durumlarının korunması ile alakalı önerilerde bulunulmalıdır. Evrensel olarak kabullü bir eşik seviye bulunmamaktadır. Yükselen riskle birlikte önerilerin miktarı artmalıdır.
Riskin düşmesinin bir miktar zaman alacağı ve randomize klinik çalışmaların sonuçlarının genellikle daha faydalı ve doğru tahminler sunacağı hesaba katılarak tablolar risk faktörlerinin azaltılmasının etkileriyle alakalı bilgi edinme amaçlı kullanılabilirler. Genelde sigara kullanımını kesenlerde toplam risk süratle yarıya düşmektedir.

KVH: Kardiyovasküler Hatalık KV: Kardiyovasküler SCORE: Sistematik Koroner Risk Hesaplaması (43)

Sağlıklı bireylerde KVH riski sıklıkla birden fazla, birbiriyle etkileşim halinde olan birçok risk faktörünün ortak ürünüdür. Birçok risk faktörünün ürünü olması, toplam KV risk tayini ve klinik kullanımının temel özelliğidir. Kadınlarda menopozdan sonra veya 50 yaşından itibaren, erkeklerdeyse 40 yaşından sonra, lipit profili dahil risk faktörlerinin taranması önerilmektedir. SCORE gibi bir risk tahmini sistemi tedaviyle alakalı mantıken uygun kararların alınmasını ve yetersiz veya aşırı tedavi uygulanmasının önüne geçilmesini sağlayabilir. Riske etkisi olan diğer parametreler HeartScore gibi sistemlere eklenebilir. Toplam risk yaklaşımı esnekliğin sağlanmasında etkilidir. Bir risk faktörü ile

ideal netice sağlanamıyorsa, diğer faktörlere daha çok önem verilerek risk azaltılması sağlanabilir (43).

Tablo 6.SCORE Risklerini Modifiye Eden Faktörler

Sosyal yoksunluk
Sırasıyla vücut kitle endeksi ve bel çevresine uygun ölçülen obezite ve santral obezite
Sedanter yaşam tarzı
Yoğun stresli yaşam tarzı
Erken KVH ile alakalı aile öyküsü (erkekler <55 yaş, kadınlar <60 yaş)
Otoimmun ve diğer inflamatuar hastalıklar
Majör psikiyatrik bozukluklar
İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu tedavisi
Atrial fibrilasyon
Sol ventriküler hipertrofi
Kronik renal yetersizlik
Obstrüktif uyku apnesi sendromu

KVH: Kardiyovasküler Hatalık SCORE: Sistematik Koroner Risk Hesaplaması (47)

2.3.1.2.2.SCORE Sistemi Risk Düzeyleri

Toplam KV riskin saptanması, süregelen bir sürecin bir aşamasıdır. Yüksek riski saptamak amaçlı belirlenen eşik değer kısmen rastgele tanımlanmış olup klinik çalışmalarda faydanın belirgin olarak görüldüğü risk seviyelerine dayandırılmaktadır. Sadece yüksek riskli olan grubun saptanıp tedavisinin yapılması yeterli değildir, orta riskli grubun da yaşam tarzı değişiklikleri hususunda profesyonel tavsiye edinmeleri gereklidir. Hatta kimi bireylerde kan kolesterol değer kontrolünün sağlanmasına yönelik medikal tedavi başlanması gerekecektir. Bu bireylerde realist yaklaşarak gereken tüm önlemler alınmalıdır, kümülatif KV riskin daha çok artması engellenmelidir, KV riske yönelik farkındalık oluşturulmalıdır, iletişim iyileştirmelidir ve primer korunma çalışmalarına destek verilmelidir. Düşük risk grubuna mevcut olumlu konumlarını kaybetmeme hususunda tavsiyeler verilmelidir. Kısaca protektif öneriler bireyin toplam KV riskine uygun olarak düzenlenmelidir (43).

Yaş KV predispozan faktörler arasında en güçlü belirleyicidir. Risk faktörleriyle ne kadar erken yaşta maruziyet söz konusuysa kümülatif risk o kadar fazladır. Bu durum, yüksek riskli toplumlarda sigara içicisi yaşlıların önemli bir kısmının tansiyon değerlerinin ve kolesterol seviyelerinin ideal olmasına rağmen medikal tedavi adayı olmalarının nedenini açıklamaktadır. Yaşlıların tedavisinde ilk evrede sigarayı bırakmak gibi yaşam tarzı değişikliklerine uyumun disiplinli bir şekilde sağlaması çok önemlidir. Tanımlanan öneriler doğrultusunda Tablo 7 ‘de gösterilen şekilde toplam KV risk kategorileri düzenlenebilir (43).

Tablo 8, de açıklanan yaklaşım, birçok randomize kontrollü çalışma ve meta analizlerden sağlanmış olup, TK ve LDL-K seviyelerindeki düşmelere cevaben KVH riskinde orantılı bir düşüş gözlendiğini belirten kanıtlara dayanır. Bu çalışmalar başlangıçtaki LDL-K düzeyi ne kadar yüksek ise

riskteki mutlak azalmanın da o derece fazla olduğunu fakat göreceli risk azalmasının başlangıçtaki LDL-K seviyesinden bağımsız olarak sebat ettiğini göstermesi açısından tutarlıdır (54).

Tablo 7.SCORE Risk Kategorileri

ÇOK YÜKSEK RİSK	**Aşağıdakilerden herhangi birinin görüldüğü kişiler:** • **Klinik olarak veya görüntülemeyle tartışmasız olarak dökümante edilmiş KVH. Dökümante edilmiş KVH; geçirilmiş miyokart enfarktüsü, akut koroner sendrom, koroner revaskülarizasyon (perkütan koroner girişim, koroner arter baypas greftleme) ve diğer arteriyel revaskülarizasyon prosedürleri ile inme, geçici iskemik atak ve periferik atardamar hastalığını kapsamaktadır. Görüntülemeyle tartışmasız olarak dökümante edilmiş KVH koroner anjiyografi veya karotis ultrasonunda anlamlı plak gözlenmesi gibi durumlarla güçlü yatkınlık ilişkisi tespit edilmiş olaylardır.** • **Proteinüri gibi organ hasarı veya sigara içiciliği, hipertansiyon ya da hiperlipidemi benzeri majör risk faktörü bulunduran diyabet.** • **Şiddetli kronik renal yetersizlik (glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dk/1,73 m2).** • **SCORE sistemiyle hesaplanan 10 yıllık ölümcül KVH riski ≥%10.**
YÜKSEK RİSK	Aşağıdaki durumların söz konusu olduğu bireyler: ➢ Açık olarak yükselmiş tekli risk faktörleri, özellikle kolesterol >310 mg/dl (8 mmol/L) veya kan basıncı ≥180/110 mmhg. ➢ Diğer diyebetlilerin büyük bir kısmı (tip 1 diyabetli bazı gençler düşük veya orta riskli olarak değerlendirilebilir). ➢ Orta düzeyde kronik renal yetersizlik (glomerüler filtrasyon hızı 30-59 ml/dk/1,73 m2). ➢ SCORE sistemiyle hesaplanan 10 yıllık ölümcül KVH riski ≥%5 ve <%10.
ORTA RİSK	• SCORE sistemiyle hesaplanan 10 yıllık ölümcül KVH riski ≥%1 ve <%5.
DÜŞÜK RİSK	➢ SCORE sistemiyle hesaplann 10 yıllık ölümcül KVH riski <%1.

KVH: Kardiyovasküler Hatalık SCORE: Sistematik Koroner Risk Hesaplaması (43)

Tablo 8.Toplam Kardiyovasküler Risk ve Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Düzeyinin Bir Fonksiyonu Olarak Girişim Stratejileri

Toplam KV Risk (SCORE) %	LDL Düzeyi				
	<70 mg/dl <1,8 mmol/L	70 ila <100 mg/dl 1,8 ila <2,6 mmol/L	100 ila <155 mg/dl 2,6 ila <4,0 mmol/L	155 ila <190 mg/dl 4,0 ila 4,9 mmol/L	≥190 mg/dl ≥4,9 mmol/L
<1	**Lipit seviyelerine yönelik girişime gerek yok**	**Lipit seviyelerine yönelik girişime gerek yok**	**Lipit seviyelerine yönelik girişime gerek yok**	**Lipit seviyelerine yönelik girişime gerek yok**	**Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisi düşünün**
Sınıf/Düzey	**I/C**	**I/C**	**I/C**	**I/C**	**IIa/A**
≥1 ila <5	**Lipit seviyelerine yönelik girişime gerek yok**	**Lipit seviyelerine yönelik girişime gerek yok**	**Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisi düşünün**	**Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisi düşünün**	**Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisi düşünün**
Sınıf/Düzeyi	**I/C**	**I/C**	**IIa/A**	**IIa/A**	**I/A**
≥5 ila <10 veya yüksek risk	**Lipit seviyelerine yönelik girişime gerek yok**	**Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisi düşünün**	**Yaşam tarzı değişikliği ve eş zamanlı ilaç tedavisi**	**Yaşam tarzı değişikliği ve eş zamanlı ilaç tedavisi**	**Yaşam tarzı değişikliği ve eş zamanlı ilaç tedavisi**
Sınıf/Düzey	**IIa/A**	**IIa/A**	**IIa/A**	**I/A**	**I/A**
≥10 veya çok yüksek risk	**Yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisini düşünün**	**Yaşam tarzı değişikliği ve eş zamanlı ilaç tedavisi**	**Yaşam tarzı değişikliği ve eş zamanlı ilaç tedavisi**	**Yaşam tarzı değişikliği ve eş zamanlı ilaç tedavisi**	**Yaşam tarzı değişikliği ve eş zamanlı ilaç tedavisi**
Sınıf/Düzey	**IIa/A**	**IIa/A**	**I/A**	**I/A**	**I/A**

KV: Kardiyovasküler SCORE: Sistematik Koroner Risk Hesaplaması LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (54)

2.3.1.3.FRAMINGHAM Risk Tahmin Sistemi

Birçok risk hesaplama modeli arasında en eski olanı ve en fazla kullanılmış olanı FRAMINGHAM modelidir. Framingham, Amerika'da Massachusetts eyaletine bağlı kasabadır. Bu bölgede ikamet eden 5209 yetişkin 1948 yılından itibaren ileriye dönük gözlem çalışması kapsamına alınmıştır. NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) ve Boston Üniversitesi'nin beraber yürüttüğü bu projede günümüüzde üçüncü nesil bireyler takip edilmektedir. Amerikan Kalp Birliği (AHA), bu sonuçlarına istinaden bir risk değerlendirme modeli geliştirmiştir (44).

Bu modelde, cinsiyet, yaş, sigara, aile öyküsü, KVH, diyabet, bozulmuş açlık kan şekeri (>100 mgr), boy, kilo, bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon, tansiyon düşürücü tedavi altında olmak, TK, HDL-K, LDL-K, trigliserit (TGs) parametreleri değerlendirilerek 10 yıllık süre içerisinde miyokart enfarktüsü veya koroner sebeplere bağlı mortalite riski hesaplanır. Hastaların risk düzeyleriyle beraber, aynı yaş ve cinste düşük ve en düşük risk seviyesindeki yüzdeler de karşılaştırma amacıyla sunulmaktdır. Bu modelde verileri daha güvenilir olması sebebiyle risk hesaplamada TK kullanılmakta ve primer tedavi hedefi olarak da LDL-K belirlenmektedir. Bu KAH sonlanım noktaları gelişme riski haricinde, yine FRAMINGHAM verilerine dayanılarak sadece 10 yılda KAH gelişme ihtimali, iki yılda KAH gelişme ihtimali, 10 yılda genel KVH gelişme ihtimali hesaplanabilir. FRAMINGHAM modeli Avrupa ülkelerinde kullanıldığında risk olduğundan yüksek saptanmaktadır. Bu model mortalite oranları hesaplanarak diğer toplumlara uygun olarak kalibre edilmiştir (55,56).

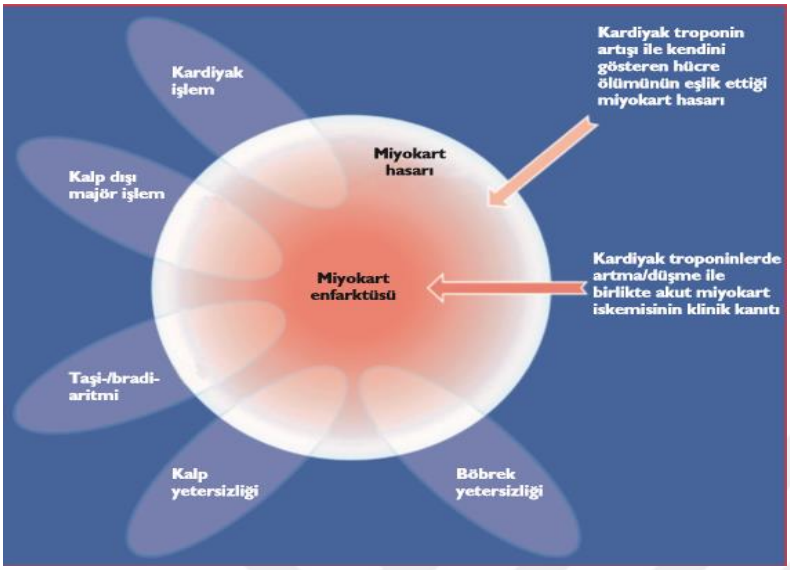
2.4.MİYOKART HASARI

2.4.1.Nekrozun eşlik ettiği Miyokart Hasarının Biyobelirteçlerle Saptanması

Miyokart hasarı kardiyak troponin veya kreatin kinaz MB (CKMB) gibi duyarlı ve spesifik biyobelirteçlerin kandaki seviyelerinin yükselmesiyle saptanır (57). Kardiyak troponin I ve T miyokart hücrelerindeki kontraktil aygıtın parçalarıdır ve neredeyse sadece kalpte bulunurlar. Bu biyomarkerların kanda artması miyokart dokusunda nekroza sebep olan hasarı yansıtmasına rağmen, altta yatan mekanizmayı göstermez (58). Miyokart dokusundan yapısal proteinlerin salınmasıyla alakalı, miyokart hücrelerinin normal döngüsü, apoptoz, troponin yıkım ürünlerinin hücresel salınımı, artmış hücre duvarı geçirgenliği, membran bleblerinin oluşumu ve salınımı ile miyosit nekrozu gibi çeşitli ihtimaller öne sürülmüştür. Patobiyolojiden bağımsız olarak, miyokart iskemisine sekonder miyokart nekrozu miyokart enfarktüsü olarak tanımlanır (59).

Nekrozlu miyokart hasarının histolojik kanıtları, iskemik nedenli olmayan miyokart hasarı ile alakalı klinik hadiselerde de gözlenebilir. Az düzeyde nekrozlu miyokart hasarı, kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, miyokardit, aritmiler, pulmoner emboli veya başkaca olaysız perkütan ya da cerrahi koroner işlemlere sekoder olarak da gözlenebilir. Bunlar, miyokart enfarktüsü ya da işlem komplikasyonu olarak nitelendirilmeli; daha ziyade Şekil 5'de belirtildiği gibi miyokart hasarı olarak kabul edilmelidir. Klinik koşulların karmaşıklığı, bazen kliniğin Şekil 5'deki ovallerden hangisine ait

olduğunun belirlenmesini zorlaştırdığı bilinmektedir. Bu durumda akut kardiyak troponin yükselme sebeplerinin, akut olmayan kronik artışlardan ayırt edilmesi önem arzeder (60).



Şekil 5.Kardiyak Troponin Yükselmesi ile Kendini Gösteren Hücre Ölümü ile Seyreden Miyokart Hasarı ve İlişkili Durumlar

Taşi-/bradi-aritmi: Taşiaritmi, bradiaritmi (60)

Şekil 5'de çeşitli klinik durumlar görülmektedir: Mesela, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, taşikardi ya da bradikardiler, kardiyak veya nonkardiyak girişimler, kardiyak troponin yükselmesiyle ortaya çıkan, hücre ölümünün takip ettiği miyokart hasarıyla alakalı olabilmektedirler. Fakat, bu hadiseler aynı zamanda kardiyak troponinlerde artma ve/veya azalma ile beraber akut miyokart iskemisinin klinik kanıtı olması durumunda miyokart enfarktüsüyle de alakalı olabilmektedirler (60).

Yüksek kardiyak troponin düzeyleri ile alakalı klinik hadiseleri bir listesi Tablo 9'da belirtilmiştir. Dinamik bir patern olsun veya olmasın ya da iskeminin klinik kanıtının yokluğunda, yüksek bir kardiyak troponin düzeyi (>99. Persantil Üst Referans Sınırı) miyokardit, aort diseksiyonu, pulmoner emboli veya kalp yetmezliği gibi miyokart hasarıyla alakalı diğer tanıların araştırılmasını zorunlu kılar. Kardiyak troponin yüksekliği ile alakalı olabilecek böbrek yetmezliği ve diğer noniskemik kronik hastalıklar Tablo 9'da belirtilmiştir. Tercih edilen biyomarker miyokart dokusuna spesifikliği ve bir o kadar yüksek klinik sensitivitesi sebebiyle kardiyak troponin (I veya T)'dir. Düzeylerde artma ve/veya azalmanın saptanması akut miyokart enfarktüsünün tanısının temelidir. Yükselmiş kardiyak troponin düzeyleri referans toplumun 99. persantilini (üst referans sınırı) aşan değer olarak tanımlanır (61).

Tablo 9.Miyokart Hasarı Nedeniyle Kardiyak Troponin Değerlerinin Yükselmesi

Birincil olarak miyokart iskemisi ilişkili hasar
-Plak rüptürü **-Koroner arterde lümen içi trombüs oluşması**
Miyokart iskemisinin sunum/ihtiyaç dengesizliği ilişkili miyokart hasarı
-Taşiaritmiler **-Bradiaritmiler** **-Aort diseksiyonu / ciddi aort kapak hastalığı** **-Hipertrofik kardiyomiyopati** **-Kardiyojenik, hipovolemik veya septik şok** **-Ciddi solunum yetersizliği** **-Ciddi anemi** **-Sol ventrikül hipertrofisi olsun olmasın hipertansiyon** **-Koroner spazm** **-Koroner emboli veya vaskülit** **-Belirgin KAH olmadan koroner endotel disfonksiyonu**
Miyokart iskemisiyle ilişkisiz hasar
-Kardiyak kontüzyon, cerrahi, ablasyon, pacing veya defibrilatör şokları **-Kardiyak tutulumlu rabdomiyoliz** **-Miyokardit** **-Kardiyotoksik ajanlar, örn. antrasiklinler, herseptin**
Çok faktörlü veya belirlenemeyen miyokart hasarı
-Kalp yetmezliği **-Stres (Takotsubo) kardiyomiyopatisi** **-Ciddi pulmoner emboli veya pulmoner hipertansiyon** **-Sepsis ve kritik derecede hasta olan bireyler** **-Böbrek yetmezliği** **-Ciddi akut nörolojik patolojiler, örn. inme, subaraknoid kanama** **-İnfiltratif hastalıklar, örn. amiloidoz, sarkoidoz** **-Aşırı egzersiz**

KAH: Koroner Arter Hastalığı (61)

2.4.2.Miyokart Enfarktüsünün Klinik Sınıflaması

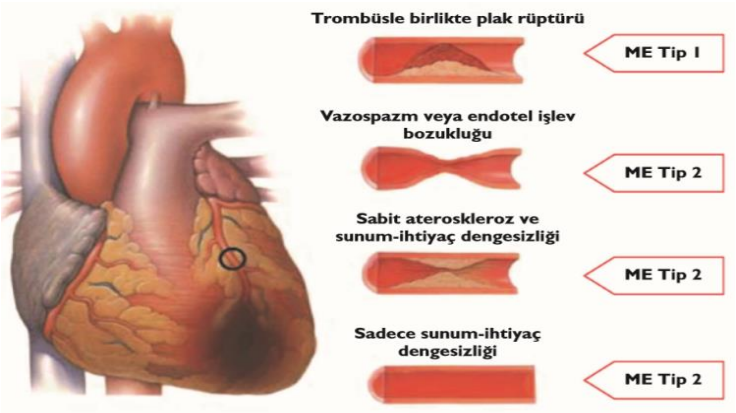
Reperfüzyon tedavisi gibi acil tedavi stratejilerinin uygulanabilmesi adına, göğsünde rahatsızlık ya da diğer iskemik belirtileri bulunan ve birbileriyle alakalı iki derivasyonda ST yükselmesi gelişen miyokart enfarktüsü hastalarının "ST yükselmeli Miyokart Enfarktüsü" olarak tanımlanması olağan uygulamadır. Zıt olarak, başvuru sırasında ST yükselmesi bulunmayan hastalar genelde "ST yükselmesiz Miyokart Enfarktüsü" olarak tanımlanır. Miyokart Enfarktüsü geçiren hastaların büyük bir kısmında Q dalgası oluşur, fakat bazen oluşmayabilir. Biyomarker düzeyleri yüksek olmayan hastalara unstabil angina tanısı konulabilir. Bu sınıflandırmaya ilaveten, Miyokart Enfarktüsü patolojik, klinik ve prognostik farklılıklara ve farklı tedavi stratejilerine göre çeşitli tiplere ayrılmaktadır (Tablo 10) (60).

Tablo 10.Miyokart Enfarktüsünün Evrensel Sınıflandırması

Tip 1: Spontan miyokart enfarktüsü
Bir veya daha fazla koroner arterde miyokart kan akımının azalması ya da distal trombosit embolisine yol açarak miyosit nekrozuna neden olan lümen içi trombüs oluşumuyla sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, fissürü, erozyonu veya diseksiyonuyla alakalı spontan miyokart enfarktüsü. Hastanın altta yatan ciddi KAH bulunabilir fakat bazı durumlarda KAH tıkayıcı değildir veya yoktur.
Tip 2: İskemik bir dengesizliğe sekonder miyokart enfarktüsü
KAH dışında bir durumun miyokartta oksijen sunum ve/veya ihtiyaç dengesizliğine neden olduğu nekrozlu miyokart hasarı, örneğin koroner endotel işlev bozukluğu, koroner arter spazmı, koroner emboli, taşiaritmi, bradiaritmi, anemi, solunum yetersizliği, hipotansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte olsun olmasın hipertansiyon gibi durumlar.
Tip 3: Biyomarker değerleri olmadan ölümle neticelenen miyokart enfarktüsü
Biyomarkerlar için kan örnekleri alınamadan veya kardiyak biyomarkerlar yükselmeden veya nadir durumlarda hiç toplanmadan önce miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen iskemik EKG değişikleri veya yeni sol dal bloğu ile beraber gerçekleşen kardiyak ölüm.
Tip 4a: Perkütan koroner girişimle alakalı miyokart enfarktüsü
Tip 4b: Stent trombozuyla alakalı miyokart enfarktüsü
Tip 5: Koroner arter baypas greftlemeyle alakalı miyokart enfarktüsü

KAH: Koroner Arter Hastalığı EKG: Elektrokardiyogram (60)

KAH dışında bir hadisenin miyokart oksijen sunumu ve/veya ihtiyaç dengesizliğine sebep olmasıyla nekrozlu miyokart hasarı gelişmesi durumunda "Miyokart Enfarktüsü tip 2" terimi kullanılır (Şekil 6). Kritik düzeyde hasta olan bireylerde veya majör cerrahi (kalp dışı) uygulanan hastalarda dolaşımdaki yüksek endojen veya ekzojen katekolamin düzeylerinin direkt toksik etkilerine sekonder kardiyak biyomarker seviyelerinde artış gözlenebilir. Aynı anda koroner vazospazm veya endotel işlev bozukluğu da miyokart enfarktüsüne sebep olabilir (62-64).



Şekil 6.Koroner Arterlerin Durumuna Göre Tip 1 ve 2 Miyokart Enfarktüsü Ayırımı

ME: Miyokart Enfarktüsü (60)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.ÇALIŞMANIN TÜRÜ

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Hasta grubu Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesinin Acil Servisi'ne CO intoksikasyonuna bağlı klinik tablo ile başvuran ve endikasyonuna uygun olarak tedavi edilen 558 hastadan oluşmaktadır.

3.2.HASTA SEÇİMİ

Çalışma hastaları 2011 ve 2020 yılları arasında acil servise başvuran ve CO intoksikasyonu tanısı konulup endikasyonuna uygun olarak tedavi edilmiş hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 30 yaş ve üzeri, 80 yaş altı, CO intoksikasyonu tanısı almış ve endikasyonuna uygun olarak tedavi edilmiş, lipit paneli çalışılmış hastalar olarak belirlenmiştir. 30 yaş altı, 80 yaş ve üzeri, lipit paneli çalışılmamış, daha önceden bilinen belirgin son dönem kalp yetersizliği, orta ve ileri kronik obstrüktif akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, KAH, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı veya evre 4-5 kronik renal yetersizlik gibi ciddi ek hastalık öyküleri mevcut olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

3.3.MATERYAL METOT

Çalışma hastaları seçildikten sonra verilere hastane bilgi sisteminden ve E-Nabız'dan ulaşıldı. Hastaların klinik olarak anamnez (yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon-diyabetes mellitus-kronik renal yetersizlik-konjestif kalp yetersizliği gibi ek hastalık öyküleri), CO intoksikasyonu sonrası miyokardiyal hasar varlığı, CO intoksikasyonu tedavisi sonrası takiplerinde KAH-serebrovasküler olay-periferik arter hastalığı gibi KV olayların gelişip gelişmediği, fizik muayene bulguları (sistolik ve diyastolik kan basıncı), ekokardiyografi bulguları (ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu), tedavi sonrası takiplerinde koroner anjiografi öyküsü bulunan hastalarda koroner anjiografi bulguları ve işlem sonrası tedavi seçeneği kararları (normal koroner anatomi, tıbbi tedavi kararı, koroner arter baypas greftleme, perkütan koroner girişim), tedavi sonrası takiplerinde multidedektör kompüterize tomografi (MDCT) çekimi yapılmış hastalarda görüntüleme resmi sonuçları (normal koroner anatomi, plak ve bridge tespiti, hafif-orta-ileri darlık varlığı), tedavi sonrası miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS) çekimi yapılmış hastalarda görüntüleme resmi sonuçları (iskemi varlığı) ve laboratuvar bulguları (hemogram, troponin, COHb, lipid paneli) hasta dosyası, hastane bilgi sistemi ve E-Nabız'dan tespit edildi. Çalışma yerel kurumsal etik komitesi tarafından onaylanmıştır.

Elde edilen verilerden faydalanılarak 558 hastanın hastaneye kabulü sırasındaki toplam KV risk skorları hesaplandı. Toplam KV risk skorlarını hesaplamak için SCORE Türkiye, European Heart SCORE ve FRAMINGHAM gibi 3 farklı KV risk tahmin sistemi kullanıldı.

SCORE Türkiye Risk Tahmin Sistemi, 40 yaş altındaki bireylerde kullanımının mümkün olmaması sebebiyle, 40 yaş ve üstü ile 80 yaş altındaki 391 hastada kullanıldı. European Heart SCORE ve FRAMINGHAM Risk Tahmin Sistemleri 40 yaş altındaki bireyler de dahil olmak üzere bütün hastalarda kullanıldı.

Tablo 11'de çalışmamızda kullanılan KV risk tahmin sistemleri ve komponentleri, Tablo 12'de ise bu komponentler doğrultusunda hesaplanan toplam KV risk skoru ve bu skorun hesaplanan yönteme göre derecelendirilmesi belirtilmiştir. Çalışmamızda bu parametreler kullanılarak 558 hastanın toplam KV risk skorları hesaplandı ve bu skorlara uygun olarak risk düzeyleri düşük, orta yüksek, çok yüksek olacak şekilde derecelendirildi.

Tablo 11.Kullanılan Kardiyovasküler Risk Tahmin Sistemleri ve Komponentleri

Komponentler	SCORE Türkiye	European Heart SCORE	FRAMİNGHAM
Yaş	X	X	X
Cinsiyet	X	X	X
Sistolik Kan Basıncı	X	X	X
Total Kolesterol	X	X	X
HDL-K	-	X	X
Sigara Kullanımı	X	X	X
Hipertansiyon Medikal Tedavi Alımı	-	-	X
Diyabet Öyküsü	-	-	X
Bilinen Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü (Koroner Arter Hastalığı, Periferik Vasküler Hastalık, Sererovasküler Hastalık	-	-	X

SCORE: Sistematik Koroner Risk Hesaplaması HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

Tablo 12.Kullanılan Kardiyovasküler Risk Tahmin Sistemleri ve Hesaplanan Toplam Kardiyovasküler Risk Skorunun Derecelendirilmesi

SCORE Türkiye			
DÜŞÜK RİSK	ORTA RİSK	YÜKSEK RİSK	ÇOK YÜKSEK RİSK
<1	1≤hesaplanan risk<5	5≤hesaplanan risk<10	≥10
European Heart SCORE			
DÜŞÜK RİSK	ORTA RİSK	YÜKSEK RİSK	ÇOK YÜKSEK RİSK
<1	1≤hesaplanan risk<5	5≤hesaplanan risk<10	≥10
FRAMİNGHAM			
DÜŞÜK RİSK	ORTA RİSK	YÜKSEK RİSK	
<10	10≤hesaplanan risk<20	≥20	

SCORE: Sistematik Koroner Risk Hesaplaması

CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyokardiyal hasarın tespiti için miyokart enfarktüsünün evrensel tanımında belirtilen tip 2 miyokart enfarktüsü tanımı kullanıldı (60).

Hastaneye başvuru esnasında çalışılan serum kardiyak troponin değerinin toplumun 99. persantilini aşması (troponin pozitifliği) miyokardiyal hasar varlığının kanıtı olarak değerlendirildi.

CO intoksikasyonu sonrası takiplerinde 130 hastaya hastanemizde Ekokardiyografi yapıldığı (Vivid 7 cihazı GE Vingmed Ultrosaund, Horten, Norveç) tespit edildi ve hastane bilgi sistemi üzerinden ve E-Nabız'dan bu verilere ulaşıldı. Aynı şekilde takiplerinde koroner anjiografi işlemi yapılan (40 hasta), MDCT (33 hasta) ve MPS (14 hasta) çekimi yapılan hastaların resmi raporlarına ve verilerine hastane bilgi sistemi üzerinden ve E-Nabız'dan ulaşıldı.

Hastaların mortalite oranları ve sağ kalım bilgileri hastane bilgi sistemi, E-Nabız ve ölüm bildirim sistemi üzerinden taranarak tespit edildi ve hesaplandı.

3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına örneklem büyüklüğü <50 olduğu durumda Shapiro Wilk-W testi ile, örneklem büyüklüğü ≥50 olduğu durumda Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda İndependent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. İkiden fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise Ki-kare Yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2 den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Ayrıca cut-off belirlemek için Youden-İndex kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Yaş ortalaması 48,82 ± 12,74 yıl idi. Çalışma popülasyonunun 219'u (%39,2) erkek, 339'u (%60,8) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların 219'u (%39,2) sigara kullanmaktaydı. Hastaların ortalama kan basıncı 124,2 ± 19,64 mm Hg idi. 112 (%20,1) hastada hipertansiyon, 51 (%9,1) hastada ise diyabetes mellitus öyküsü mevcuttu.

Tablo 13.Çalışma Populasyonununa Ait Temel Klinik Özellikler

N:558	N(%)/Ortalama±Standart Sapma
Yaş (Yıl)	48,82 ± 12,74
Cinsiyet (Erkek)	219 (%39,2)
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	124,2 ± 19,64
Hipertansiyon Varlığı (N)	112 (%20,1)
Diyabetes Mellitus Varlığı (N)	51 (%9,1)
Sigara Kullanımı (N)	219 (%39,2)

Hastaların acil servise kabulü sırasında ortalama COHb değeri 16,49 ± 10,85 mmol/L, ortalama kardiyak troponin değeri 0,31 ± 2,29 pg/ml, ortalama nötrofil/lenfosit oranı 4,21 ± 4,66 idi. Hataların takiplerinde alınan biyokimya örneklerinde lipid profili ortalamaları; HDL-K 46,49 ± 11,67 mg/dl, LDL-K 121,93 ± 35,41 mg/dl, Total kolesterol 191,23 ± 42,91 mg/dl, Trigliserit 151,25 ± 82,23 mg/dl şeklindeydi.

Tablo 14.Labaratuar Bulgularına Ait Özellikler

N:558	Ortalama±Standart Sapma
COHb (mmol/L)	16,49 ± 10,85
Kardiyak Troponin (pg/ml)	0,31 ± 2,29
Nötrofil/Lenfosit Oranı	4,21 ± 4,66
HDL-K (mg/dl)	46,49 ± 11,67
LDL-K (mg/dl)	121,93 ± 35,41
Total Kolesterol (mg/dl)	191,23 ± 42,91
Trigliserit (mg/dl)	151,25 ± 82,23

COHb: Karboksihemoglobin HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

Çalışma grubu hastalarının CO intoksikasyonu sonrası takiplerinde; 43 (%7,7) hastada KAH, 12 (%2,2) hastada serebrovasküler olay, 5 (%0,9) hastada periferik arteriyel hastalık ve toplamda 53 (%9,5) hastada KV olay tespit edildi. Hastaların 131'ine (%23,3) takiplerinde ekokardiyografik değerlendirme yapıldığı belirlendi, bu hasta grubunun 15'inde (%11,5) sol ventrikül sistolik

disfonksiyonu tespit edildi, 6'sında (%4,6) sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu evre I tespit edildi, ortalama ejeksiyon fraksiyonu bu hastalarda %56,19 ± 6,09 olarak tespit edildi.

Hastaların 40'ına (%7,2) takiplerinde koroner anjiografi yapıldığı belirlendi, bu hastaların 10'unda (%25) normal koroner anatomi saptandığı, 11'ine (%27,5) tıbbi tedavi kararı verildiği, 12'sine (%30) perkütan koroner girişim uygulandığı, 7'sinin (%17,5) koroner arter baypas greft kararı verilerek operasyona verildiği tespit edildi. Hastaların 33'üne (%5,9) MDCT çekimi yapıldığı belirlendi, bu hasta grubunun 17'sinde (%51,5) normal koroner anatomi saptandığı, 16'sında (%48,5) koroner arter hastalığı saptandığı tespit edildi. Hastaların 14'üne (%2,5) MPS çekimi yapıldığı belirlendi, bunların 1'inde (%7,1) iskemi bulgusu saptandığı gözlendi.

Çalışma grubu hastalarının kısa ve uzun dönem takiplerinde KV sebeplere bağlı ölüm 3 (%0,5) kişide, CO intoksikasyonuna bağlı ölüm 3 (%0,5) kişide, diğer sebeplere bağlı ölüm 6 (%1,1) kişide, herhangi bir sebebe bağlı total ölüm 12 (%2,2) kişide tespit edildi.

Tüm çalışma grubu hastalarımıza acil servise başvuru esnasında 132 (%23,7) hastada miyokardiyal hasar tespit edildi. Hasta grubunun tümünün acil servise başvuru sırasında toplam KV risk skorları European Heart SCORE ve FRAMINGHAM yöntemleri kullanılarak hesaplandı ve verileri kaydedildi. SCORE Türkiye risk hesaplama yöntemi 40 yaşından küçüklerde kullanılamaması sebebi ile 40 yaş ve üzeri, 80 yaş altı 391 hastada kullanıldı ve verileri kaydedildi. Hastaların European Heart SCORE kullanılarak hesaplanan risk skorlarına göre; 218'i (%39,06) düşük riskli, 235'i (%42,11) orta riskli, 69'u (%12,36) yüksek riskli, 36'sı (%6,45) çok yüksek riskli olarak tespit edildi. Hastaların FRAMINGHAM kullanılarak hesaplanan risk skorlarına göre; 343'ü (%61,46) düşük risli, 99'u (%17,74) orta riskli, 116'sı (%20,78) yüksek risli olarak tespit edildi. Hastaların SCORE Türkiye kullanılarak hesaplanan risk skorlarına göre; 41'i (%10,48) düşük riskli, 187'si (%47,82) orta riskli, 67'si (%17,13) yüksek riskli, 97'si (%24,8) çok yüksek riskli olarak tespit edildi.

Elde edilen istatistiki verilere göre; ileri yaş, yüksek sistolik tansiyon değeri, hastaneye başvuru esnasında ölçülen yüksek COHb değeri, başvuru esnasında yüksek kardiyak troponin değeri ve yüksek nötrofil/lenfosit oranı ile CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyakardiyal hasar arasında yapılan incelemelerde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (P değeri sırasıyla; ileri yaş için 0,000, yüksek sistolik tansiyon için 0,001, COHb için 0,003, troponin için 0,000, nötrofil/lenfosit oranı için 0,000). Buna ilaveten çalışmamızda kullanılan KV risk hesaplama yöntemlerinden (European Heart SCORE, SCORE Türkiye, FRAMINGHAM) her üçünden elde edilen yüksek skorlarla CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyokardiyal hasar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (P değeri sırasıyla; European Heart SCORE için 0,000, SCORE Türkiye için 0,000, FRAMINGHAM için 0,000).

Tablo 15. Yaş, Sistolik Tansiyon, COHb, Kardiyak Troponin, Nötrofil/Lenfosit Oranı, European Heart SCORE, SCORE Türkiye VE FRAMINGHAM Risk Tahmin Sistemleri ile CO intoksikasyonuna Sekonder Gelişen Miyokardiyal Hasar Arasındaki İstatistiki Sonuçlar

	CO İNTOKSİKASYONUNA SEKONDER GELİŞEN MİYOKARDİYAL HASAR				
	HASAR YOK		HASAR VAR		
	N	Ortalama±Standart Sapma	N	Ortalama±Standart Sapma	p
YAŞ	426	47,37 ± 11,93	132	53,48 ± 14,12	**0,000**
SİSTOLİK TANSİYON	426	122,54 ± 17,86	132	129,55 ± 23,8	**0,001**
GELİŞ COHB	426	15,49 ± 9,86	132	19,71 ± 13,08	**0,003**
GELİŞ TROPONİN	426	0,01 ± 0,01	132	1,27 ± 4,59	**0,000**
NÖTROFİL/LENFOSİT	426	3,57 ± 3,07	132	6,27 ± 7,49	**0,000**
EUROPEAN HEARTH SCORE	426	2 ± 3	132	4 ± 5	**0,000**
SCORE TÜRKİYE	288	5,75 ± 7,95	103	11,69 ± 12,73	**0,000**
FRAMINGHAM	426	9,58 ± 9,28	132	14,38 ± 11	**0,000**

COHb: Karboksihemoglobin SCORE: Sistemik Koroner Risk Hesaplaması CO: Karbonmonoksit

Elde edilen istatistiki verilere göre; hastaların takiplerinde KV hastalık gelişimi ile ileri yaş, yüksek sistolik tansiyon, yüksek LDL-K ve yüksek hesaplanan risk hesaplama sistemleri skorları arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi (P değeri sırasıyla; ileri yaş için 0,000, yüksek sistolik tansiyon için 0,009, LDL-K için 0,002, European Heart SCORE için 0,000, SCORE Türkiye için 0,000, FRAMINGHAM için 0,000).

Elde edilen istatistiki verilerde çalışmamızda kullanılan KV riks hesaplama sistemleri (European Heart SCORE, SCORE Türkiye ve FRAMINGHAM) ile hastaların takiplerinde KV sebeplere bağlı ölümler arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (P değeri sırasıyla; European Heart SCORE için 0,003, SCORE Türkiye için 0,049, FRAMINGHAM için 0,022).

Tablo 16.Takiplerinde Kardiyovasküler Hastalık Gelişimi ile Yaş, Sistolik Tansiyon, LDL-K, Kardiyovasküler Risk Hesaplama Sistemleri (European Heart SCORE, SCORE Türkiye, FRAMINGHAM) Arasındaki İstatistiki Sonuçlar

	TAKİPLERİNDE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK				
	YOK		VAR		
	N	Ortalama±Standart Sapma	N	Ortalama±Standart Sapma	p
YAŞ	505	47,49 ± 12,25	53	61,43 ± 10,24	**0,000**
SİSTOLİK TANSİYON	505	123,51 ± 19,30	53	130,81 ± 21,71	**0,009**
LDL-K	505	120,65 ± 35,73	53	134,09 ± 29,85	**0,002**
EUROPEAN HEARTH SCORE	505	2,10 ± 3,35	53	5,92 ± 4,39	**0,000**
SCORE TÜRKİYE	338	6,38 ± 9,03	53	13,30 ± 12,16	**0,000**
FRAMINGHAM	505	9,69 ± 9,42	53	20,46 ± 9,32	**0,000**

LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol SCORE: Sistemik Koroner Risk Hesaplaması

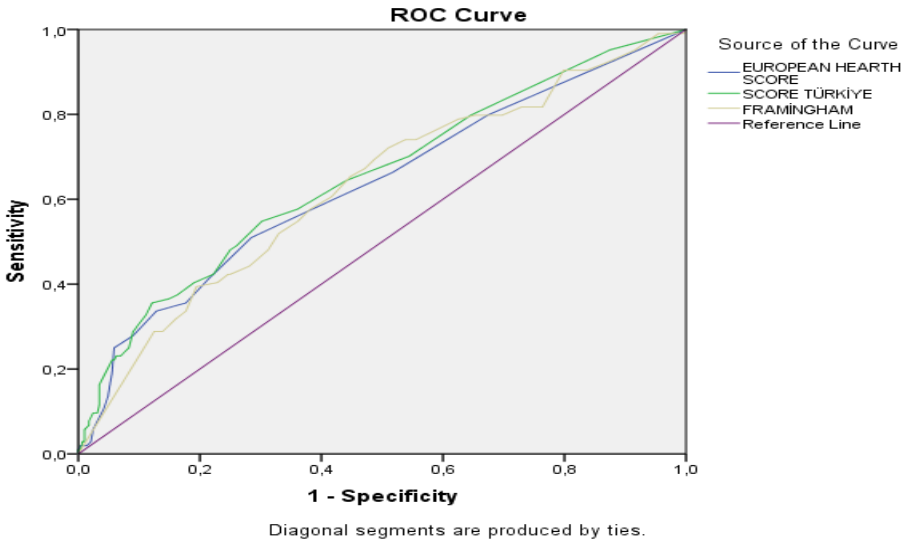
Tablo 17.Kardiyovasküler Risk Hesaplama Yöntemlerinin CO İntoksikasyonuna Sekonder Gelişen Miyokardiyal Hasarı Öngördürücülüğü

	MİYOKARDİYAL HASAR MEVCUT OLAN	MİYOKARDİYAL HASAR MEVCUT OLMAYAN	EĞRİ ALTINDA KALAN ALAN (AUC)					
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma	Area ± Standart sapma	%95 GA	CUT-OFF	SN	SP	p
EUROPEAN HEARTH SCORE	3,95 ± 4,68	2,00 ± 3,11	0,632 ± 0,033	0,568-0,697	3,500	**0,510**	**0,715**	**<0,001**
SCORE TÜRKİYE	11,59 ± 12,71	5,75 ± 7,95	0,653 ± 0.,032	0,590-0,716	12,500	**0,356**	**0,878**	**<0,001**
FRAMINGHAM	14,38 ± 11,00	9,58 ± 9,28	0,629 ± 0,032	0,566-0,692	9,000	**0,721**	**0,490**	**<0,001**

AUC: Area Under The Curve GA: Güven Aralığı SN: Sensitivite SP: Spesifite CO: Karbonmonoksit

SCORE: Sistemi Koroner Risk Hesaplaması

Bu sonuçlara göre çalışmamızda kullanılan KV risk hesaplama yöntemlerinin tamamının benzer bir şekilde CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyokardiyal yaralanmayı öngördüğü tespit edildi. En iyi öngördürücü SCORE Türkiye risk hesaplama yöntemi olarak tespit edildi. Miyokardiyal hasarı SCORE Türkiye'nin en yüksek spesifite ile, FRAMINGHAM'ın en yüksek sensitivite ile öngördüğü tespit edildi. European Heart SCORE'un %51 sensitivite ve %71,5 spesifiteyle, SCORE Türkiye'nin %35,6 sensitivite ve %87,8 spesifiteyle, FRAMINGHAM'ın %72,1 sensitivite ve %49 spesifiteyle CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyakardiyal hasarı öngördüğü tespit edildi. Bu sonuçlara göre KV risk hesaplama yöntemlerinin CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyokardiyal hasarı öngörme sonuçlarının ROC Curve analizi şekil 7' de gösterilmiştir.



Şekil 7.Roc Curve Eğrisi

5.TARTIŞMA

CO intoksikasyonlu hasta grubunda miyokardiyal hasar, iskemik EKG değişikliklerinin varlığı ve kardiyak biyobelirteçlerin kanda yükselmesi ile tespit edilmektedir. Miyokardiyal hasar intoksikasyona sekonder olarak sık görülmekte ve uzun dönem mortalitede artış ile ilişkilendirilmektedir (6,7). Bu sebeple CO intoksikasyonlu hasta grubunda hastaneye başvuru sırasında miyakardiyal hasarı ve akabinde kısa ve uzun dönemde gelişebilecek AKS gibi ölümcül KV hadiseleri erken tespit edebilmek, tedavilerine yönelik planlamayı hızlı bir şekilde başlatabilmek, mortalite oranlarını azaltmak adına son derece önemlidir.

Çalışmamızda CO intoksikasyonuna sekonder olarak gelişebilecek miyokardiyal hasarın ve diğer ölümcül KV hadiselerin erken dönemde tespiti ve tedavi stratejilerinin kısa sürede planlanması amacıyla, CO intoksikasyonu tanısı almış hastalarda, bu hadiseleri öngörebilecek pratikte sık kullanılan bazı KV risk hesaplama sistemlerinin, hastaneye başvuru sırasında öngördürücü olarak kullanılabilirliği değerlendirildi. FRAMINGHAM, European Heart SCORE ve SCORE Türkiye gibi KV risk hesaplama sistemlerinin bu hasta grubunda tedavi stratejisini belirlemede ve prognoz tahmininde erken, basit, hızlı kullanımı ile ilgili önemli faydalar sağlayabileceği öngörüldü.

Satran D ve ark. tarafından yapılan (6) orta veya şiddetli CO zehirlenmesi olan 230 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, tüm vakaların yaklaşık üçte birinde tespit edilen miyokardiyal hasar gelişimi ile erkek cinsiyet, hastaneye başvuru esnasında hesaplanan Glasgow Koma Skoru'nun ≤14 olması ve hipertansiyon öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamıştır. Ancak ileri yaş, diyabet, ailesinde KAH öyküsü varlığı, hiperlipidemi, geçirilmiş miyokart enfarktsüsü öyküsü, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü, kalp ve böbrek yetersizliği öyküsü ile CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyokardiyal hasar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptamamışlardır. Çalışmamızda elde edilen istatistiki verilere göre; hasta grubumuzdaki ileri yaş, yüksek sistolik tansiyon değeri, hastaneye başvuru esnasında ölçülen yüksek COHb değeri, başvuru esnasında yüksek kardiyak troponin değeri ve yüksek nötrofil/lenfosit oranı ile CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyakardiyal hasar arasında yapılan incelemelerde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0,05$). Buna ilaveten çalışmamızda kullanılan KV risk hesaplama yöntemlerinden (European Heart SCORE, SCORE Türkiye, FRAMINGHAM) her üçünden elde edilen yüksek skorlarla CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyokardiyal hasar arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0,05$).

Uzmanlaşmış bir merkeze yönlendirilen orta veya şiddetli CO zehirlenmesi olan 230 hastayı içeren prospektif bir kohort çalışmada (7), tüm vakaların yaklaşık üçte birinde (%37) miyokardiyal hasar (karakteristik elektrokardiyografik değişiklikler veya artmış serum kardiyak biyobelirteçler) tespit etmiş ve miyokardiyal hasar tespit edilen hastaların ortalama 7,6 yıllık takiplerinde mortalite oranını %24 olarak saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada CO intoksikasyonu sonrası uzun dönem mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı tespit edilen en önemli değişkenler; ileri yaş, diyabetes

mellitus, hipertansiyon, özgeçmişinde KAH öyküsü, kalp yetersizliği, hastaneye başvuru sırasında miyokardiyal hasar varlığı ve EKG'de iskemik değişiklik varlığı olarak tespit edilmiştir. Çalışma grubu hastalarımızda ise CO intoksikasyonu sebebiyle acil servise başvuru esnasında 132 (%23,7) hastada miyokardiyal hasar tespit edildi. Hastaların kısa ve uzun dönem takiplerinde KV sebeplere bağlı ölüm 3 (%0,5) kişide, CO intoksikasyonuna bağlı ölüm 3 (%0,5) kişide, diğer sebeplere bağlı ölüm 6 (%1,1) kişide, herhangi bir sebebe bağlı total ölüm 12 (%2,2) kişide tespit edildi. Çalışmamızda miyokardiyal hasarın daha az oranda görülmesinin ve mortalite oranının görece az olmasının sebebi, hastaneye başvuru sırasında KAH, kalp yetersizliği, kronik renal yetersizlik ve geçirilmiş serebrovasküler olay gibi KVH öyküsü mevcut olan hastaların çalışma dışı bırakılması olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların uzun dönem takiplerinde; 43 (%7,7) hastada KAH, 12 (%2,2) hastada serebrovasküler olay, 5 (%0,9) hastada periferik arteriyel hastalık ve toplamda 53 (%9,5) hastada KV olay tespit edildi. Ayrıca güncel literatür (43-45) ile benzer bir şekilde, kullanılan KV risk hesaplama sistemleri (European Heart SCORE, SCORE Türkiye ve FRAMINGHAM) ile hastaların takiplerinde KV sebeplere bağlı ölümler arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (P değeri sırasıyla; European Heart SCORE için 0,003, SCORE Türkiye için 0,049, FRAMINGHAM için 0,022).

Güncel literatürde başvuru anında herhangi bir KV risk hesaplama sisteminin CO intoksikasyonuna sekonder gelişen kardiyak etkilenimi ve miyokardiyal yaralanmayı öngördürücü olabileceğine dair herhangi bir klinik çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda; FRAMINGHAM, SCORE Türkiye ve European Heart SCORE sistemlerinin üçünün de benzer bir şekilde CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyokardiyal yaralanmayı öngördüğü tespit edildi. SCORE Türkiye risk hesaplama sistemi 0,653 Area Under Curve (AUC) değeri ile en iyi öngördürücü sistem olarak tespit edildi. European Heart SCORE risk hesaplama sisteminin AUC değeri 0,632, FRAMINGHAM sisteminin ise 0,629 idi. Miyokardiyal hasarı SCORE Türkiye'nin en yüksek spesifite ile, FRAMINGHAM'ın ise en yüksek sensitivite ile öngördüğü tespit edildi. European Heart SCORE'un %51 sensitivite ve %71,5 spesifiteyle, SCORE Türkiye'nin %35,6 sensitivite ve %87,8 spesifiteyle, FRAMINGHAM'ın %72,1 sensitivite ve %49 spesifiteyle CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyokardiyal hasarı öngördüğü tespit edildi.

Mevcut çalışmamızda hasta grubu heterojen bir popülasyondan seçilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre kadın/erkek oranının kadın lehine fazla olması erkeklerde bu çalışmaya yönelik daha fazla veri elde edilmesi gerektiğini bize göstermektedir.

Hasta sayısının görece az olması, çalışmanın tek merkezli ve retrospektif olması, eksik verilerin olması sebebiyle birçok hastanın çalışma dışı bırakılmak zorunda kalınması, çalışamamızın en önemli kısıtlı yönleridir.

CO intoksikasyonu sonrası erken ve geç dönem KV komplikasyonların erken tespiti, miyokardiyal hasara bağlı toplam mortalite oranını azaltmada bize katkı sağlayacaktır. Yukarıda belirtilen KV risk hesaplama yöntemlerinin CO intoksikasyonu tanısı almış hastalarda hastane başvuru esnasında kullanımının, miyokardiyal hasarı ve diğer kardiyak komplikasyonları erken tespit etmede ve bunlara yönelik tedavi stratejilerini erken dönemde belirlemede bize önemli ölçüde katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Daha fazla sayıda hasta kullanılarak yapılacak prospektif çalışmalar ve bu çalışmalar sonucunda kullanılacak yeni skorlamalar CO intoksikasyonuna sekonder gelişen miyokardiyal hasarı ve diğer KV komplikasyonları hızlı ve doğru bir şekilde tahmin etmede bize önemli faydalar sağlayabilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

En etkini SCORE Türkiye olmak üzere KV risk hesaplama yöntemleri (FRAMINGHAM, SCORE Türkiye ve European Heart SCORE); benzer, anlamlı ve etkin bir şekilde CO intoksikasyonuna sekonder gelişen kardiyak hasarı öngörmektedir.

Bu skorlama yöntemlerinin CO intoksikasyonu ile acil servise başvuran hastalarda başvuru esnasında pratik ve hızlı bir şekilde hesaplanması ve hesaplanan toplam KV riskin yüksek tespit edilmesi, miyokardiyal yaralanma ve diğer kardiyak etkilenimlerin yüksek oranda gelişebileceğini öngörmektedir. Bu durum bize klinik yönetimde ve tedavi düzenlemesinde ciddi yarar sağlayacaktır.

Günlük pratikte çoğunlukla gözardı edilen bu risk skorlamalarının özellikle KVS üzerine olumsuz etkileri bulunan ve toplam KV risk artışına sebep olabilecek birçok hastalığın tedavisi ve prognoz yönetiminde daha fazla kullanılması gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (Çevre Sağlığı Daire Başkanlığı) Türkiye Karbonmonoksit Zehirlenmelerinin Önlenmesi Programı ve Eylem Planı (2015-2018): https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cevresagligi-ced/ced-birimi/karbonmonoksit-zehirlenmesi.html. Last accessed 14.06.2020.
2. Bleecker ML. Carbon monoxide intoxication. Handb Clin Neurol 2015;131:191-203.
3. Aslan Ş, Erok MK, Karcioğlu Ö, et al. Karbonmonoksit zehirlenmeli hastalarda iskemik miyokardiyal hasarının araştırılması. Anadolu Kardiyoloji Derg.5:189-193, 2005.
4. Piantadosi CA. Carbon Monoxide Poisoning: Undersea Hyperb Med. 31:167-77, 2004.
5. Tritapepe L, Macchiarelli G, Rocco M, et al. Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning. Crit Care Med 1998; 26:797.
6. Satran D, Henry CR, Adkinson C, et al. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1513.
7. Henry CR, Satran D, Lindgren B, et al. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. JAMA 2006; 295:398.
8. Penney DG. Chronic carbon monoxide poisoning: a case series. In: PenneyDG, ed. Carbon monoxide poisoning. Boca Raton, FL: CRC Press, pp: 551-567, 2008.
9. Keith W, Van Meter. Carbon monoxide Poisoning. In Tintinalli JE,Kelen GD, Stapczynski JS (eds).Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide, NewYork: McGraw-Hill, pp: 1302-06,2000.
10. Kandis H, Katırcı Y, Çakır Z, et al. Acil Servise Karbonmonoksit Entoksikasyonu ile Başvuran Olguların Geriye Dönük Analizi. Akademik Acil Tıp Dergisi. 2007; 5: 21–5.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. Eur Heart J 2020; 111:188.
12. Hampson NB. U.S. Mortality Due to Carbon Monoxide Poisoning, 1999-2014. Accidental and Intentional Deaths. Ann Am Thorac Soc 2016; 13:1768.
13. Carbon Monoxide Poisoning. Available From: https://www.cdc.gov/co/faqs.htm. Last accessed 10.06.2020.
14. Retzky SS. Carbon Monoxide Poisoning from Hookah Smoking: An Emerging Public Health Problem. J Med Toxicol 2017; 13:193.
15. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32:613.
16. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed, Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, et al. Wasserberger J (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1997.

17. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, et al. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:13660.
18. Tomaszewski C. Carbon monoxide poisoning. Early awareness and intervention can save lives. Postgrad Med 1999; 105:39.
19. Harper A, Croft-Baker J. Carbon monoxide poisoning: undetected by both patients and their doctors. Age Ageing 2004; 33:105.
20. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. Crit Care Clin 1999; 15:297.
21. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, et al. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. Ann Emerg Med 1995; 25:474.
22. Seger D, Welch L. Carbon monoxide controversies: neuropsychologic testing, mechanism of toxicity, and hyperbaric oxygen. Ann Emerg Med 1994; 24:242.
23. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. Emerg Med Clin North Am 2004; 22:985.
24. Bozeman WP, Myers RA, Barish RA. Confirmation of the pulse oximetry gap in carbon monoxide poisoning. Ann Emerg Med 1997; 30:608.
25. Barker SJ, Curry J, Redford D, Morgan S. Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry: a human volunteer study. Anesthesiology 2006; 105:892.
26. Lopez DM, Weingarten-Arams JS, Singer LP, Conway EE Jr. Relationship between arterial, mixed venous, and internal jugular carboxyhemoglobin concentrations at low, medium, and high concentrations in a piglet model of carbon monoxide toxicity. Crit Care Med 2000; 28:1998.
27. Touger M, Gallagher EJ, Tyrell J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. Ann Emerg Med 1995; 25:481.
28. Kim JH, Chang KH, Song IC, et al. Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. AJNR Am J Neuroradiol 2003; 24:1592.
29. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 1998; 339:1603.
30. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. Crit Care Clin 1999; 15:297.
31. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. Emerg Med Clin North Am 2004; 22:985.
32. Huang CC, Ho CH, Chen YC, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Is Associated With Lower Short- and Long-Term Mortality in Patients With Carbon Monoxide Poisoning. Chest 2017; 152:943.

33. Roth D, Herkner H, Schreiber W, et al. Accuracy of noninvasive multiwave pulse oximetry compared with carboxyhemoglobin from blood gas analysis in unselected emergency department patients. Ann Emerg Med 2011; 58:74.
34. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. BMJ 1998; 317:1140.
35. Fisher JA, Rucker J, Sommer LZ, et al. Isocapnic hyperpnea accelerates carbon monoxide elimination. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:1289.
36. Carbon monoxide poisoning: Rapid overview. Available from: https://www.uptodate.com/contents/carbon-monoxide-poisoning?search=carbon%20monoxide%20poisoning&source=search_result&selectedTitle=1~71&usage_type=default&display_rank=1. Last accessed 10.06.2020.
37. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. Eur Heart J 2015;36:2696–705.
38. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, et al. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and highrisk preventive strategies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:541–549.
39. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. Circulation 2012;125:996–1004.
40. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. N Engl J Med 2015;372:1333–1341.
41. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC, et al. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. PLoS One 2015;10:e0118353.
42. McConnachie A, Walker A, Robertson M, et al. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. Eur Heart J 2014;35:290–298.
43. Catapano AL, Grahan I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for he management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
44. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008;117:743–753.
45. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987–1003.
46. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? Circulation 2010;122:300–310.
47. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European

Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33:1635–1701.

48. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores fort he assessment of cardiovascular risk: a rewiew for clinicians. J Am Coll Cardiol 2009;54: I209-I227.
49. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. Circulation 2006;113:791–798.
50. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. Eur J Prev Cardiol 2016;23:1093–1103.
51. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. Atherosclerosis 2009;206:611–616.
52. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:304–314.
53. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. Eur Heart J 2015;36:2446–2453.
54. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015;385:1397–1405.
55. Heart Attack Risk Calculator. Available from: https://www.mayoclinichealthsystem.org/locations/cannon-falls/services-and-treatments/cardiology/heart-disease-risk-calculator. Last accessed 10.06.2020.
56. Framingham Heart Study. Risk score profiles. Available from: http://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions. Last accessed 10.06.2020.
57. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:2525–2538;Circulation 2007;116:2634–2653;J Am Coll Cardiol 2007;50:2173–2195.
58. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. J Am Coll Cardiol 2006;48:1–11.
59. White HD. Pathobiology of troponin elevations. J Am Coll Cardiol 2011;57: 2406–2408.
60. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. European Heart Journal, Volume 33, Issue 20, October 2012, Pages 2551–2567.

61. Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. Eur Heart J 2010;31:2197–2204.
62. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. Circulation 1982;65:1299–1306.
63. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation 2000;101:948–954.
64. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study on women with chest pain and normal angiograms. Circulation 2004;109:2518–2523.