

## Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

### Genç miyokart enfarktüsü çalışmaları nasıl planlanmalı?

#### How to design studies on premature myocardial infarction?

Dr. Meral Kayıkçıoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Kardiyovasküler (KV) olay gelişme riski yaşla artmaktadır ve genç yaşlarda miyokart enfarktüsü (ME) gelişimi nadiren beklenmektedir. Genel olarak çalışmalarda genç ME sıklığı alınan yaş sınırına göre değişkenlik göstermekle birlikte %5–13’ü geçmemektedir.<sup>[1]</sup> Ancak Türkiye’de genç ME sıklığı şaşırtıcı şekilde yüksektir ve önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin EUROASPIRE IV çalışmasında Avrupa genelinde 50 yaş altında genç ME sıklığı %12 iken aynı çalışmanın Türkiye kolunda %19’dur.<sup>[2]</sup> Yine aynı çalışmada Avrupa ülkeleri için AKS ile gelen hastalarda yaş ortalaması 62.5±9.6 iken Türkiye için 58.6±10.3 yıldır. Ülkemizde bu derece yaygın olan genç yaş ME’leri, önemli bir sağlık sorunu olup aynı zamanda ciddi iş gücü ve ekonomik kayba yol açmaktadır.

Genel olarak genç yaşta gelişen KV hastalığın klinik seyri, risk faktörleri ve koroner anatomileri ile ileri yaşta gelişen KV hastalığın klinik seyri, risk faktörleri ve koroner anatomileri arasında fark bulunmaktadır. Genç yaş ME’lerin genellikle kısa dönem için orta-yaşlı ve yaşlı hastalara göre prognozu daha iyidir. Örneğin 2000’lerin başında yapılan TÜMAR çalışmasında 50 yaş altı akut ME geçiren hastalarda hastane için ölüm oranı diğer yaş gruplarına göre belirgin düşüktür.<sup>[3]</sup> Uzun dönem sağ-kalımın da yaşlı hastalara göre daha iyi olduğu bilinmekle birlikte 40 yaşında ME geçiren bir kişi de 10 yıllık sağ kalım 60 yaşında ME geçiren bir kişiye göre oldukça kısa kalacağı da aşıkardır.

Genç ME’lerde etiyolojik risk faktörlerinin dağılımı da farklılık göstermektedir. Tablo 1’de genç ME gelişiminde rol oynayan faktörler ve sıklıkları özetlenmiştir.<sup>[4-6]</sup> Genç ME’lerin büyük çoğunluğu klasik aterosklerotik risk faktörlerinden kaynaklanmakla birlikte %15–20 oranında non-aterosklerotik dediğimiz tromboz ve enflamasyonu tetikleyen diğer faktörler yer almaktadır. Daha ileri yaşlardaki ME’lerde ise bu risk faktörlerinin varlığı %5’den azdır. Ayrıca, bu trombotik risk faktörleri genellikle birden fazlası bir araya gelerek ME gelişimine yol açmaktadır.<sup>[4-6]</sup>

Genç ME geçiren bir hastada tekrar enfarkt gelişimini önlemek için etiyolojide yer alan faktörlerin mutlaka irdelenmesi gerekmektedir. Bu nedenle de örneğin çok genç yaş ME’lerde (30–35 yaş altı grupta) başta kokain olmak üzere madde kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Diğer sorgulanması gereken bir faktör de aile öyküsünde erken yaşta KV olay varlığıdır. Genetik yatkınlık olarak da ifade edebileceğimiz aile öyküsü, değişik serilere göre genç ME’lerde %14 ila %69 gibi geniş bir yelpazede bildirilmektedir.<sup>[7]</sup> Bu olasılıkla aile öyküsünü sorgulamanın kriterlerine ve titizliğine dayanmaktadır. Ancak tabii ki bazı bölgelerde öncü gen etkisi (‘founder effect’) ve akraba evliliğinin yaygınlığı ile genç ME sıklığı artmaktadır. Türkiye’de %23 gibi oldukça yüksek bir genel akraba evliliği sıklığı varlığı da genç ME sıklığının altında yatan önemli bir nedeni oluşturmaktadır.

Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi’nin bu sayısında



**Tablo 1. Genç miyokart enfarktüsü gelişiminde rol olan etiyolojik faktörler**

A. Aterosklerotik faktörler sıklığı %80–85	B. Non-aterosklerotik faktörler sıklığı %15–20
Sigara	Koroner çıkış anomalileri
Erkek cinsiyet	Patent foramen ovale (paradoksik emboli)
Aile öyküsünde erken KAH varlığı	Miyokardiyal 'bridge'
Dislipidemiler	Bağ dokusu hastalıkları (lupus, antifosfolipit antikor send)
Lipoprotein A	Vaskülitler (Behçet, Takayasu, Dev hücreli arterit, Kawasaki hastalığı)
Obezite	Madde kullanımı (Kokain vb)
Diyabetes mellitus	Oral Kontraseptif
Hipertansiyon	Radyoterapi
	Enfeksiyon (HIV, Klamidya, H. Piloni)
	Spontan diseksiyon (Gebe, İmmün hast., Hiperhomosisteinemi)
	Trombofililer (Faktör V Leiden, Protrombin, MTHFR mutasyonları, hiperhomosisteinemi, Protein C, S ve antitrombin III eksikliği vb)

KAH: Koroner arter hastalığı; HIV: Human immunodeficiency virus; MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz.

ülkemizden genç akut KV olay geçiren popülasyona ait iki çalışma yer almaktadır.<sup>18,91</sup> Güven ve ark.na ait olan makalede 45 yaş altı akut koroner sendrom (AKS) ile başvuran 132 hastada APELİN gen polimorfizminin obstrüktif koroner arter hastalığı ile ilişkisi araştırılmıştır.<sup>181</sup> Kontrol grubu ise aynı yaşta yine AKS ile başvuran ancak koroner anjiyografisi normal saptanan olgular olarak kabul edilmiştir. Yazarların da tartışma bölümünde net bir şekilde ifade ettiği gibi çalışma popülasyonu özellikle de kontrol grubu (n=41) sayısının oldukça az olması çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır. Genellikle genç ME genetik çalışmalarının en zorlayıcı yönü kontrol grubunun planlanmasıdır. Sıklıkla da hasta grubu ile aynı yaş ve benzer cinsiyet dağılımı olan sağlıklı gönüllüler seçilmektedir.<sup>101</sup> Halbuki, genç ME'lerin karşısında kullanılacak kontrol grubunun da genç olması sonuçlarını ve güvenilirliğini olumsuz etkilemektedir. Çünkü çalışmaya alınan kontrol grubunun iki gün veya iki ay veya iki yıl sonra ME geçirmeyeceğinin garantisi yoktur. Bu nedenle de genetik çalışma yapılıyorsa kontrol grubu, genç ME yaş sınırı kaç alındı ise o yaş dönemini sağlıklı tamamlamış kişilerden (bu çalışma için 45'i aşmış) oluşması daha güvenilir görünmektedir. Genç hasta ile benzer yaşta seçilen kontrol grubunun bir diğer kısıtlaması da genç yaşlarda beklenen olay sıklığının göreceli olarak düşük olmasından dolayı, var olan bir riski denek sayısının azlığından dolayı yanlış öngörmesi olacaktır. Güven ve ark.nın çalışmasında kontrol grubu ile pek çok risk faktörünün açısından fark sap-

tanmamasının altında bu iki faktör yatıyor olabilir.<sup>181</sup> Üstelik bu çalışmada AKS ile gelip normal koroner çıkanlar kontrol grubunu oluşturmaktadır. Halbuki, başta kadınlar olmak üzere genç ME'lerde normal koronerler saptanma olasılığı yüksektir. Bir başka deyişle kontrol grubunda yer alanlar arasında gerçek genç ME hastaları (normal koroner saptanan ME'ler, rekanalize ME'ler) ve de kardiyak sendrom-X hastaları da yer alıyor olabilir. Nitekim, kardiyak sendrom-X epikardiyal koronerleri normal olmakla birlikte mikrovasküler aterosklerozun olduğu bir hasta grubunu temsil etmektedir.<sup>111,121</sup> Diğer yandan genetik değerlendirme için dizi (sekans) analizi kullanılmış olması çalışmanın üstün bir yönüdür. Ancak, çalışmada sağlıklı bir kontrol grubunun yer almaması saptanan yeni mutasyonların apelin genin işlevlerini olumlu veya olumsuz, ne şekilde etkilediğini değerlendirebilmeyi imkansız kılmaktadır.

Bayar ve ark.na ait makale ise yine aynı merkezin 45 yaş altı AKS kohortunda kişilik özellikleri ve koroner arter hastalığı yaygınlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır.<sup>91</sup> Yine hasta sayısının azlığı ve sağlıklı kontrol grubu olmaması çalışmanın önemli kısıtlılıklarını teşkil etmektedir. Her iki çalışmada da çalışma planlanmasında ciddi kısıtlılıklar söz konusu olmakla birlikte genç hastalardaki KV olayların yaygın olduğu ülkemizde bu hastalarla ilgili önemli veriler sağlamaları açısından önemli çalışmalardır. Esasen bu noktada ciddi bir bilgi açığı olup, genç KV olaylara yönelik çalışmalara gereksinim vardır. Yakın gelecekte hasta

almaya başlayacak olan A-HIT 3 çalışması erken ME tanısı ile koroner yoğun bakımlara yatırılan genç hastalarda başta ailevi hiperkolesterolemi olmak üzere etiyolojik faktörlerin ve tedavi yaklaşımının durumun belirlenmesi üzerine planlanmıştır. Türkiye nüfusunu yansıtabilecek şekilde 12 ‘nuts’ bölgesinden hasta alacak bu kayıt çalışmasından elde edilen veriler ile ülkemizde genç ME’ler üzerine hem hekimlerin farkındalıklarının hem de bu hastalara yönelik tedavi standartlarının artması beklenmektedir.<sup>[13]</sup>

**İlgi çakışması (conflict of interest):** Yoktur.

### KAYNAKLAR

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952. [\[CrossRef\]](#)
2. Tokgözoğlu L, Kayıkçıoğlu M, Altay S, Aydoğdu S, Barçın C, Bostan C, Çakmak HA, et al. [EUROASPIRE-IV: European Society of Cardiology study of lifestyle, risk factors, and treatment approaches in patients with coronary artery disease: Data from Turkey]. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:134-44.
3. Enar R. Akut miyokard infarktüsü: Trombokardiyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004.
4. Kayıkcioglu M, Eroglu Z, Kosova B, Olukman M, Karatas A, Can LH, Hasdemir C. Acute myocardial infarction following an arthropod bite: is hereditary thrombophilia a contributing factor? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:581-3. [\[CrossRef\]](#)
5. Kayıkçıoğlu M, Hasdemir C, Eroğlu Z, Kosova B, Can LH, Ildizli M, Yavuzgil O, Payzin S, Turkoglu C. Homozygous factor V Leiden mutation in two siblings presenting with acute myocardial infarction: a rare cause of myocardial infarction in the young. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:281-6.
6. Kayıkçıoğlu M, Yavuzgil O, Eroğlu Z, Onay H, Ergenoğlu M, Can L. Hereditary thrombophilia (factor V R2-mutation) as a contributing factor in premature myocardial infarction associated with pregnancy. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014;14:652-4.
7. Schächinger V, Britten MB, Elsner M, Walter DH, Scharrer I, Zeiher AM. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999;100:1502-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Güven R, Akyol KC, Bayar N, Keşaplı M, Şaşmaz Mİ, Arı A, et al. The association between apelin gene polymorphism and coronary artery disease in young patients with acute obstructive coronary syndrome. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:520-6.
9. Bayar N, Güven R, Erkal Z, Akyol KC, Edebalı Mİ, Küçükseymen S, et al. Assessment of the association between the personality traits of young patients with acute coronary syndrome and the severity of coronary artery disease. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:514-19. [\[CrossRef\]](#)
10. Karaca E, Kayıkçıoğlu M, Onay H, Gündüz C, Ozkınay F. The effect of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on early-onset coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;11:285-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Pañç C, Kocaağa M, Erdoğan O, Sarıkaya R, Umman S. Coronary microvascular dysfunction equivalent to left main coronary artery disease. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:278-280.
12. Kayıkcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J* 2003;24:1999-2005. [\[CrossRef\]](#)
13. Kayıkçıoğlu M, Tokgözoğlu L. The rationale and design of the national familial hypercholesterolemia registries in Turkey: A-HIT1 and A-HIT2 studies. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:261-7. [\[CrossRef\]](#)