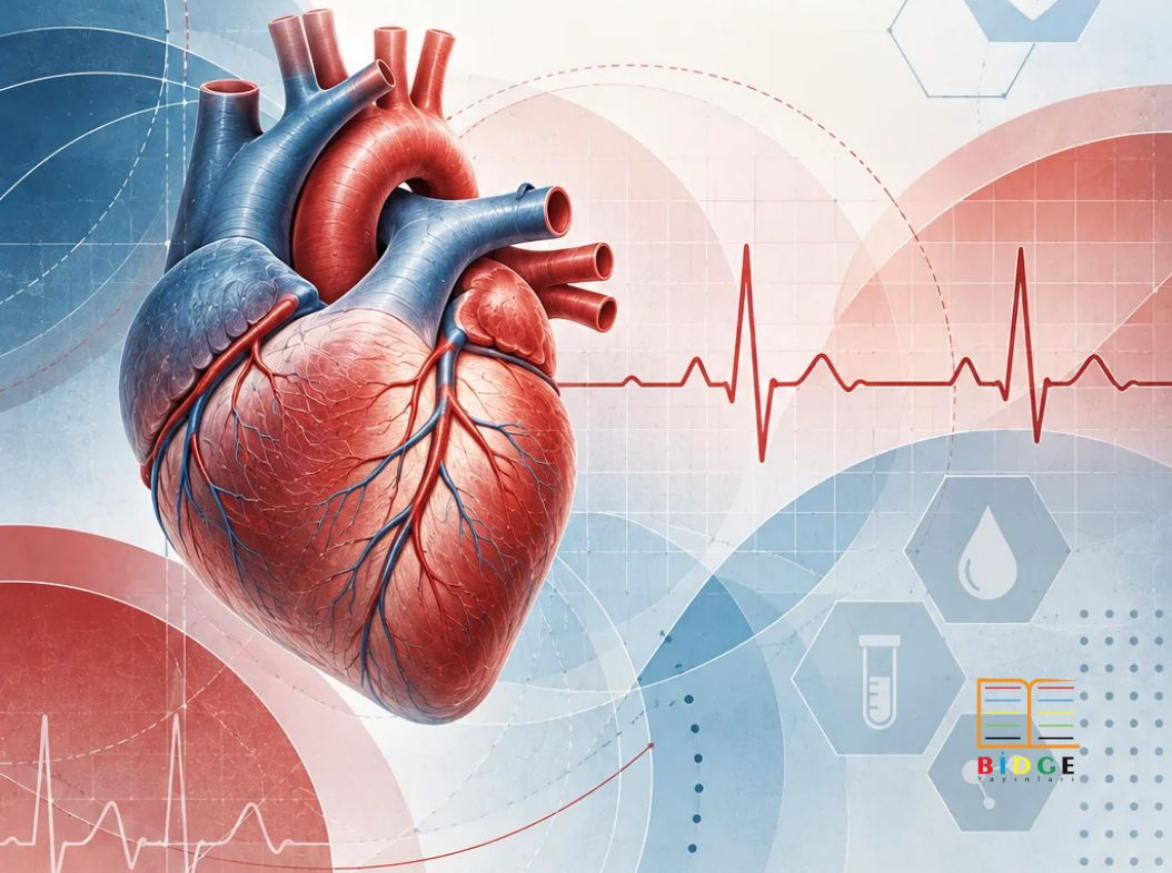
KARDİYOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR:

TANI, BİYOBELİRTEÇLER VE KLİNİK YÖNETİM

EDİTÖR

DOÇ. DR. KAYIHAN KARAMAN



BİDGE Yayınları

BİDGE Yayınları

Kardiyolojide Güncel Yaklaşımlar: Tanı, Biyobelirteçler ve Klinik Yönetim

Editör: DOÇ. DR. KAYIHAN KARAMAN

ISBN: 978-625-5436-08-5

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-10-25
BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

İÇİNDEKİLER

CARDIOVASCULAR BIOMARKERS IN CONTEMPORARY CARDIOLOGY: CLINICAL APPLICATIONS, EMERGING MARKERS, AND FUTURE PERSPECTIVES 1
MUAMMER KARAKAYALI

MİYOKARDİT TANISINDA VE RİSK SINIFLANDIRMASINDA KARDİYAK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME 17
ESRA POYRAZ

ATRİYAL FİBRİLASYONDA GÜNCEL YÖNETİM: AF-CARE YAKLAŞIMI 31
ÜMİT KURTARAN

IMPACT OF CHRONIC GLYCEMIC BURDEN ON CORONARY MICROVASCULAR PERFUSION AFTER PRIMARY PCI IN STEMI PATIENTS 66
MEHMET MUSTAFA YILMAZ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ YOĞUN BAKIMINDA ARTERİYEL KAN GAZI ANALİZİ: FİZYOPATOLOJİK TEMELLER VE KLİNİK YÖNETİM 97
DİNÇER UYSAL, EMRE YAVUZ

BÖLÜM 1

Cardiovascular Biomarkers in Contemporary Cardiology: Clinical Applications, Emerging Markers, and Future Perspectives

Dr. Muammer KARAKAYALI[1]

Abstract

Cardiovascular diseases encompass a broad spectrum of pathological processes that cannot be adequately described by a single biological variable. Myocardial injury, ventricular wall stress, atherogenic lipid exposure, inflammation, thrombosis, oxidative damage, fibrosis, metabolic abnormalities, and renal dysfunction frequently coexist and interact throughout the course of cardiovascular disease. The increasing availability of circulating biomarkers has therefore provided clinicians with an opportunity to characterize these processes beyond conventional clinical examination and imaging.

Some biomarkers, particularly high-sensitivity cardiac troponins and natriuretic peptides, have already become fundamental components of cardiovascular practice. Others, including lipoprotein(a), inflammatory biomarkers, fibrosis-related proteins, oxidative stress markers, and composite hematological indices, are being investigated for their ability to refine diagnosis and prognostic assessment. Importantly, the clinical relevance of a biomarker should not be determined solely by the strength of its statistical association with cardiovascular outcomes. Analytical reliability, biological specificity, incremental predictive value, external validation, and the ability to alter clinical management are equally important.

This chapter reviews the major applications of cardiovascular biomarkers and discusses the transition from conventional single-marker strategies toward integrated biomarker models. Particular attention is given to accessible composite indices, including the systemic immune-inflammation index and hemoglobin-albumin-lymphocyte-platelet score, as well as oxidative stress markers such as malondialdehyde. Finally, the potential contribution of proteomics, metabolomics, artificial intelligence, and multimarker approaches to future cardiovascular risk assessment is considered.

Keywords: cardiovascular biomarkers; cardiac troponin; natriuretic peptides; inflammation; oxidative stress; HALP score; systemic immune-inflammation index; lipoprotein(a); cardiovascular risk; precision medicine.

[1] Doçent Doktor, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

1. Introduction

The biological phenotype of a cardiovascular patient is considerably more complex than can be represented by conventional clinical variables alone. Two individuals with apparently similar coronary anatomy, ventricular function, or clinical presentation may have substantially different inflammatory, thrombotic, metabolic, or myocardial injury profiles. This heterogeneity is one of the major reasons why cardiovascular outcomes may vary considerably despite apparently similar treatment strategies.

Biomarkers provide a means of describing this hidden biological variability.

In contemporary cardiovascular medicine, biomarkers are used for several distinct purposes. They may assist in establishing a diagnosis, identify patients at increased risk of adverse outcomes, monitor disease progression, estimate treatment response, or characterize a specific biological phenotype. However, these applications should not be considered interchangeable. A biomarker that predicts mortality does not necessarily identify patients who will benefit from a particular therapy.

The evolution of cardiovascular biomarkers can be viewed as a progression through several stages. Early clinical practice relied predominantly on relatively nonspecific biochemical measurements. The subsequent introduction of cardiac troponins provided a highly sensitive method of detecting myocardial injury, while natriuretic peptides introduced a biochemical approach to the assessment of cardiac wall stress. More recently, cardiovascular research has expanded toward inflammation, fibrosis, oxidative stress, metabolism, renal injury, and immunological activation.

This expansion has also created a new challenge. The number of potentially relevant biomarkers is increasing much faster than the evidence supporting their routine clinical use. Consequently, the central question is no longer whether a particular biomarker is associated with cardiovascular disease, but whether measuring it provides information that is sufficiently reliable and clinically actionable to justify incorporation into patient care.

---

2. Biological Domains Reflected by Cardiovascular Biomarkers

A useful way to understand cardiovascular biomarkers is to classify them according to the biological process they represent rather than according to the laboratory technique used to measure them.

Table 1. Principal biological domains and representative cardiovascular biomarkers

Biological domain	Representative biomarkers	Potential clinical role
Myocardial injury	hs-cTnI, hs-cTnT	Acute myocardial injury, ACS diagnosis, prognosis

Biological domain	Representative biomarkers	Potential clinical role
Hemodynamic stress	BNP, NT-proBNP	Heart failure diagnosis and prognosis
Atherogenic lipoprotein burden	LDL-C, ApoB, non-HDL-C, Lp(a)	ASCVD risk assessment
Inflammation	hs-CRP, IL-6, SII	Residual inflammatory risk
Oxidative injury	MDA and related markers	Emerging prognostic assessment
Fibrosis/remodeling	sST2, galectin-3	Heart failure phenotyping
Renal/cardiorenal injury	Cystatin C, NGAL, KIM-1	Cardiorenal risk assessment
Hematological/nutritional status	HALP, NLR, PLR	Emerging risk stratification

This classification illustrates an important concept: biomarkers may be complementary because they measure different aspects of the same disease process.

For example, cardiac troponin reflects myocardial injury, whereas NT-proBNP primarily reflects myocardial wall stress. An inflammatory index may provide information about systemic immune activation, while an atherogenic lipid marker reflects the chronic exposure of the arterial wall to circulating lipoproteins. Combining such information may theoretically provide a more complete representation of cardiovascular risk than relying on one biological pathway.

---

3. High-Sensitivity Cardiac Troponin: Detecting Myocardial Injury

Cardiac troponins represent one of the most successful examples of biomarker research becoming an indispensable part of clinical medicine.

Troponin I and troponin T are components of the cardiac contractile apparatus and can be detected in the circulation following myocardial injury. The development of high-sensitivity assays has substantially improved the ability to identify small degrees of myocardial injury and has shortened the diagnostic pathway for patients presenting with suspected acute coronary syndrome (ACS) [1,2].

The Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction emphasizes an important distinction between **myocardial injury** and **myocardial infarction**. An elevated troponin concentration indicates myocardial injury, whereas myocardial infarction requires evidence that the injury occurred in the setting of myocardial ischemia [1].

This distinction has become particularly important with high-sensitivity assays. Increased troponin concentrations may be observed in many conditions other than acute coronary occlusion, including heart failure, tachyarrhythmias, pulmonary embolism, myocarditis, severe hypertension, shock, sepsis, and kidney disease.

Thus, the clinical interpretation of hs-cTn should be based on the combination of:

- the absolute concentration;
- the change over time;
- the clinical presentation;
- electrocardiographic findings;
- imaging findings; and
- the probability of an ischemic mechanism.

The strength of troponin therefore lies not simply in its analytical sensitivity but in the way serial measurements can be incorporated into a clinical diagnostic algorithm.

The 2023 ESC ACS guideline supports the use of high-sensitivity troponin-based rapid diagnostic pathways in patients with suspected ACS [2].

---

4. Natriuretic Peptides and the Hemodynamic Phenotype

If troponin can be regarded as a biomarker of myocardial injury, natriuretic peptides provide a different biological perspective by reflecting myocardial wall stress.

BNP and NT-proBNP are released predominantly in response to increased myocardial wall tension. Their diagnostic value is particularly important in patients presenting with dyspnea, in whom distinguishing cardiac from non-cardiac causes may be challenging.

The 2021 ESC heart failure guideline recommends natriuretic peptide measurement as part of the diagnostic evaluation of suspected heart failure [3]. Low concentrations are particularly useful for making heart failure less likely, while elevated concentrations require interpretation in the context of age, renal function, rhythm, body habitus, and other clinical characteristics.

Atrial fibrillation, increasing age, and renal dysfunction can increase natriuretic peptide concentrations, whereas obesity may lead to unexpectedly low values [3]. Therefore, an elevated concentration should not be interpreted as a diagnosis in isolation.

Natriuretic peptides also have an established prognostic role. Their concentrations provide information regarding future cardiovascular events and mortality in patients with established heart failure [3,4].

Interestingly, the clinical evolution of natriuretic peptides demonstrates a broader principle applicable to many biomarkers: their greatest usefulness is achieved when biochemical information is integrated with clinical assessment rather than interpreted independently.

---

5. Lipid-Related Biomarkers and Residual Atherosclerotic Risk

Lipid biomarkers occupy a special position within cardiovascular medicine because some of them are not simply predictors of disease but reflect causal pathways that can be therapeutically modified.

LDL cholesterol is the most established example. Extensive genetic, epidemiological, and randomized trial evidence supports a causal relationship between exposure to LDL-containing lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease [5].

However, LDL-C does not always accurately represent the total number of circulating atherogenic particles. Apolipoprotein B reflects the number of atherogenic particles and can therefore provide additional information in selected patients, particularly when triglyceride concentrations are elevated or LDL-C and particle burden are discordant [6].

Lipoprotein(a) has emerged as another important biomarker. Its concentration is predominantly genetically determined and is associated with both atherosclerotic cardiovascular disease and calcific aortic valve disease [7]. Unlike many emerging biomarkers, Lp(a) therefore represents a biologically distinct component of cardiovascular risk that is relatively independent of conventional lipid measurements.

The concept of **residual risk** is particularly relevant here. Even after effective LDL-C reduction, some patients continue to experience cardiovascular events. This residual risk may reflect additional pathways, including inflammation, Lp(a), thrombosis, metabolic dysfunction, and other biological processes.

---

6. Inflammation and Cardiovascular Risk

Inflammation is involved in virtually every stage of atherosclerotic disease, from endothelial activation and plaque formation to plaque destabilization and thrombus formation.

High-sensitivity CRP is the most widely established circulating inflammatory marker used in cardiovascular research. Large epidemiological studies have demonstrated associations between increased hs-CRP concentrations and cardiovascular events [8].

IL-6 represents a more upstream component of inflammatory signaling. The biological importance of IL-6 is supported by experimental studies and clinical investigations suggesting that inflammatory signaling may contribute to cardiovascular risk independently of lipid concentrations [9].

The concept of **residual inflammatory risk** became particularly prominent after evidence demonstrated that cardiovascular events can persist in patients whose LDL-C levels have been substantially reduced. This observation has encouraged investigation of therapeutic approaches directed toward inflammatory pathways.

Nevertheless, inflammation biomarkers should be interpreted cautiously. A marker of inflammation does not necessarily identify a specific cardiovascular mechanism, because systemic inflammation may accompany infection, malignancy, autoimmune disease, tissue injury, and numerous other conditions.

Therefore, an inflammatory biomarker should be regarded as one component of a broader biological profile.

---

7. Oxidative Stress: An Additional Layer of Cardiovascular Biology

Oxidative stress represents another important mechanism in cardiovascular disease. Reactive oxygen species may contribute to endothelial dysfunction, lipid oxidation, vascular inflammation, myocardial injury, and adverse remodeling.

Malondialdehyde (MDA), a product of lipid peroxidation, has been investigated as a circulating indicator of oxidative damage. Its potential importance in acute cardiovascular disease has attracted increasing attention.

In a study by Karakayali et al., admission serum MDA concentrations were investigated in patients with ACS in relation to in-hospital mortality [10]. Such findings support the concept that oxidative stress may provide biological information that is not completely captured by conventional cardiac biomarkers.

However, oxidative stress biomarkers face several challenges before widespread clinical implementation. Different analytical techniques may produce different measurements, biological variability can be considerable, and standardized clinical thresholds have not been universally established.

Thus, MDA and related markers should currently be considered primarily as **emerging biomarkers with biological and prognostic interest**, rather than replacements for established clinical markers.

---

8. The Emergence of Composite Biomarkers

A particularly interesting development in cardiovascular biomarker research is the increasing use of composite indices calculated from routine blood tests.

These indices have an obvious practical advantage. They do not require expensive molecular assays and can potentially be calculated from standard laboratory results already obtained during routine clinical care.

Rather than attempting to describe a single biological process, composite indices combine several parameters that represent different components of systemic disease.

---

9. Systemic Immune-Inflammation Index

The systemic immune-inflammation index (SII) is calculated using three routinely measured hematological variables:

SII = platelet count × neutrophil count / lymphocyte count

The rationale behind this equation is relatively intuitive. Neutrophils represent an important component of the innate inflammatory response, lymphocytes provide information related to adaptive immunity, and platelets participate in both thrombosis and inflammatory signaling.

Consequently, SII may provide an integrated estimate of the balance between inflammatory activation and immune status.

Karakayali et al. investigated the relationship between SII and ischemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA) [11]. This work is particularly relevant because INOCA represents a heterogeneous clinical entity in which conventional angiography may not fully explain the patient's ischemic symptoms.

The potential advantage of SII is its accessibility. Nevertheless, the index is not cardiovascular-specific. Infection, systemic inflammation, malignancy, stress, medication exposure, and other conditions can alter its components.

Therefore, the value of SII is more likely to lie in **risk refinement** than in diagnosis by itself.

---

10. HALP Score: Integrating Inflammation, Nutrition, and Hematological Status

The HALP score represents another example of a composite biomarker derived from routinely available laboratory measurements.

It incorporates hemoglobin, albumin, lymphocyte count, and platelet count:

HALP = hemoglobin × albumin × lymphocyte count / platelet count

The conceptual advantage of HALP is that it simultaneously incorporates information related to anemia, nutritional status, immune response, and platelet-associated inflammation.

Karakayali et al. investigated the prognostic significance of HALP in patients with STEMI undergoing primary PCI and reported an association between HALP and in-hospital mortality [12]. Subsequent work also explored the prognostic relevance of HALP in patients with NSTEMI [13].

These observations are potentially important because they demonstrate how inexpensive routine laboratory parameters may collectively reflect several dimensions of cardiovascular vulnerability.

Nevertheless, HALP should not be interpreted as a direct measurement of a single pathological pathway. Its components are affected by numerous non-cardiac conditions. This

means that future studies should focus particularly on external validation, reproducibility, threshold determination, and incremental value beyond established clinical risk models.

---

11. Biomarkers of Fibrosis and Myocardial Remodeling

Heart failure is characterized not only by myocardial stretch but also by structural remodeling and fibrosis.

Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) is associated with myocardial stress and fibrotic signaling and has been investigated extensively as a prognostic biomarker in heart failure. Galectin-3 has also been linked to fibrotic remodeling and adverse cardiovascular outcomes [14,15].

These biomarkers provide information that differs conceptually from natriuretic peptides. While BNP and NT-proBNP mainly reflect hemodynamic stress, fibrosis-related biomarkers may capture structural remodeling.

This distinction illustrates the potential benefit of combining biomarkers representing different biological domains.

For example:

NT-proBNP → hemodynamic stress

hs-cTn → myocardial injury

sST2 → remodeling/fibrosis

Such a strategy may theoretically provide a more comprehensive characterization of a patient with heart failure than any single marker.

Yet, the clinical utility of biomarker combinations should be established prospectively rather than assumed from associations between individual markers and outcomes.

---

12. Cardiorenal Biomarkers

The cardiovascular and renal systems are closely interconnected. Kidney dysfunction is associated with increased cardiovascular risk, while acute and chronic cardiac disease can cause deterioration in renal function.

Serum creatinine and estimated glomerular filtration rate remain the principal clinical measures of renal function. Cystatin C may provide complementary information because it is less dependent on muscle mass than creatinine.

Other biomarkers, including neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1), have been investigated as indicators of renal tubular injury.

These biomarkers may be particularly relevant in clinical situations in which the distinction between functional deterioration and structural kidney injury is important, such as acute heart failure, ACS, and patients undergoing invasive cardiovascular procedures.

The major challenge remains translating the additional biological information provided by these markers into management strategies that improve patient outcomes.

---

13. Why One Biomarker Is Rarely Enough

The cardiovascular system can be affected simultaneously by several pathological processes. A patient presenting with ACS may have:

- acute myocardial injury;
- systemic inflammation;
- platelet activation;
- endothelial dysfunction;
- oxidative stress;
- renal impairment;
- metabolic abnormalities; and
- hemodynamic stress.

It is therefore biologically unlikely that a single circulating molecule will capture the entire cardiovascular phenotype.

This provides the rationale for **multimarker approaches**.

Figure 1. A conceptual multimarker model in cardiovascular disease

Atherosclerotic burden
LDL-C / ApoB / Lp(a)

↓

Plaque inflammation
hs-CRP / IL-6 / SII

↓

Thrombosis and myocardial injury
Platelets / hs-cTn

↓

Hemodynamic response
BNP / NT-proBNP

↓

Oxidative injury
MDA

↓

Fibrosis and remodeling
sST2 / Galectin-3

↓

Cardiorenal interaction
Cystatin C / NGAL / KIM-1

↓

Integrated cardiovascular phenotype

The objective of such a model is not simply to accumulate as many biomarkers as possible. Rather, the aim should be to select a small number of complementary variables that provide independent and clinically meaningful information.

---

14. Statistical Significance Is Not the Same as Clinical Utility

One of the most important issues in biomarker research is the distinction between **association** and **clinical usefulness**.

A biomarker may demonstrate a highly significant association with mortality in a multivariable regression model. This does not necessarily mean that measuring the biomarker improves patient management.

Several additional questions must be answered.

Analytical validity

Can the biomarker be measured accurately and reproducibly?

Biological validity

Does the biomarker reliably represent the biological process of interest?

Incremental predictive value

Does it improve prediction beyond established clinical variables?

External validity

Does the association remain present in independent patient populations?

Clinical utility

Does knowledge of the biomarker result alter a clinical decision?

Therapeutic relevance

Is there an intervention that can be selected, intensified, or withheld based on the biomarker?

This final distinction is particularly important. A prognostic biomarker identifies risk, whereas a predictive biomarker can potentially identify differential treatment benefit.

Consequently, an excellent prognostic marker does not automatically become a useful treatment-selection tool.

---

15. The Future: From Biomarkers to Biological Phenotyping

The next phase of cardiovascular biomarker research is likely to involve a shift from individual measurements toward **biological phenotyping**.

Instead of asking whether a patient has an elevated inflammatory marker, clinicians may eventually be able to characterize a broader phenotype incorporating inflammatory, metabolic, thrombotic, fibrotic, and myocardial injury pathways.

This approach could integrate:

- clinical characteristics;
- electrocardiographic data;
- echocardiographic parameters;
- coronary anatomy;
- circulating biomarkers;
- imaging-derived tissue characteristics;
- genomic information; and
- longitudinal clinical data.

Artificial intelligence and machine-learning methods may facilitate this integration. Large datasets can be used to identify combinations of variables associated with clinically distinct phenotypes.

However, computational complexity should not be confused with clinical value. Models containing dozens or hundreds of variables may demonstrate excellent performance in a development dataset but perform poorly when applied to a different population.

External validation, calibration, interpretability, and prospective evaluation will therefore remain essential.

---

16. The Role of Omics Technologies

Proteomics, metabolomics, transcriptomics, and other omics-based approaches have substantially expanded the potential biomarker landscape.

Proteomics can identify circulating proteins associated with myocardial injury, inflammation, fibrosis, and vascular disease. Metabolomics may provide information about altered metabolic pathways that precede clinically apparent disease. Genomic approaches may identify individuals with genetically determined susceptibility to particular cardiovascular pathways.

Lp(a) provides a useful example of how genetically influenced biomarkers can eventually become clinically relevant. The continued development of molecular therapies directed toward Lp(a) further illustrates the possibility of moving from biomarker identification to mechanism-specific intervention.

Nevertheless, omics research generates extremely large numbers of candidate signals. Replication and independent validation are therefore particularly important.

The future challenge is not likely to be finding more biomarkers. Rather, it will be determining **which biomarkers provide information that is both reliable and actionable**.

---

17. A Practical Framework for Clinical Interpretation

A clinician confronted with a cardiovascular biomarker result can consider five basic questions.

Question 1: What biological process does it represent?

Is the marker reflecting injury, stress, inflammation, thrombosis, fibrosis, renal dysfunction, or metabolic disease?

Question 2: What is its intended clinical purpose?

Is it diagnostic, prognostic, predictive, or intended for treatment monitoring?

Question 3: What can falsely alter its concentration?

Renal disease, infection, obesity, age, atrial fibrillation, anemia, medications, and systemic illness may influence many cardiovascular biomarkers.

Question 4: Does it add information to what is already known?

A marker that duplicates information already provided by established clinical variables may have limited incremental value.

Question 5: Will the result change management?

This is perhaps the most clinically relevant question.

A biomarker should ultimately earn its place in routine practice by improving the decision-making process rather than merely increasing the amount of available information.

---

18. From Research Biomarker to Clinical Biomarker

The development pathway of a successful biomarker can be summarized as follows:

Discovery

↓

Identification of a biological signal

↓

Analytical validation

↓

Reliable and reproducible measurement

↓

Clinical association

↓

Association with a clinically relevant phenotype or outcome

↓

External validation

↓

Confirmation in independent populations

↓

Incremental value

↓

Demonstration that the marker adds information beyond established variables

↓

Clinical utility

↓

Evidence that the information changes clinical decisions

↓

Outcome improvement

↓

Demonstration that biomarker-guided management improves meaningful patient outcomes

This framework is particularly relevant to emerging biomarkers such as SII, HALP, MDA, and other composite or inflammatory indices.

---

19. Conclusions

Biomarkers have become fundamental components of cardiovascular medicine, but their roles are heterogeneous. Cardiac troponins and natriuretic peptides have established positions in diagnosis and risk assessment, whereas lipid-related markers, inflammatory biomarkers, fibrosis markers, oxidative stress indicators, and composite hematological indices continue to expand the biological information available to clinicians.

The increasing interest in readily available composite indices such as SII and HALP is particularly relevant because these measurements can potentially be implemented without sophisticated laboratory infrastructure. Similarly, research into oxidative stress biomarkers such as MDA may provide additional information regarding biological heterogeneity in acute cardiovascular disease.

However, the future of cardiovascular biomarkers should not be defined by the number of new markers discovered. The more important objective is to determine which markers provide reproducible, incremental, and clinically actionable information.

A modern cardiovascular biomarker strategy should therefore move from the concept of a **single prognostic marker** toward an **integrated biological profile**. Combining complementary biomarkers with clinical variables, electrocardiography, imaging, and computational methods may ultimately facilitate more precise characterization of cardiovascular disease.

The most meaningful question for future biomarker research is consequently not simply whether a marker predicts an outcome, but whether incorporating that marker into clinical decision-making ultimately helps clinicians provide better care.

References

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138:e618-e651.
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44:3720-3826.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2022;145:e895-e1032.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-2472.
6. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiol*. 2019;4:1287-1295.
7. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:692-711.
8. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-369.
9. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118:145-156.
10. Karakayali M, Ogun M, Artac I, et al. Serum malondialdehyde levels at admission as a predictor of inhospital mortality in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis*. 2025;36:211-217.
11. Karakayali M, Altunova M, Yakisan T, et al. The relationship between the systemic immune-inflammation index and ischemia with non-obstructive coronary arteries in patients undergoing coronary angiography. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121:e20230540.
12. Karakayali M, Omar T, Artac I, et al. The prognostic value of HALP score in predicting in-hospital mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2023;34:483-488.
13. Karakayali M, et al. Prognostic value of HALP score in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomarkers in Medicine*. 2025.
14. Januzzi JL Jr, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015;115:26B-31B.

15. de Boer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure: a scientific roadmap by the ESC. *Cardiovasc Res*. 2019;115:850-861.
16. Ridker PM. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.
17. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2021;592:524-533.
18. Libby P, Everett BM. Novel anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2293-2306.
19. Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, et al. Revisiting the role of biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:100-112.
20. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2148-2159.

Miyokardit Tanısında ve Risk Sınıflandırmasında Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme
BÖLÜM 2

Esra POYRAZ

Doçent Doktor, Dr Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ORCID iD: 0000-0003-0010-6545

Giriş

1. Miyokarditte Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemenin Temel Prensipleri

2. Lake Louise Kriterleri

3. Parametrik Haritalama Teknikleri

4. Geç Gadolinyum Tutulumu ve Prognostik Önemi

5. Gelecek Perspektifleri

6. Sonuç

Miyokardit, miyokardın inflamatuvar hastalığı olup enfeksiyöz ajanlar, otoimmün hastalıklar, toksik maruziyetler ve çeşitli sistemik hastalıklar sonucunda gelişebilmektedir. Klinik spektrumu oldukça geniş olup asemptomatik olgulardan akut göğüs ağrısı, kalp yetersizliği, yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüme kadar değişebilmektedir. Bu heterojen klinik

prezentasyon nedeniyle miyokardit tanısı günümüzde halen önemli bir klinik zorluk oluşturmaktadır.

Endomiyokardiyal biyopsi miyokardit tanısında referans standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte, invaziv yapısı, işlemle ilişkili komplikasyon riski ve örnekleme hataları nedeniyle rutin klinik uygulamada sınırlı kullanım alanına sahiptir. Bu nedenle son yıllarda noninvaziv görüntüleme yöntemleri miyokardit tanısında giderek daha fazla önem kazanmıştır.

1. Miyokarditte Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemenin Temel Prensipleri

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR), miyokard dokusunun yapısal ve fonksiyonel özelliklerini ayrıntılı olarak değerlendirebilen noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Miyokardit tanısında KMR'nin temel üstünlüğü, inflamasyona bağlı gelişen miyokardiyal ödem, hiperemi, nekroz ve fibrozisi doku düzeyinde gösterebilmesidir. Bu özelliği sayesinde KMR, yalnızca ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesini değil, aynı zamanda miyokardiyal hasarın karakterizasyonunu da mümkün kılar.

Miyokarditte inflamatuvar süreç sonucunda miyokard dokusunda hücresel hasar ve interstisyel sıvı artışı meydana gelir. Bu değişiklikler KMR incelemesinde farklı görüntüleme sekansları aracılığıyla tespit edilebilmektedir. Özellikle T2 ağırlıklı görüntüleme ve T2 haritalama teknikleri miyokardiyal ödemin gösterilmesinde önemli rol oynarken, T1 haritalama ve ekstraselüler

hacim (ECV) ölçümleri inflamasyona bağlı doku değişikliklerinin değerlendirilmesine katkı sağlar.

Kontrast madde uygulamasını takiben elde edilen geç gadolinyum tutulumu (late gadolinium enhancement, LGE) görüntüleri ise nekroz ve fibrozis alanlarının belirlenmesinde kullanılır. Miyokarditte LGE genellikle koroner arter dağılımı ile uyumlu olmayan subepikardiyal veya midmural yerleşim gösterir. Bu özellik, miyokarditin iskemik miyokard hasarından ayırt edilmesinde önemli tanısal değer taşımaktadır.

KMR ayrıca sol ve sağ ventrikül hacimlerinin, ejeksiyon fraksiyonunun ve bölgesel duvar hareketlerinin yüksek doğrulukla değerlendirilmesine olanak sağlar. Böylece hastalığın kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkileri de ayrıntılı olarak ortaya konulabilir. Günümüzde doku karakterizasyonu, fonksiyonel değerlendirme ve prognostik bilgi sağlayabilmesi nedeniyle KMR, miyokardit şüphesi bulunan hastalarda en önemli noninvaziv görüntüleme yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

2. Lake Louise Kriterleri

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR), miyokardit tanısında en değerli noninvaziv yöntemlerden biri olmakla birlikte, elde edilen bulguların standart bir şekilde yorumlanabilmesi amacıyla 2009 yılında Lake Louise Kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler, miyokardiyal inflamasyonun temel bileşenleri olan ödem, hiperemi ve nekroz/fibrozisin KMR ile gösterilmesine dayanmaktadır.

2009 Lake Louise Kriterleri

Orijinal Lake Louise kriterleri üç temel görüntüleme bulgusunu içermektedir:

1. Miyokardiyal ödem varlığı: T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal yoğunluğunda artış saptanması.

2. Hiperemi ve kapiller kaçak: Erken gadolinyum tutulumu görüntülerinde miyokardiyal kontrastlanmanın artması.

3. Nekroz veya fibrozis: Geç gadolinyum tutulumu (LGE) görüntülerinde noniskemik dağılım gösteren tutulum alanlarının izlenmesi.

Bu üç kriterden en az ikisinin pozitif olması aktif miyokardit tanısını desteklemektedir. Ancak zamanla özellikle T2 ağırlıklı görüntüleme ve erken gadolinyum tutulumu yöntemlerinin teknik sınırlılıkları olduğu ve tanısal performanslarının değişkenlik gösterebildiği anlaşılmıştır.

2018 Revize Lake Louise Kriterleri

Parametrik haritalama tekniklerinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte Lake Louise kriterleri 2018 yılında güncellenmiştir. Revize kriterler, inflamasyonun iki temel bileşeninin gösterilmesine dayanmaktadır:

T2 Bazlı Kriterler (Miyokardiyal Ödem)

Miyokardiyal ödemin gösterilmesi amacıyla aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı aranır:

T2 haritalamada artmış T2 değerleri

T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal yoğunluğunda artış

Bu bulgular aktif inflamasyon ve doku ödemini göstermektedir.

T1 Bazlı Kriterler (Miyokardiyal Hasar)

Miyokardiyal hasar veya fibrozisi gösteren bulgular şunlardır:

Native T1 değerlerinde artış

Ekstraselüler hacim (ECV) artışı

Geç gadolinyum tutulumu (LGE) varlığı

Bu parametreler inflamasyona bağlı hücresel hasar, nekroz ve fibrozis alanlarını ortaya koymaktadır.

Revize Lake Louise kriterlerine göre en az bir T2 bazlı kriter ile birlikte en az bir T1 bazlı kriterin pozitif olması aktif miyokardit tanısını güçlü şekilde desteklemektedir. Klinik bulguların da uyumlu olduğu durumlarda tanısal doğruluk oldukça yüksektir.

Günümüzde 2018 revize Lake Louise kriterleri, miyokardit şüphesi bulunan hastaların değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan KMR tabanlı tanısal yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Özellikle T1 ve T2 haritalama tekniklerinin eklenmesi sayesinde miyokardiyal inflamasyonun daha duyarlı ve objektif şekilde gösterilmesi mümkün olmuş, böylece KMR'nin tanısal performansı belirgin olarak artmıştır.

3. Parametrik Haritalama Teknikleri

Geleneksel kardiyak manyetik rezonans (KMR) yöntemleri miyokardiyal inflamasyonun değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlamakla birlikte, görsel değerlendirmeye bağımlı olmaları ve bazı durumlarda normal miyokard dokusu ile karşılaştırma gerektirmeleri nedeniyle çeşitli sınırlılıklara sahiptir. Son yıllarda geliştirilen parametrik haritalama teknikleri, miyokard dokusunun nicel olarak değerlendirilmesine olanak sağlayarak miyokardit tanısında önemli bir ilerleme sağlamıştır.

Native T1 Haritalama

Native T1 haritalama, kontrast madde uygulanmaksızın miyokard dokusunun T1 relaksasyon zamanını ölçen bir tekniktir. Miyokarditte inflamasyon, hücresel hasar ve interstisyel sıvı artışına bağlı olarak T1 değerlerinde yükselme meydana gelir. Bu nedenle native T1 haritalama aktif inflamasyonun saptanmasında duyarlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Native T1 değerlerinin artmış olması, özellikle akut miyokarditte miyokardiyal hasarın gösterilmesine katkı sağlar. Ayrıca kontrast madde kullanımının uygun olmadığı hastalarda da değerli bilgiler sunabilmektedir.

T2 Haritalama

T2 haritalama, miyokardiyal su içeriğinin nicel olarak değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir. Miyokarditte inflamasyon sonucunda gelişen ödem nedeniyle T2 değerlerinde artış görülür. Bu nedenle T2 haritalama, aktif inflamasyonun ve miyokardiyal ödemin değerlendirilmesinde en önemli araçlardan biri olarak kabul edilmektedir.

Geleneksel T2 ağırlıklı görüntülemeye kıyasla daha objektif sonuçlar vermesi ve gözlemciler arası değişkenliği azaltması önemli avantajları arasındadır.

Ekstraselüler Hacim (ECV)

Ekstraselüler hacim fraksiyonu (ECV), kontrast madde uygulaması sonrasında elde edilen T1 ölçümleri kullanılarak hesaplanmaktadır. ECV, miyokarddaki interstisyel alanın genişliğini yansıtır ve inflamasyon, ödem veya fibrozis gibi patolojik süreçlerde artış gösterebilir.

Miyokarditte ECV artışı, inflamatuvar sürecin yaygınlığı hakkında bilgi sağlayabilir ve bazı çalışmalarda klinik sonuçlarla

ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte ECV değerlendirmesi tek başına değil, diğer KMR bulguları ile birlikte yorumlanmalıdır. Miyokarditte KMR beliteçlerinin tanısal ve prognostik değeri Tablo 1. de gösterilmiştir.

Tablo 1. Miyokarditte Kardiyak MR Bulgularının Tanısal ve Prognostik Değeri

Bulgular	Tanısal Değer	Prognostik Değer
T2 artışı	+++	+
Native T1 artışı	+++	++
ECV artışı	++	++
C varlığı	++	+++

ECV: Ekstraselüler hacim fraksiyonu, LGE: Geç gadolinyum tutulumu

4. Geç Gadolinyum Tutulumu ve Prognostik Önemi

Geç gadolinyum tutulumu (late gadolinium enhancement, LGE), kardiyak manyetik rezonans görüntülemede miyokardiyal nekroz ve fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılan temel yöntemlerden biridir. Gadolinyum bazlı kontrast maddeler normal miyokard hücrelerinin içine giremezken, hücre membran bütünlüğünün bozulduğu veya ekstraselüler alanın genişlediği bölgelerde birikim göstermektedir. Bu nedenle inflamasyon, nekroz veya fibrozis içeren alanlar kontrast uygulamasından birkaç dakika sonra elde edilen görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu şeklinde izlenmektedir.

Miyokarditte LGE genellikle koroner arter sulama alanlarıyla uyumlu olmayan bir dağılım göstermektedir. En sık gözlenen paternler subepikardiyal ve midmural tutulum olup,

özellikle sol ventrikülün inferolateral duvarında yerleşim sık görülmektedir. Bu özellik, miyokarditin iskemik miyokard hasarından ayırt edilmesinde önemli tanısal değer taşımaktadır. Buna karşılık miyokard enfarktüsünde LGE çoğunlukla subendokardiyal veya transmural yerleşim göstermekte ve koroner arter dağılımı ile uyumlu seyretmektedir.

LGE'nin varlığı yalnızca tanısal bilgi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda hastalığın prognozu hakkında da önemli veriler sunar. Çeşitli çalışmalarda LGE saptanan miyokardit hastalarında majör kardiyovasküler olaylar, ventriküler aritmiler, kalp yetersizliği gelişimi ve mortalite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Özellikle persistan LGE varlığı, inflamasyonun gerilemesinden sonra dahi miyokardda kalıcı hasar ve fibrozisin göstergesi olarak kabul edilmektedir.

LGE'nin lokalizasyonu ve yaygınlığı da prognostik açıdan önem taşımaktadır. Septal yerleşimli veya geniş fibrotik alanları içeren LGE paternlerinin daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olsa bile LGE varlığı uzun dönem takipte advers kardiyovasküler olay riskinin artmış olabileceğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak, geç gadolinyum tutulumu miyokardit tanısında temel görüntüleme belirteçlerinden biri olup, aynı zamanda risk sınıflandırması ve uzun dönem prognozun değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. Bu nedenle LGE bulgularının varlığı, lokalizasyonu ve yaygınlığı kardiyak manyetik rezonans incelemesinin ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

5. Gelecek Perspektifleri

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme teknolojisindeki hızlı gelişmeler, miyokardit tanısının geleceğinde daha hassas ve kişiselleştirilmiş değerlendirmelerin mümkün olacağını göstermektedir. Özellikle görüntü kalitesindeki iyileşmeler ve yeni sekansların geliştirilmesi sayesinde miyokardiyal inflamasyonun daha erken ve daha doğru şekilde saptanabilmesi hedeflenmektedir.

Parametrik haritalama tekniklerinin standartizasyonu gelecekteki en önemli gelişim alanlarından biridir. Günümüzde T1, T2 ve ekstraselüler hacim (ECV) ölçümleri farklı merkezler ve cihazlar arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Uluslararası standardizasyon çalışmalarının tamamlanmasıyla birlikte bu parametrelerin klinik kullanımının daha yaygın ve güvenilir hale gelmesi beklenmektedir.

Yapay zekâ ve makine öğrenmesi uygulamaları da kardiyak görüntüleme alanında giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Otomatik görüntü analizi, doku karakterizasyonu ve risk tahmini gibi alanlarda geliştirilen algoritmaların, gelecekte miyokardit tanısının doğruluğunu artırması ve klinik karar verme süreçlerini desteklemesi beklenmektedir.

Bunun yanı sıra multiparametrik görüntüleme yaklaşımları sayesinde fonksiyonel değerlendirme, doku karakterizasyonu ve prognostik bilgilerin tek bir inceleme içerisinde daha kapsamlı şekilde elde edilmesi mümkün olabilecektir. Kardiyak manyetik rezonans bulgularının biyobelirteçler, genetik veriler ve klinik risk modelleri ile entegrasyonu, miyokardit hastalarında daha etkili risk

sınıflandırması ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak, teknolojik gelişmeler ve yeni analiz yöntemleri kardiyak manyetik rezonansın miyokardit tanısı ve risk değerlendirmesindeki rolünü daha da güçlendirecek görünmektedir.

6. Sonuç

Miyokardit, geniş klinik spektrumu ve tanısal zorlukları nedeniyle günümüzde önemini koruyan inflamatuvar bir miyokard hastalığıdır. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, miyokardiyal ödem, inflamasyon, nekroz ve fibrozisin noninvaziv olarak değerlendirilmesine olanak sağlayarak miyokardit tanısında merkezi bir konuma ulaşmıştır. Özellikle 2018 revize Lake Louise kriterleri ile birlikte tanısal doğruluk belirgin şekilde artmış, T1 ve T2 haritalama teknikleri miyokardiyal inflamasyonun daha hassas değerlendirilmesine katkı sağlamıştır. Bunun yanı sıra geç gadolinyum tutulumu bulguları yalnızca tanısal değil, aynı zamanda prognostik açıdan da değerli bilgiler sunmaktadır. Günümüzde kardiyak manyetik rezonans, miyokardit şüphesi bulunan hastaların değerlendirilmesinde temel görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmekte olup, gelecekte teknolojik gelişmeler ve yapay zekâ destekli uygulamalarla klinik kullanım alanının daha da genişlemesi beklenmektedir.

Temel Kaynaklar

Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I,

Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53:1475-1487

Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/eht210. Epub 2013 Jul 3.

Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. J Am Coll Cardiol. 2018 Dec 18;72(24):3158-3176. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.

Luetkens JA, Faron A, Isaak A, Dabir D, Kuetting D, Feisst A, Schmeel FC, Sprinkart AM, Thomas D. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort Radiol Cardiothorac Imaging. 2019 Jul 25;1(3):e190010. doi: 10.1148/ryct.2019190010.

Gutberlet M, Lücke C. Original versus 2018 Lake Louise Criteria for Acute Myocarditis Diagnosis: Old versus New. Radiol Cardiothorac Imaging. 2019 Aug 29;1(3):e190150. doi: 10.1148/ryct.2019190150.

Lewis AJM, Burrage MK, Ferreira VM. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging for Inflammatory Heart Diseases. Cardiovasc Diagn Ther. 2020 Jun;10(3):598-609. doi: 10.21037/cdt.2019.12.09.

Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical Recommendations for Cardiovascular Magnetic Resonance Mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson. 2017 Oct 9;19(1):75. doi: 10.1186/s12968-017-0389-8.

Puntmann VO, Zeiher AM, Nagel E. T1 and T2 Mapping in Myocarditis**:** seeing beyond the horizon of Lake Louise criteria and histopathology. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018 May;16(5):319-330. doi: 10.1080/14779072.2018.

Luetkens JA, Homsi R, Dabir D, Kuetting DL, Marx C, Doerner J, Schlesinger-Irsch U, Andrié R, Sprinkart AM, Schmeel FC, Stehning C, Fimmers R, Gieseke J, Naehle CP, Schild HH, Thomas DK. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis. J Am Heart Assoc. 2016 Jul 19;5(7):e003603. doi: 10.1161/JAHA.116.003603.

Yang F, Wang J, Li W, Xu Y, Wan K, Zeng R, Chen Y. The Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement in Myocarditis and Clinically Suspected Myocarditis: Systematic Review and Meta-analysis. Eur Radiol. 2020 May;30(5):2616-2626. doi: 10.1007/s00330-019-06643-5.

Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, Cuddy S, Aghayev A, Steigner M, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017 Oct 17;70(16):1964-1976. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.050.

Aquaro GD, De Gori C, Faggioni L, Parisella ML, Cioni D, Lencioni R, Neri E.Diagnostic and prognostic role of late gadolinium enhancement in cardiomyopathies. Eur Heart J Suppl. 2023 Apr 26;25(Suppl C):C130-C136. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad015.

Eichhorn C, Greulich S, Bucciarelli-Ducci C, Sznitman R, Kwong RY, Gräni C. Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance Approach in Diagnosing, Monitoring, and Prognostication of Myocarditis. JACC Cardiovasc Imaging. 2022 Jul;15(7):1325-1338. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.11.017.

Eichhorn C, Greulich S, Bucciarelli-Ducci C, Sznitman R, Kwong RY, Gräni C. Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance Approach in Diagnosing, Monitoring, and Prognostication of Myocarditis. JACC Cardiovasc Imaging. 2022 Jul;15(7):1325-1338. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.11.017.

Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschöpe C, Cooper LT Jr, Camici PG. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy**:** An Expert Consensus Document. Circ Heart Fail. 2020 Nov;13(11):e007405. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.

Maniya MT, Siddiqi AK, Khan M, Farid AAM, Mustafa Ali K, Naeem M, De Cecco CN. 26-A-19797-ACC Beyond the Lake Louise criteria: Comparative diagnostic accuracy and optimal cutoffs of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis. JACC Vol. 87, Issue 1 3 , Supplement,2026

Recent JACC Study Beyond the Lake Louise Criteria: Comparative Diagnostic Accuracy and Optimal Cutoffs of Cardiac Magnetic Resonance in Acute Myocarditis. JACC. 2026.

BÖLÜM 3

ATRİYAL FİBRİLASYONDA GÜNCEL YÖNETİM: AF-CARE YAKLAŞIMI

Ümit KURTARAN[1]

Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF), dünyada en sık görülen sürekli kardiyak aritmidir ve iskemik inme, kalp yetmezliği, bilişsel gerileme ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskindeki artışla yakından ilişkilidir (Elliott, Middeldorp, et al., 2023; Kornej et al., 2020). Tedavi edilmeyen AF'de iskemik inme riski yaklaşık beş kat artmakta, inmelerin yaklaşık beşte biri AF ile ilişkilendirilmektedir (Rienstra et al., 2024). Toplumun yaşlanması, eşlik eden hastalıkların artması ve tanı olanaklarının genişlemesiyle birlikte AF, kardiyoloji pratiğinin olduğu kadar birinci basamaktan acil servise, nörolojiden kalp cerrahisine kadar pek çok alanın ortak sorunu hâline gelmiştir.

Son on yılda AF yönetiminde önemli bir paradigma değişikliği yaşanmıştır. Doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK) inme önlemede standart tedavi olmuş, erken ritim kontrolünün ve kateter ablasyonunun yalnızca semptomları değil

[1] Uzm. Dr. Ümit KURTARAN, Nizip Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Gaziantep, ORCID: 0009-0006-8906-6672

seçilmiş hastalarda prognozu da iyileştirebileceği gösterilmiş, risk faktörü ve eşlik eden hastalık yönetimi tedavinin merkezine yerleşmiştir (Kirchhof et al., 2020; Marrouche et al., 2018; Pathak et al., 2015). Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Kardiyo-Torasik Cerrahi Derneği (EACTS) tarafından 2024 yılında yayımlanan kılavuz, bu birikimi AF-CARE adı verilen bütüncül bir çerçevede bir araya getirmiştir (Van Gelder et al., 2024). Amerikan kılavuzu da benzer biçimde AF'yi risk evresinden kalıcı AF'ye uzanan ilerleyici bir hastalık olarak ele almaktadır (Joglar et al., 2024).

Bu bölümde AF'nin tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi Türkiye verileriyle birlikte özetlenmekte; ardından güncel kılavuzların önerdiği AF-CARE yaklaşımı, dayandığı temel randomize çalışmalarla birlikte klinik uygulamaya yönelik olarak ele alınmaktadır.

Tanım ve Sınıflama

AF, atriyumlarda koordinasyonsuz elektriksel aktivite ve buna bağlı etkisiz atriyal kasılma ile karakterize bir supraventriküler taşiaritmidir. Elektrokardiyografide (EKG) belirgin P dalgalarının yokluğu ve düzensiz RR aralıkları tipik bulgulardır. Tanı için 12 derivasyonlu EKG ya da tek veya çok derivasyonlu bir EKG cihazıyla en az 30 saniye süren kaydın hekim tarafından değerlendirilmesi gerekir. Akıllı saat gibi fotopletismografi temelli cihazlar düzensiz ritim konusunda uyarı verebilir; ancak tek başına tanı koydurmaz, EKG ile doğrulama zorunludur (Perez et al., 2019; Van Gelder et al., 2024).

ESC 2024 kılavuzu, hasta yolaklarını AF'nin zamansal örüntüsüne göre düzenlemektedir (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024):

- İlk kez tanı konan AF: Süresi ve örüntüsü ne olursa olsun daha önce belgelenmemiş AF.

- Paroksismal AF: Yedi gün içinde kendiliğinden ya da bir müdahaleyle sonlanan AF.
- Persistan AF: Yedi günden uzun süren, kendiliğinden sonlanmayan AF.
- Kalıcı (permanent) AF: Hasta ve hekimin ortak kararıyla ritim kontrolü girişimlerinin o aşamada hedeflenmediği AF.

Amerikan kılavuzu ise AF'yi ilerleyici bir süreç olarak dört evrede tanımlamaktadır: risk altındaki bireyler (evre 1), yapısal ya da elektriksel bulguların AF'ye zemin hazırladığı ön-AF evresi (evre 2), paroksismal, persistan, uzun süreli persistan (12 aydan uzun) ve başarılı ablasyon sonrası alt gruplarını içeren AF evresi (evre 3) ve kalıcı AF (evre 4) (Joglar et al., 2024). Bu evreleme, AF'nin ortaya çıkmadan önce de önlenebilecek bir hastalık olduğunu vurgulaması bakımından önemlidir.

Güncel kılavuzlar iki özel duruma ayrıca dikkat çekmektedir. Cihazla saptanan subklinik AF, kalp pili, implante edilebilir defibrilatör ya da implante edilebilir ritim kaydedici gibi sürekli izlem yapan cihazlarda saptanan, semptom vermeyen ve standart EKG ile belgelenmemiş atriyal yüksek hızlı epizotları ifade eder. Tetikleyiciye bağlı AF ise sepsis, akut alkol alımı, cerrahi ya da akut inflamasyon gibi potansiyel olarak geri döndürülebilir bir tetikleyiciyle yakın zamansal ilişki içinde ortaya çıkan yeni AF'dir. Gözlemsel veriler, tetikleyiciye bağlı AF'de nüks, tromboemboli ve ölüm riskinin klinik AF'ye benzer olduğunu düşündürmektedir (Rienstra et al., 2024).

Epidemiyoloji ve Türkiye Verileri

Küresel ölçekte AF ile yaşayan birey sayısının 2010'da 33,5 milyondan 2019'da yaklaşık 59 milyona yükseldiği tahmin edilmektedir. Kırk beş yaşından sonra yaşam boyu AF gelişme riski

üç ila beş kişiden biri düzeyindedir (Linz et al., 2024). AF sıklığı yaşla belirgin biçimde artar. Hipertansiyon, obezite, diyabet, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kapak hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, fiziksel inaktivite ve alkol kullanımı başlıca risk faktörleridir (Elliott, Middeldorp, et al., 2023; Kornej et al., 2020). Bu risk faktörlerinin önemli bir bölümünün değiştirilebilir olması, güncel kılavuzların risk faktörü yönetimini tedavinin ilk basamağına taşımasının temel gerekçesidir.

Türkiye'de AF'nin klinik özelliklerine ilişkin veriler büyük ölçüde çok merkezli kayıt çalışmalarından elde edilmektedir. Yedi coğrafi bölgeden 17 merkezin katıldığı AFTER çalışmasında valvüler olmayan AF'li 1745 hastanın ortalama yaşı 69,2 yıl, kadın oranı %56 bulunmuş; persistan ya da kalıcı AF %78 oranıyla en sık örüntü, hipertansiyon ise %73 oranıyla en sık eşlik eden hastalık olmuştur. Aynı çalışmada oral antikoagülan kullanım oranı yalnızca %40, bu hastalarda INR değerinin hedef aralıkta olma oranı ise %37 olarak bildirilmiştir (Ertas et al., 2013). GARFIELD-AF kaydının Türkiye kolu, ülkemizdeki hastaların dünya verilerine göre daha genç ve kadın ağırlıklı olduğunu, kanama riski yüksek hastalarda tedavinin sıklıkla antitrombosit ilaçlara kaydırıldığını ve tüm nedenlere bağlı ölümün daha yüksek seyrettiğini göstermiştir (Sayın et al., 2019).

Türkiye'de 2013–2024 yılları arasında yürütülen altı kayıt çalışmasını (toplam 18.219 hasta) bir araya getiren yakın tarihli bir meta-analizde ortalama yaş 69, kadın oranı %58, hipertansiyon sıklığı %76 ve diyabet sıklığı %25 bulunmuştur. Ortalama CHA_2DS_2-VASc skoru 3,67, HAS-BLED skoru 1,72'dir. Hasta seçiminde tedavi türüne göre kısıtlama yapmayan kayıtlarda DOAK kullanımı %60, toplam oral antikoagülan kullanımı %88 olarak hesaplanmıştır. Buna karşın ablasyon (%3) ve kardiyoversiyon (%9) oranları düşük kalmıştır (Kış et al., 2026). Bu bulgular, Türkiye'de inme önlemede son on yılda belirgin bir

iyileşme olduğunu, ancak ritim kontrolü stratejilerinin ve bütüncül bakımın henüz yeterince uygulanmadığını düşündürmektedir.

Patofizyoloji

AF'nin oluşumu ve sürmesi, tetikleyiciler, aritmiyi sürdüren substrat ve modüle edici faktörlerin etkileşimiyle açıklanmaktadır. Tetikleyici ektopik atımlar çoğunlukla pulmoner ven ağızlarındaki miyokardiyal kılıflardan kaynaklanır; pulmoner ven izolasyonunun ablasyon tedavisinin temelini oluşturması bu gözleme dayanır. Hipertansiyon, yaşlanma, obezite, diyabet, kalp yetmezliği ve inflamasyon gibi etkenler atriyumda dilatasyon, fibrozis, iyon kanalı ve hücreler arası bağlantı değişiklikleri ile otonom dengesizliğe yol açarak aritmiyi sürdüren substratı oluşturur (Nattel et al., 2020).

AF'nin kendisi de atriyumda elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmeye neden olur. Atriyal efektif refrakter periyodun kısalması, kalsiyum dengesinin bozulması ve ilerleyici fibrozis, aritmiyi giderek daha kalıcı hâle getirmeye katkıda bulunur. Klinikte paroksismal AF'nin zamanla persistan ve kalıcı AF'ye ilerlemesi bu döngünün yansımasıdır (Nattel et al., 2020). Bu nedenle risk faktörlerinin erken kontrolü ve gerektiğinde erken ritim kontrolü, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı hedefleyen stratejiler olarak öne çıkmaktadır.

Tanı, İlk Değerlendirme ve Tarama

AF'li hastalar çarpıntı, nefes darlığı, halsizlik, egzersiz kapasitesinde azalma, göğüs ağrısı, baş dönmesi ya da nadiren senkop ile başvurabilir; ancak hastaların önemli bir bölümü semptomsuzdur ve tanı rastlantısal olarak ya da inme gibi bir komplikasyon sonrasında konur. Semptomların şiddeti ve yaşam kalitesine etkisi, modifiye Avrupa Kalp Ritmi Derneği (EHRA) semptom skalası gibi standart araçlarla kaydedilmelidir (Van Gelder et al., 2024).

İlk değerlendirmede ayrıntılı öykü ve fizik muayenenin yanı sıra 12 derivasyonlu EKG, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri ve glisemik durum değerlendirilmelidir. ESC 2024 kılavuzu, tedavi kararlarına yön verebileceği tüm hastalarda transtorasik ekokardiyografi yapılmasını açıkça önermektedir. Ekokardiyografi, sol ventrikül fonksiyonu, kapak hastalıkları, sol atriyum boyutu ve kardiyomiyopatiler hakkında yol gösterici bilgi sağlar (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024). Gerektiğinde uzun süreli EKG izlemi, AF yükünün ve hız kontrolünün değerlendirilmesinde kullanılır.

AF'nin sıklıkla semptomsuz olması, erken tanı için taramayı gündeme getirmektedir. Güncel kılavuz, 65 yaş ve üzerindeki tüm bireylerde her sağlık başvurusunda nabız ya da ritim değerlendirmesi yapılmasını (fırsatçı tarama) önermektedir. Yetmiş beş yaş ve üzerindeki ya da ek inme risk faktörü taşıyan 65 yaş ve üzerindeki bireylerde uzun süreli, girişimsel olmayan EKG temelli sistematik tarama ise düşünülebilir (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024). Bu öneriler ve sınırlılıkları büyük randomize çalışmalara dayanmaktadır. STROKESTOP çalışmasında 75–76 yaşındaki bireylerde sistematik taramanın inme, sistemik emboli, kanama ve ölümden oluşan birleşik sonlanımda küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağladığı görülmüştür (Svennberg et al., 2021). LOOP çalışmasında risk faktörü taşıyan 70–90 yaş arası bireylerde implante edilebilir ritim kaydediciyle AF saptanması belirgin olarak artmış (%31,8'e karşı %12,2), ancak inme ve sistemik embolide anlamlı azalma sağlamamıştır (Svendsen et al., 2021). Akıllı saat temelli büyük ölçekli Apple Heart çalışması ise giyilebilir teknolojilerin AF saptamadaki potansiyelini göstermekle birlikte, uyarı alan bireylerde EKG ile doğrulamanın gerekliliğini ortaya koymuştur (Perez et al., 2019). Fotopletismografi uyarısı tek başına tanı değildir; klinik tanı EKG

kaydıyla doğrulanmalıdır. Dijital sağlık uygulamalarının bütüncül AF bakımına entegrasyonu üzerine çalışmalar sürmektedir (Linz et al., 2024).

Bütüncül Yaklaşımın Gelişimi: ABC'den AF-CARE'e

AF yönetiminin yalnızca ritim ya da antikoagülasyondan ibaret olmadığı fikri, son yıllarda yapılandırılmış bütüncül bakım modelleriyle somutlaşmıştır. ESC 2020 kılavuzunda benimsenen ABC yolağı; inmenin önlenmesi (A), semptomların daha iyi yönetimi (B) ile kardiyovasküler risk faktörleri ve eşlik eden hastalıkların optimizasyonu (C) basamaklarından oluşuyordu (Lip, 2017). Aynı dönemde önerilen 4S-AF şeması ise AF'yi inme riski, semptom şiddeti, AF yükü ve substrat şiddeti açısından sistematik olarak nitelendirmeyi amaçlamıştır (Potpara et al., 2021).

ESC 2024 kılavuzu bu yaklaşımları AF-CARE çerçevesinde birleştirmiştir (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024):

- [C] Eşlik eden hastalıkların ve risk faktörlerinin yönetimi
- [A] İnme ve tromboemboliden korunma
- [R] Hız ve ritim kontrolüyle semptomların azaltılması
- [E] Değerlendirme ve dinamik yeniden değerlendirme

Bu sıralamada eşlik eden hastalık ve risk faktörü yönetiminin ilk sıraya alınması dikkat çekicidir. Bununla birlikte klinik pratikte, özellikle ilk başvuruda, inme riskinin değerlendirilmesi ve gerekiyorsa antikoagülasyonun hemen başlatılması önceliğini korumaktadır. Dört basamak birbirini izleyen aşamalar olarak değil, eş zamanlı yürütülen ve hasta izlendikçe güncellenen bileşenler olarak düşünülmelidir. Kılavuz ayrıca tüm tedavi kararlarının hastanın tercihleri gözetilerek ortak

karar verme süreciyle alınmasını ve hasta eğitimini bakımın ayrılmaz parçası olarak vurgulamaktadır (Van Gelder et al., 2024).

[C] Eşlik Eden Hastalıklar ve Risk Faktörlerinin Yönetimi

AF'ye zemin hazırlayan risk faktörlerinin kontrolü; semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmekte, nüksleri azaltmakta, AF'nin ilerlemesini yavaşlatmakta ve ritim kontrolü girişimlerinin başarısını artırmaktadır (Rienstra et al., 2024). ESC 2024 kılavuzunda kilo verme, alkolün azaltılması ve düzenli fiziksel aktivite önerileri, 2020 kılavuzuna göre daha güçlü öneri sınıfına yükseltilmiştir. Başlıca hedefler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. AF'de eşlik eden hastalık ve risk faktörü yönetiminde başlıca hedefler

Risk faktörü	**Öneri**
Hipertansiyon	Kan basıncının kılavuz hedeflerine indirilmesi; AF nüksünü ve ilerlemesini azaltmak için temel önlem
Kalp yetmezliği	Kılavuza dayalı tedavinin optimizasyonu; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak SGLT2 inhibitörü
Obezite	Fazla kilolu ve obez hastalarda vücut ağırlığının en az %10 azaltılması
Diyabet	Etkin glisemik kontrol
Alkol	Haftada en fazla 3 standart içki (yaklaşık 30 g alkol) ya da tamamen bırakma
Fiziksel aktivite	Haftada 150–300 dakika orta şiddette ya da 75–150 dakika yüksek şiddette aerobik aktivite
Obstrüktif uyku apnesi	Tanıda yalnızca semptom anketlerine dayanılmaması; uygun hastalarda tedavi

Kaynak: (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024) esas alınarak hazırlanmıştır.

Bu önerilerin arkasında giderek güçlenen klinik kanıtlar bulunmaktadır. LEGACY çalışmasında beden kitle indeksi 27 kg/m² ve üzerinde olan AF'li hastalarda vücut ağırlığının en az %10 azaltılması, %3'ün altındaki kilo kaybına göre aritmisiz sağkalım olasılığını yaklaşık altı kat artırmıştır (Pathak et al., 2015). ARREST-AF çalışmasında ablasyon sonrasında yoğun risk faktörü yönetimine katılan hastalarda uzun dönem aritmisiz sağkalım

belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (Pathak et al., 2014). Düzenli alkol tüketen AF'li hastalarda alkolün bırakılması, altı aylık izlemde AF nüksünü %73'ten %53'e indirmiş ve AF yükünü azaltmıştır (Voskoboinik et al., 2020). ACTIVE-AF çalışmasında altı aylık denetimli egzersiz ve fiziksel aktivite programı, 12 aylık izlemde AF nüksünü %80'den %60'a düşürmüş ve semptom şiddetini azaltmıştır (Elliott, Verdicchio, et al., 2023).

Bu veriler, AF tedavisinin yalnızca kardiyoloğun değil, birinci basamak hekimi, diyetisyen, uyku uzmanı, fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı ve hemşire gibi pek çok sağlık profesyonelinin katılımını gerektiren çok disiplinli bir süreç olduğunu göstermektedir. Kardiyak rehabilitasyon programları, egzersiz reçetesi ve yaşam tarzı danışmanlığının yapılandırılmış biçimde sunulabileceği uygun bir ortam sağlar.

[A] İnme ve Tromboemboliden Korunma

İnme riskinin değerlendirilmesi

Oral antikoagülasyon, AF'li hastalarda iskemik inme ve tromboemboliyi önlemede etkinliği kanıtlanmış temel farmakolojik yaklaşımdır. Antitrombosit ilaçlar tek başına inme önleme amacıyla kullanılmamalıdır (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024). Antikoagülasyon kararı AF'nin tipine (paroksismal, persistan ya da kalıcı), semptomların varlığına ya da sinüs ritminin sürdürülüp sürdürülmediğine göre değil, hastanın tromboembolik risk profiline göre verilmelidir. Nitekim inme ile AF epizotları arasında zamansal bir ilişki gösterilememiştir (Rienstra et al., 2024).

ESC 2024 kılavuzu, yerel olarak geçerliliği gösterilmiş bir risk skoru bulunmadığında, uzun yıllar kullanılan CHA_2DS_2-VASc skorunun (Lip et al., 2010) yerine cinsiyet kriterinin çıkarıldığı CHA_2DS_2-VA skorunun kullanılmasını önermektedir (Tablo 2). Kadın cinsiyeti, ancak zaten antikoagülasyon endikasyonu bulunan ileri yaştaki hastalarda risk değiştirici olarak rol oynadığından karar

sürecine katkı sağlamamaktadır. Bu değişiklikle eşik değerler kadın ve erkekler için aynı hâle getirilmiştir (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024).

Tablo 2. CHA_2DS_2-VA skoru

Harf	Risk faktörü	Puan
C	Konjestif kalp yetmezliği	1
H	Hipertansiyon	1
A_2	Yaş ≥75	2
D	Diabetes mellitus	1
S_2	Geçirilmiş inme, geçici iskemik atak ya da arteriyel tromboemboli	2
V	Vasküler hastalık (geçirilmiş miyokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı, aort plağı)	1
A	Yaş 65–74	1

Kaynak: (Van Gelder et al., 2024) esas alınarak hazırlanmıştır.

CHA_2DS_2-VA skoru 2 ve üzerinde olan hastalarda oral antikoagülasyon önerilir, skoru 1 olan hastalarda ise bireysel risk ve hasta tercihi gözetilerek ortak kararla düşünülmelidir. Hipertrofik kardiyomiyopati ve kardiyak amiloidozu olan hastalarda antikoagülasyon skordan bağımsız olarak önerilir. Tromboembolik risk zaman içinde değiştiğinden düzenli aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024).

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar

Mekanik kapak protezi ya da orta–ağır mitral darlığı olmayan hastalarda DOAK'lar, vitamin K antagonistlerine (VKA) tercih edilmektedir (Van Gelder et al., 2024). Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban, varfarinle karşılaştırıldıkları büyük randomize çalışmalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinde en az varfarin kadar etkili bulunmuş, intrakraniyal kanama riskini ise belirgin olarak azaltmıştır (Connolly et al., 2009; Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011). Bu dört çalışmanın 71.683 hastayı kapsayan meta-analizinde

DOAK'lar varfarine göre inme ve sistemik emboliyi %19, tüm nedenlere bağlı ölümü %10 ve intrakraniyal kanamayı yaklaşık yarı yarıya azaltmış; gastrointestinal kanama ise bir miktar artmıştır (Ruff et al., 2014).

DOAK'ların etkinliği ve güvenliği doğru dozla kullanılmalarına bağlıdır. Güncel kılavuz, ürün bilgilerinde tanımlanan doz azaltma kriterleri karşılanmadıkça tam doz kullanılmasını önermekte; uygunsuz düşük dozun kanama riskini azaltmadan inme riskini artırdığını vurgulamaktadır (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024). Standart dozlar ve doz azaltma ölçütleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Böbrek fonksiyonu Cockcroft–Gault formülüyle hesaplanan kreatinin klirensi ile değerlendirilmeli ve izlem sırasında düzenli olarak tekrarlanmalıdır.

Tablo 3. DOAK'ların standart ve azaltılmış dozları

İlaç	**Standart doz**	**Azaltılmış doz**	**Doz azaltma ölçütleri**
Dabigatran	2 × 150 mg	2 × 110 mg	Yaş ≥80 ya da verapamil kullanımı; 75–80 yaş ya da yüksek kanama riskinde 2 × 110 mg düşünülebilir. Kreatinin klirensi <30 mL/dk ise kullanılmaz
Rivaroksaban	1 × 20 mg (yemekle)	1 × 15 mg	Kreatinin klirensi 15–49 mL/dk
Apiksaban	2 × 5 mg	2 × 2,5 mg	Şu üç ölçütten en az ikisi: yaş ≥80, vücut ağırlığı ≤60 kg, serum kreatinini ≥1,5 mg/dL. Ayrıca kreatinin klirensi 15–29 mL/dk ise azaltılmış doz
Edoksaban	1 × 60 mg	1 × 30 mg	Kreatinin klirensi 15–50 mL/dk, vücut ağırlığı ≤60 kg ya da siklosporin, dronedaron, eritromisin veya ketokonazol ile birlikte kullanım

Kaynak: (Van Gelder et al., 2024) ve ilgili ürün bilgileri esas alınarak hazırlanmıştır.

Kanama riskinin yönetimi

Kanama riskinin değerlendirilmesi, antikoagülasyondan kaçınmak için değil, değiştirilebilir kanama risk faktörlerini saptayıp düzeltmek için yapılmalıdır. HAS-BLED gibi skorlar yüksek riskli hastaları belirlemede yardımcı olabilir (Pisters et al., 2010); ancak güncel kılavuz, kanama risk skorlarının tek başına antikoagülasyonu esirgemek için kullanılmamasını önermektedir (Van Gelder et al., 2024). Kontrolsüz hipertansiyon, eş zamanlı antitrombosit ya da nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, aşırı alkol tüketimi, anemi ve VKA kullananlarda değişken INR değerleri, düzeltilebilir başlıca risk faktörleridir. Türkiye kayıtlarında kanama riski yüksek görülen hastalarda antikoagülan yerine antitrombosit ilaç tercih edilmesi (Sayın et al., 2019), bu konuda farkındalığın artırılması gereğine işaret etmektedir.

Özel hasta grupları

İleri yaştaki hastalarda antikoagülasyondan kaçınma eğilimi sık görülmekle birlikte, inme riski en yüksek grup da bu hastalardır. Standart doz antikoagülan için uygun görülmeyen 80 yaş ve üzerindeki Japon hastalarda yapılan ELDERCARE-AF çalışmasında günde 15 mg edoksaban, plaseboya göre inme ve sistemik emboliyi yıllık %6,7'den %2,3'e indirmiş, majör kanamada ise anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir (Okumura et al., 2020). Buna karşılık FRAIL-AF çalışmasında, INR takibiyle VKA kullanan 75 yaş ve üzerindeki kırılgan hastaların DOAK'a geçirilmesi, tromboembolik olayları azaltmadan kanama komplikasyonlarını artırmıştır (risk oranı 1,69) (Joosten et al., 2024). Bu nedenle VKA ile stabil seyreden kırılgan yaşlı hastalarda rutin geçiş yerine bireysel değerlendirme uygundur.

Akut koroner sendrom geçiren ya da perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan AF'li hastalarda antitrombotik tedavinin süresi ve bileşimi kanama riski açısından kritiktir. AUGUSTUS

çalışmasında P2Y12 inhibitörü kullanan hastalarda apiksaban, VKA'ya göre daha az kanamaya yol açmış; aspirinin tedaviye eklenmesi ise kanamayı artırmış, iskemik olaylarda anlamlı bir fark göstermemiştir (Lopes et al., 2019). Güncel yaklaşımda komplikasyonsuz PKG sonrasında aspirin erken dönemde (ilk bir hafta içinde) kesilerek oral antikoagülan ve P2Y12 inhibitörü (tercihen klopidogrel) ile ikili tedaviye geçilmesi, akut koroner sendromda genellikle 12 aya, kronik koroner sendromda 6 aya kadar sürdürüldükten sonra tek başına oral antikoagülan tedaviyle devam edilmesi önerilmektedir. Bu süreler bireysel iskemik ve kanama riskine göre kısaltılabilir ya da uzatılabilir (Van Gelder et al., 2024).

Cihazla saptanan subklinik AF'de antikoagülasyonun yeri iki büyük randomize çalışmayla değerlendirilmiştir. ARTESIA çalışmasında 6 dakika ile 24 saat arasında süren subklinik AF epizotları olan hastalarda apiksaban, aspirine göre inme ve sistemik emboliyi azaltmış, ancak majör kanamayı artırmıştır (Healey et al., 2024). Atriyal yüksek hızlı epizotları olan hastalarda edoksabanın plaseboyla karşılaştırıldığı NOAH-AFNET 6 çalışması ise etkinlik saptanmaması ve güvenlik kaygıları nedeniyle erken sonlandırılmıştır (Kirchhof et al., 2023). Bu veriler ışığında ESC 2024 kılavuzu, subklinik AF'de DOAK tedavisinin yalnızca inme riski yüksek ve kanama riski düşük seçilmiş hastalarda düşünülebileceğini belirtmektedir. Bu hastalarda klinik AF'ye ilerleme yıllık %6–9 oranında gerçekleştiğinden düzenli izlem önemlidir (Rienstra et al., 2024).

Antikoagülan tedavi altındayken iskemik inme geçiren hastalarda inmenin kardiyoembolik olmayan nedenleri, ilaç uyumu ve dozun uygunluğu ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Bu hastalarda antikoagülana antitrombosit ilaç eklenmesi ya da herhangi bir gerekçe olmaksızın bir DOAK'tan diğerine geçilmesi önerilmemektedir (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024).

İskemik inme sonrası antikoagülasyonun zamanlaması

AF'ye bağlı akut iskemik inme geçiren hastalarda oral antikoagülasyonun ne zaman başlatılacağı, erken dönemde yineleyen inme riski ile kanamalı dönüşüm riski arasında denge kurmayı gerektirir. Geçmişte uzman görüşüne dayanan ve inmenin ağırlığına göre başlangıcı 1 ile 12 gün arasında geciktiren yaklaşımlar yaygın olarak kullanılmıştır. Son yıllarda yapılan randomize çalışmalar, uygun hastalarda DOAK'ın erken başlatılmasının güvenli olduğunu göstermiştir. ELAN çalışmasında 2013 hastada, hafif ve orta inmede 48 saat içinde, ağır inmede 6–7. günde başlatılan erken tedavi, kılavuz temelli geç başlangıçla karşılaştırılmıştır. Otuz günlük yineleyen iskemik inme, sistemik emboli, majör kanama, semptomatik intrakraniyal kanama ve vasküler ölümden oluşan birleşik sonlanım erken grupta %2,9, geç grupta %4,1 bulunmuş; semptomatik intrakraniyal kanama her iki grupta da %0,2 oranında kalmıştır (Fischer et al., 2023). TIMING çalışmasında inmeden sonraki ilk 4 gün içinde başlatılan DOAK, 5–10. günde başlatılan tedaviden daha kötü bulunmamış ve her iki grupta da semptomatik intrakraniyal kanama görülmemiştir (Oldgren et al., 2022). En kapsamlı çalışma olan OPTIMAS'ta randomize edilen 3648 hastadan analize alınan 3621 hastada ilk 4 gün içinde başlanan tedavi, 7–14. günde başlanan tedaviden daha kötü bulunmamış; 90 günlük birleşik sonlanım her iki grupta da %3,3, semptomatik intrakraniyal kanama ise sırasıyla %0,6 ve %0,7 olmuştur (Werring et al., 2024). Bu veriler, kanamalı dönüşümü olmayan ve kanama riski yüksek görülmeyen hastalarda DOAK tedavisinin inme ağırlığı ve görüntüleme bulguları gözetilerek erken dönemde başlatılabileceğini desteklemektedir. Karar, nöroloji ile birlikte ve hastaya göre bireysel olarak verilmelidir (Van Gelder et al., 2024).

Sol atriyal apendiks kapatılması

AF ile ilişkili sol atriyal trombüslerin %90'ından fazlası sol atriyal apendikste yerleşir (Rienstra et al., 2024). LAAOS III çalışmasında başka bir nedenle kalp cerrahisi uygulanan AF'li hastalarda cerrahi sırasında sol atriyal apendiksin kapatılması, ortalama 3,8 yıllık izlemde iskemik inme ve sistemik emboliyi yaklaşık üçte bir oranında azaltmıştır (%4,8'e karşı %7,0). Bu çalışmada hastaların büyük bölümü antikoagülan tedaviyi sürdürmüştür (Whitlock et al., 2021). Bu nedenle kalp cerrahisi uygulanan AF'li hastalarda cerrahi apendiks kapatılması, oral antikoagülasyona ek bir önlem olarak önerilmektedir. Perkütan sol atriyal apendiks kapatılması ise uzun süreli antikoagülasyon için kontrendikasyonu bulunan seçilmiş hastalarda düşünülebilecek bir seçenektir (Van Gelder et al., 2024).

[R] Hız ve Ritim Kontrolüyle Semptomların Azaltılması

Hız kontrolü

Hız kontrolü, AF'li hastaların büyük çoğunluğunda tedavinin önemli bir bileşenidir ve çoğu zaman ilk başvuruda semptomları hafifletmek için ilk adımdır. Başlangıç yaklaşımı ise klinik duruma ve seçilen stratejiye göre belirlenir. RACE II çalışmasında kalıcı AF'li hastalarda istirahat kalp hızının 110/dk'nın altında tutulmasını hedefleyen esnek hız kontrolü, 80/dk'nın altını hedefleyen sıkı kontrole göre klinik sonlanımlar açısından daha kötü bulunmamıştır (Van Gelder et al., 2010). Bu nedenle başlangıç hedefi olarak istirahat kalp hızının 110/dk'nın altında olması kabul edilmekte, semptomlar sürerse daha sıkı hedefler gözetilmektedir (Van Gelder et al., 2024).

Beta blokerler ve digoksin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak, nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem ve verapamil) ise ejeksiyon fraksiyonu %40'ın üzerinde olan hastalarda kullanılabilir. RATE-AF çalışmasında

kalıcı AF ve kalp yetmezliği semptomları olan 60 yaş ve üzerindeki hastalarda digoksin ile bisoprolol arasında altı aylık yaşam kalitesi açısından fark bulunmamış, digoksin grubunda ise yan etkiler daha az görülmüştür (Kotecha et al., 2020). Bu bulgu, güncel kılavuzda digoksinin öneri düzeyinin yükseltilmesine katkı sağlamıştır. İlaçla yeterli hız kontrolü sağlanamayan hastalarda kalp pili implantasyonunu takiben atriyoventriküler düğüm ablasyonu ("pace and ablate" stratejisi) etkili bir seçenektir (Van Gelder et al., 2024).

Ritim kontrolü: kanıtların değişen yüzü

AFFIRM ve AF-CHF gibi erken dönem çalışmalarda, ağırlıklı olarak antiaritmik ilaçlarla sağlanan ritim kontrolünün hız kontrolüne göre sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir (Roy et al., 2008; Wyse et al., 2002). Bu sonuçlar uzun yıllar boyunca ritim kontrolünün yalnızca semptomatik hastalara ayrılmasına yol açmıştır. Ancak bu çalışmalarda AF tanısı uzun süredir bulunan hastaların yer alması, kullanılan antiaritmik ilaçların yan etkileri ve ablasyonun henüz yaygın olmaması sonuçları etkilemiştir.

EAST-AFNET 4 çalışması bu bakış açısını değiştirmiştir. AF tanısı bir yıldan kısa süre önce konmuş ve kardiyovasküler risk faktörleri taşıyan 2789 hastada, antiaritmik ilaçlar ya da ablasyonla sağlanan erken ritim kontrolü olağan bakıma göre kardiyovasküler ölüm, inme ve kalp yetmezliği ya da akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan birleşik sonlanımı anlamlı olarak azaltmıştır (100 hasta-yılı başına 3,9'a karşı 5,0) (Kirchhof et al., 2020). Bu sonuç doğrultusunda güncel kılavuz, inme riski yüksek seçilmiş hastalarda tanıdan sonraki 12 ay içinde ritim kontrolü stratejisinin düşünülmesini önermektedir. Bununla birlikte EAST-AFNET 4'e alınan hastaların tanıdan ortanca 36 gün sonra randomize edildiği, yarısından fazlasının başlangıçta sinüs ritminde

olduğu ve yaklaşık üçte birinin semptomsuz olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Rienstra et al., 2024).

Kardiyoversiyon

Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda acil elektriksel kardiyoversiyon uygulanır. Stabil hastalarda ise yeni başlayan AF'nin büyük bölümünün kendiliğinden sinüs ritmine döndüğü bilinmektedir. RACE 7 ACWAS çalışmasında yalnızca hız kontrolü verilip gerektiğinde 48 saat içinde kardiyoversiyon uygulanan "bekle ve gör" yaklaşımında hastaların %69'u kendiliğinden sinüs ritmine dönmüş; dördüncü haftada sinüs ritminde olma oranı açısından bu yaklaşım erken kardiyoversiyondan daha kötü bulunmamıştır (%91'e karşı %94) (Pluymaekers et al., 2019). Bu nedenle güncel kılavuz, hemodinamisi stabil hastalarda ortak karar verme süreci içinde bekle ve gör yaklaşımının düşünülmesini önermektedir (Van Gelder et al., 2024).

Kardiyoversiyona bağlı tromboemboli riskini azaltmak için ESC 2024 kılavuzunda önemli bir değişiklik yapılmıştır. Önceki kılavuzda 48 saat olarak kabul edilen ve bu süreden kısa AF'de antikoagülasyon ya da trombüs taraması olmaksızın erken kardiyoversiyona izin veren sınır 24 saate indirilmiştir. Buna göre AF süresi kesin olarak 24 saatten kısa değilse, kardiyoversiyondan önce en az üç hafta etkin antikoagülasyon uygulanması ya da transözofageal ekokardiyografiyle intrakardiyak trombüs dışlanması gerekir (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024). Kardiyoversiyon sonrasında en az dört hafta antikoagülasyon sürdürülmeli, sonraki tedavi ise inme risk profiline göre belirlenmelidir. Farmakolojik kardiyoversiyonda yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda flekainid ya da propafenon, yapısal kalp hastalığı ya da kalp yetmezliği olanlarda amiodaron kullanılabilir.

Antiaritmik ilaçlar

Uzun dönem sinüs ritminin sürdürülmesinde antiaritmik ilaç seçimi büyük ölçüde altta yatan yapısal kalp hastalığına göre yapılır. Belirgin yapısal ya da iskemik kalp hastalığı bulunmayan hastalarda flekainid ve propafenon, sol ventrikül fonksiyonu korunmuş ya da hafif azalmış hastalarda dronedaron (kalıcı AF'de ve yakın zamanda dekompanse olmuş kalp yetmezliğinde kullanılmaz), kalp yetmezliği ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda ise amiodaron tercih edilebilir. Amiodaron en etkili ilaç olmakla birlikte tiroid, akciğer, karaciğer ve göz üzerindeki yan etkileri nedeniyle uzun dönem kullanımda dikkatli izlem gerektirir. Sotalol ise QT uzaması ve proaritmi riski nedeniyle yakın EKG ve böbrek fonksiyonu takibiyle kullanılmalıdır (Joglar et al., 2024; Van Gelder et al., 2024).

Kateter ablasyonu

Pulmoner ven izolasyonu, AF ablasyonunun temel taşıdır. Antiaritmik ilaçlara dirençli ya da bu ilaçları tolere edemeyen paroksismal ve persistan AF'li hastalarda kateter ablasyonu uzun süredir önerilen tedavidir. CABANA çalışmasında ablasyon, niyet-tedavi analizinde ölüm, ağır inme, ciddi kanama ve kardiyak arrestten oluşan birincil sonlanımı anlamlı olarak azaltmamıştır. Bununla birlikte gruplar arası geçişin yüksek olduğu bu çalışmada ablasyon AF nüksünü azaltmış ve yaşam kalitesini iyileştirmiştir (Packer et al., 2019). Daha önce antiaritmik ilaç kullanmamış paroksismal AF'li hastalarda yapılan EARLY-AF çalışmasında ilk basamak kriyobalon ablasyonu, bir yıllık izlemde atriyal taşiaritmi nüksünü antiaritmik ilaç tedavisine göre belirgin olarak azaltmıştır (%42,9'a karşı %67,8) (Andrade et al., 2021). Bu ve benzeri çalışmalara dayanarak ESC 2024 kılavuzu, paroksismal AF'de kateter ablasyonunu ortak karar verme süreci içinde ilk basamak ritim kontrolü seçeneği olarak önermektedir. Seçilmiş persistan

AF'li hastalarda da ilk basamak ablasyon düşünülebilir (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024). Ancak "ilk basamak" seçeneğin her hastaya ilk atakta ablasyon uygulanması anlamına gelmediği vurgulanmalıdır. Sürekli izlem yapılan çalışmalarda paroksismal AF'li hastaların yaklaşık dörtte birinde üç yıl boyunca hiç ya da yalnızca bir kez nüks görülmüştür. Ablasyonun üstünlüğü ise ayda ortanca üç semptomatik atak yaşayan hastalarda gösterilmiştir (Rienstra et al., 2024).

Kalp yetmezliği ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda ablasyon prognostik yarar da sağlayabilir. CASTLE-AF çalışmasında ejeksiyon fraksiyonu %35 ve altında olan ve implante edilebilir defibrilatörü bulunan hastalarda ablasyon, tüm nedenlere bağlı ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan birleşik sonlanımı ilaç tedavisine göre anlamlı olarak azaltmıştır (%28,5'e karşı %44,6) (Marrouche et al., 2018). Kalp nakli açısından değerlendirilen son evre kalp yetmezliği hastalarında yapılan CASTLE-HTx çalışmasında da ablasyon; ölüm, sol ventrikül destek cihazı implantasyonu ve acil kalp naklinden oluşan birleşik sonlanımı belirgin olarak azaltmış ve çalışma etkinlik nedeniyle erken sonlandırılmıştır (Sohns et al., 2023). Güncel kılavuz, taşikardiye bağlı kardiyomiyopatiden şüphelenilen hastalarda sol ventrikül fonksiyonunun düzelmesi amacıyla ablasyonu önermekte; kalp yetmezliği ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan seçilmiş diğer hastalarda ise yatış ve ölüm riskini azaltmak amacıyla ablasyonun düşünülmesini önermektedir. Bu alandaki çalışmaların sonuçları tümüyle tutarlı olmadığından bireysel değerlendirme gereklidir (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024).

Ablasyon teknolojisindeki en önemli yenilik, atımlı alan ablasyonudur (pulsed field ablation). Bu yöntemde ısı yerine kısa süreli yüksek voltajlı elektrik alanlarıyla elektroporasyon yoluyla doku hasarı oluşturulur. Miyokard dokusuna görece seçici etkisi

sayesinde özofagus ve frenik sinir gibi komşu yapıların hasar görme riskinin azalması beklenmektedir. Antiaritmik ilaçlara dirençli paroksismal AF'li hastalarda yapılan ADVENT çalışmasında atımlı alan ablasyonu, radyofrekans ya da kriyobalonla yapılan konvansiyonel termal ablasyona göre etkinlik ve güvenlik açısından daha kötü bulunmamıştır (Reddy et al., 2023). Ablasyon sonrasında tromboembolik riskten bağımsız olarak tüm hastalarda en az iki ay oral antikoagülasyon sürdürülmeli; bu sürenin ardından antikoagülasyona devam kararı ise ablasyonun başarısına göre değil, hastanın inme risk profiline göre verilmelidir (Van Gelder et al., 2024).

Ritim kontrolünü biçimlendiren başlıca randomize çalışmalar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Ritim kontrolü stratejisini biçimlendiren başlıca randomize çalışmalar

Çalışma	**Hasta grubu**	**Karşılaştırma**	**Ana bulgu**
EAST-AFNET 4 (2020)	Tanısı ≤1 yıl, kardiyovasküler risk faktörü taşıyan 2789 hasta	Erken ritim kontrolü ve olağan bakım	Kardiyovasküler ölüm, inme ve hastaneye yatıştan oluşan birleşik sonlanımda azalma
CASTLE-AF (2018)	Ejeksiyon fraksiyonu ≤%35, defibrilatörü olan 363 hasta	Kateter ablasyonu ve ilaç tedavisi	Ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle yatışta azalma
CASTLE-HTx (2023)	Son evre kalp yetmezliği olan 194 hasta	Kateter ablasyonu ve ilaç tedavisi	Ölüm, sol ventrikül destek cihazı ve acil nakil birleşik sonlanımında azalma
CABANA (2019)	AF'li 2204 hasta	Kateter ablasyonu ve antiaritmik ilaç	Birincil sonlanımda anlamlı fark yok; nüks azalmış, yaşam kalitesi iyileşmiş
EARLY-AF (2021)	Tedavi almamış paroksismal AF'li 303 hasta	İlk basamak kriyoablasyon ve antiaritmik ilaç	Bir yılda atriyal taşiaritmi nüksünde azalma
ADVENT (2023)	İlaca dirençli paroksismal AF'li 607 hasta	Atımlı alan ablasyonu ve termal ablasyon	Etkinlik ve güvenlikte eşdeğerlik

Kaynak: (Andrade et al., 2021; Kirchhof et al., 2020; Marrouche et al., 2018; Packer et al., 2019; Reddy et al., 2023; Sohns et al., 2023) esas alınarak hazırlanmıştır.

Gebelikte Atriyal Fibrilasyon

AF gebelikte nadir görülür ve çoğunlukla yapısal ya da doğumsal kalp hastalığı olan kadınlarda ortaya çıkar. Gebelikte gelişen AF, anne ve fetüs açısından artmış riskle ilişkili olduğundan bu hastalar kardiyoloji, kadın hastalıkları ve doğum ile anesteziyolojinin birlikte yer aldığı bir ekip tarafından izlenmelidir (Regitz-Zagrosek et al., 2018; Van Gelder et al., 2024).

Hemodinamik bozulmanın eşlik ettiği durumlarda elektriksel kardiyoversiyon gebeliğin tüm dönemlerinde güvenle uygulanabilir. Fetal kalp hızının izlenmesi önerilir. Hız kontrolünde ilk seçenek kardiyoselektif beta blokerlerdir. Fetal büyüme geriliğiyle ilişkili olduğu için atenololden kaçınılmalıdır. Beta blokerlerin yetersiz kaldığı durumlarda digoksin ya da verapamil kullanılabilir. Ritim kontrolü gerektiğinde, yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda flekainid ya da sotalol düşünülebilir. Amiodaron ise fetüste tiroid işlev bozukluğu riski nedeniyle yalnızca diğer seçenekler yetersiz kaldığında kullanılmalıdır (Regitz-Zagrosek et al., 2018).

Gebelikte inme riski değerlendirmesi gebe olmayan hastalardakiyle aynı ilkelere dayanır. Ancak DOAK'lar gebelikte ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Antikoagülasyon gerektiğinde gebeliğin dönemine göre düşük molekül ağırlıklı heparin ya da VKA tercih edilir. VKA'lar özellikle ilk trimesterde embriyopati riski taşıdığından bu dönemde genellikle düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılır. Doğumdan önce antikoagülan tedavinin planlanması önem taşır (Regitz-Zagrosek et al., 2018; Van Gelder et al., 2024). Antikoagülasyon ihtiyacı olabilecek doğurganlık çağındaki AF'li kadınlarda gebelik planlamasının

önceden konuşulması, ilaç değişikliğinin zamanında yapılmasını sağlar.

[E] Değerlendirme ve Dinamik Yeniden Değerlendirme

AF-CARE çerçevesinin son bileşeni, AF'nin ve hastanın klinik durumunun zaman içinde değişen doğasını vurgular. Başlangıçta yapılan kapsamlı değerlendirme, hasta izlendikçe düzenli aralıklarla güncellenmelidir. Her kontrolde semptomlar ve yaşam kalitesi, AF örüntüsü ve yükü, inme ve kanama riski, böbrek fonksiyonu ve buna bağlı DOAK dozu, ilaç uyumu ve etkileşimleri ile eşlik eden hastalıkların ve risk faktörlerinin kontrolü gözden geçirilmelidir (Rienstra et al., 2024; Van Gelder et al., 2024). Özellikle ileri yaştaki hastalarda böbrek fonksiyonundaki değişiklikler, kırılganlık ve çoklu ilaç kullanımı tedavinin yeniden düzenlenmesini gerektirebilir.

Kılavuzun uygulamaya geçirilmesinde hasta merkezli, çok disiplinli ve paylaşılan bakım modeli öne çıkarılmaktadır. Hasta ve yakınlarının eğitimi, ortak karar verme ve kendi kendini yönetmenin desteklenmesi bu modelin temel bileşenleridir. ESC'nin 2024 kılavuzuyla eş zamanlı olarak bir hasta sürümü yayımlaması da bu yaklaşımın bir yansımasıdır (Rienstra et al., 2024). Mobil sağlık uygulamaları ve uzaktan izlem gibi dijital araçlar, bütüncül AF bakımının izlenmesini kolaylaştırma potansiyeli taşımaktadır (Linz et al., 2024).

Sonuç

AF, yaşlanan toplumda giderek artan sıklığı ve ciddi komplikasyonlarıyla önemli bir halk sağlığı sorunudur. Güncel kılavuzlar AF'yi yalnızca bir ritim bozukluğu olarak değil; risk faktörleri, eşlik eden hastalıklar ve atriyal yeniden şekillenmeyle ilerleyen kronik bir hastalık olarak ele almaktadır. ESC 2024 kılavuzunun AF-CARE çerçevesi; risk faktörü yönetimini tedavinin merkezine yerleştirmekte, cinsiyetten bağımsız CHA_2DS_2-VA

skoruyla antikoagülasyon kararını sadeleştirmekte, DOAK'ların tam dozda kullanımını vurgulamakta, paroksismal AF'de kateter ablasyonunu ilk basamak seçenekler arasına almakta ve kardiyoversiyonda hasta güvenliğini öne çıkarmaktadır.

Türkiye verileri, inme önlemede son yıllarda belirgin bir iyileşme olduğunu, ancak ritim kontrolü stratejilerinin, risk faktörü yönetiminin ve yapılandırılmış izlemin henüz yeterince uygulanmadığını göstermektedir. AF'li hastaların bakımında kardiyoloji başta olmak üzere birinci basamak, nöroloji, kalp cerrahisi, fiziksel tıp ve rehabilitasyon ve hemşirelik alanlarının eşgüdüm içinde çalıştığı, hastayı karar sürecine katan bütüncül bir yaklaşımın benimsenmesi, kılavuz önerilerinin günlük pratiğe yansımasını kolaylaştıracaktır.

Kaynakça/References

Andrade, J. G., Wells, G. A., Deyell, M. W., Bennett, M., Essebag, V., Champagne, J., Roux, J.-F., Yung, D., Skanes, A., Khaykin, Y., Morillo, C., Jolly, U., Novak, P., Lockwood, E., Amit, G., Angaran, P., Sapp, J., Wardell, S., Lauck, S., . . . Verma, A. (2021). Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *384*(4), 305–315. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029980

Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C. D., & Wallentin, L. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *361*(12), 1139–1151. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561

Elliott, A. D., Middeldorp, M. E., Van Gelder, I. C., Albert, C. M., & Sanders, P. (2023). Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*, *20*(6), 404–417. https://doi.org/10.1038/s41569-022-00820-8

Elliott, A. D., Verdicchio, C. V., Mahajan, R., Middeldorp, M. E., Gallagher, C., Mishima, R. S., Hendriks, J. M. L., Pathak, R. K., Thomas, G., Lau, D. H., & Sanders, P. (2023). An exercise and physical activity program in patients with atrial fibrillation: The ACTIVE-AF randomized controlled trial. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *9*(4), 455–465. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.12.002

Ertas, F., Eren, N. K., Kaya, H., Aribas, A., Acar, G., Kanadasi, M., Gedik, S., Oylumlu, M., Yuksel, M., & Ulgen, M. S. (2013). The atrial fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry (AFTER). *Cardiology Journal*, *20*(4), 447–452. https://doi.org/10.5603/cj.a2013.0055

Fischer, U., Koga, M., Strbian, D., Branca, M., Abend, S., Trelle, S., Paciaroni, M., Thomalla, G., Michel, P., Nedeltchev, K., Bonati, L. H., Ntaios, G., Gattringer, T., Sandset, E.-C., Kelly, P., Lemmens, R., Sylaja, P. N., Aguiar de Sousa, D., Bornstein, N. M., . . . Dawson, J. (2023). Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *388*(26), 2411–2421. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303048

Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., Ezekowitz, M. D., Weitz, J. I., Špinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L. T., Patel, S. P., Patel, I., Hanyok, J. J., . . . Antman, E. M. (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *369*(22), 2093–2104. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907

Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M. C., Diaz, R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., . . . Wallentin, L. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *365*(11), 981–992. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039

Healey, J. S., Lopes, R. D., Granger, C. B., Alings, M., Rivard, L., McIntyre, W. F., Atar, D., Birnie, D. H., Boriani, G., Camm,

A. J., Conen, D., Erath, J. W., Gold, M. R., Hohnloser, S. H., Ip, J., Kautzner, J., Kutyifa, V., Linde, C., Mabo, P., . . . Connolly, S. J. (2024). Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *390*(2), 107–117. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310234

Joglar, J. A., Chung, M. K., Armbruster, A. L., Benjamin, E. J., Chyou, J. Y., Cronin, E. M., Deswal, A., Eckhardt, L. L., Goldberger, Z. D., Gopinathannair, R., Gorenek, B., Hess, P. L., Hlatky, M., Hogan, G., Ibeh, C., Indik, J. H., Kido, K., Kusumoto, F., Link, M. S., . . . Van Wagoner, D. R. (2024). 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *149*(1), e1–e156. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193

Joosten, L. P. T., van Doorn, S., van de Ven, P. M., Köhlen, B. T. G., Nierman, M. C., Koek, H. L., Hemels, M. E. W., Huisman, M. V., Kruip, M., Faber, L. M., Wiersma, N. M., Buding, W. F., Fijnheer, R., Adriaansen, H. J., Roes, K. C., Hoes, A. W., Rutten, F. H., & Geersing, G.-J. (2024). Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: Results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation*, *149*(4), 279–289. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485

Kirchhof, P., Camm, A. J., Goette, A., Brandes, A., Eckardt, L., Elvan, A., Fetsch, T., van Gelder, I. C., Haase, D., Haegeli, L. M., Hamann, F., Heidbüchel, H., Hindricks, G., Kautzner, J., Kuck, K.-H., Mont, L., Ng, G. A., Rekosz, J., Schoen,

N., . . . Breithardt, G. (2020). Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *383*(14), 1305–1316. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422

Kirchhof, P., Toennis, T., Goette, A., Camm, A. J., Diener, H. C., Becher, N., Bertaglia, E., Blomstrom Lundqvist, C., Borlich, M., Brandes, A., Cabanelas, N., Calvert, M., Chlouverakis, G., Dan, G.-A., de Groot, J. R., Dichtl, W., Kravchuk, B., Lubiński, A., Marijon, E., . . . Zapf, A. (2023). Anticoagulation with edoxaban in patients with atrial high-rate episodes. *New England Journal of Medicine*, *389*(13), 1167–1179. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303062

Kış, M., Arayici, M. E., Şentürk, B., & Zoghi, M. (2026). Epidemiology, comorbidity profiles, and oral anticoagulation patterns among patients with atrial fibrillation in Turkey: A meta-analysis of national registry-based and multicenter observational studies. *BMC Cardiovascular Disorders*, *26*(1), Article 947. https://doi.org/10.1186/s12872-026-06342-2

Kornej, J., Börschel, C. S., Benjamin, E. J., & Schnabel, R. B. (2020). Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: Novel methods and new insights. *Circulation Research*, *127*(1), 4–20. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340

Kotecha, D., Bunting, K. V., Gill, S. K., Mehta, S., Stanbury, M., Jones, J. C., Haynes, S., Calvert, M. J., Deeks, J. J., Steeds, R. P., Strauss, V. Y., Rahimi, K., Camm, A. J., Griffith, M., Lip, G. Y. H., Townend, J. N., & Kirchhof, P. (2020). Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: The RATE-

AF randomized clinical trial. *JAMA*, *324*(24), 2497–2509. https://doi.org/10.1001/jama.2020.23138

Linz, D., Gawalko, M., Betz, K., Hendriks, J. M., Lip, G. Y. H., Vinter, N., Guo, Y., & Johnsen, S. (2024). Atrial fibrillation: Epidemiology, screening and digital health. *The Lancet Regional Health – Europe*, *37*, Article 100786. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100786

Lip, G. Y. H. (2017). The ABC pathway: An integrated approach to improve AF management. *Nature Reviews Cardiology*, *14*(11), 627–628. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.153

Lip, G. Y. H., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., & Crijns, H. J. G. M. (2010). Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*, *137*(2), 263–272. https://doi.org/10.1378/chest.09-1584

Lopes, R. D., Heizer, G., Aronson, R., Vora, A. N., Massaro, T., Mehran, R., Goodman, S. G., Windecker, S., Darius, H., Li, J., Averkov, O., Bahit, M. C., Berwanger, O., Budaj, A., Hijazi, Z., Parkhomenko, A., Sinnaeve, P., Storey, R. F., Thiele, H., . . . Alexander, J. H. (2019). Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *380*(16), 1509–1524. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083

Marrouche, N. F., Brachmann, J., Andresen, D., Siebels, J., Boersma, L., Jordaens, L., Merkely, B., Pokushalov, E., Sanders, P., Proff, J., Schunkert, H., Christ, H., Vogt, J., & Bänsch, D. (2018). Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *New England Journal of Medicine*, *378*(5), 417–427. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855

Nattel, S., Heijman, J., Zhou, L., & Dobrev, D. (2020). Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: A translational perspective. *Circulation Research*, *127*(1), 51–72. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316363

Okumura, K., Akao, M., Yoshida, T., Kawata, M., Okazaki, O., Akashi, S., Eshima, K., Tanizawa, K., Fukuzawa, M., Hayashi, T., Akishita, M., Lip, G. Y. H., & Yamashita, T. (2020). Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *383*(18), 1735–1745. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012883

Oldgren, J., Åsberg, S., Hijazi, Z., Wester, P., Bertilsson, M., & Norrving, B. (2022). Early versus delayed non–vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING): A registry-based randomized controlled noninferiority study. *Circulation*, *146*(14), 1056–1066. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666

Packer, D. L., Mark, D. B., Robb, R. A., Monahan, K. H., Bahnson, T. D., Poole, J. E., Noseworthy, P. A., Rosenberg, Y. D., Jeffries, N., Mitchell, L. B., Flaker, G. C., Pokushalov, E., Romanov, A., Bunch, T. J., Noelker, G., Ardashev, A., Revishvili, A., Wilber, D. J., Cappato, R., . . . Lee, K. L. (2019). Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: The CABANA randomized clinical trial. *JAMA*, *321*(13), 1261–1274. https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693

Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F.,

Berkowitz, S. D., Fox, K. A. A., & Califf, R. M. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *365*(10), 883–891. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638

Pathak, R. K., Middeldorp, M. E., Lau, D. H., Mehta, A. B., Mahajan, R., Twomey, D., Alasady, M., Hanley, L., Antic, N. A., McEvoy, R. D., Kalman, J. M., Abhayaratna, W. P., & Sanders, P. (2014). Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: The ARREST-AF cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(21), 2222–2231. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.028

Pathak, R. K., Middeldorp, M. E., Meredith, M., Mehta, A. B., Mahajan, R., Wong, C. X., Twomey, D., Elliott, A. D., Kalman, J. M., Abhayaratna, W. P., Lau, D. H., & Sanders, P. (2015). Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: A long-term follow-up study (LEGACY). *Journal of the American College of Cardiology*, *65*(20), 2159–2169. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.002

Perez, M. V., Mahaffey, K. W., Hedlin, H., Rumsfeld, J. S., Garcia, A., Ferris, T., Balasubramanian, V., Russo, A. M., Rajmane, A., Cheung, L., Hung, G., Lee, J., Kowey, P., Talati, N., Nag, D., Gummidipundi, S. E., Beatty, A., Hills, M. T., Desai, S., . . . Turakhia, M. P. (2019). Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *381*(20), 1909–1917. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901183

Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., de Vos, C. B., Crijns, H. J. G. M., & Lip, G. Y. H. (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in

patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*, *138*(5), 1093–1100. https://doi.org/10.1378/chest.10-0134

Pluymaekers, N. A. H. A., Dudink, E. A. M. P., Luermans, J. G. L. M., Meeder, J. G., Lenderink, T., Widdershoven, J., Bucx, J. J. J., Rienstra, M., Kamp, O., Van Opstal, J. M., Alings, M., Oomen, A., Kirchhof, C. J., Van Dijk, V. F., Ramanna, H., Liem, A., Dekker, L. R., Essers, B. A. B., Tijssen, J. G. P., . . . Crijns, H. J. G. M. (2019). Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *380*(16), 1499–1508. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900353

Potpara, T. S., Lip, G. Y. H., Blomstrom-Lundqvist, C., Boriani, G., Van Gelder, I. C., Heidbuchel, H., Hindricks, G., & Camm, A. J. (2021). The 4S-AF scheme (Stroke risk; Symptoms; Severity of burden; Substrate): A novel approach to in-depth characterization (rather than classification) of atrial fibrillation. *Thrombosis and Haemostasis*, *121*(3), 270–278. https://doi.org/10.1055/s-0040-1716408

Reddy, V. Y., Gerstenfeld, E. P., Natale, A., Whang, W., Cuoco, F. A., Patel, C., Mountantonakis, S. E., Gibson, D. N., Harding, J. D., Ellis, C. R., Ellenbogen, K. A., DeLurgio, D. B., Osorio, J., Achyutha, A. B., Schneider, C. W., Mugglin, A. S., Albrecht, E. M., Stein, K. M., Lehmann, J. W., & Mansour, M. (2023). Pulsed field or conventional thermal ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *389*(18), 1660–1671. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307291

Regitz-Zagrosek, V., Roos-Hesselink, J. W., Bauersachs, J., Blomström-Lundqvist, C., Cífková, R., De Bonis, M., Iung, B., Johnson, M. R., Kintscher, U., Kranke, P., Lang, I. M.,

Morais, J., Pieper, P. G., Presbitero, P., Price, S., Rosano, G. M. C., Seeland, U., Simoncini, T., Swan, L., . . . ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*, *39*(34), 3165–3241. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340

Rienstra, M., Tzeis, S., Bunting, K. V., Caso, V., Crijns, H. J. G. M., De Potter, T. J. R., Sanders, P., Svennberg, E., Casado-Arroyo, R., Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M.-L., Lumbers, R. T., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G. M. C., . . . Van Gelder, I. C. (2024). Spotlight on the 2024 ESC/EACTS management of atrial fibrillation guidelines: 10 novel key aspects. *Europace*, *26*(12), Article euae298. https://doi.org/10.1093/europace/euae298

Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., Wyse, D. G., Dorian, P., Lee, K. L., Bourassa, M. G., Arnold, J. M. O., Buxton, A. E., Camm, A. J., Connolly, S. J., Dubuc, M., Ducharme, A., Guerra, P. G., Hohnloser, S. H., Lambert, J., Le Heuzey, J.-Y., O'Hara, G., Pedersen, O. D., . . . Waldo, A. L. (2008). Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *New England Journal of Medicine*, *358*(25), 2667–2677. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708789

Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, *383*(9921), 955–962. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0

Sayın, B., Okutucu, S., Yılmaz, M. B., Özdemir, K., Aydınlar, A., Şahin, D. Y., Altun, A., Açıkel, S., Okuyan, E., Sucu, M., Öngen, Z., Ersanlı, M. K., Yılmaz, Ö., Demir, M., Pekdemir, H., Topsakal, R., Şahiner, M. L., Aras, D., & Oto, A. (2019). Antithrombotic treatment patterns and stroke prevention in patients with atrial fibrillation in Turkey: Inferences from GARFIELD-AF registry. *The Anatolian Journal of Cardiology*, *21*(5), 272–280. https://doi.org/10.14744/anatoljcardiol.2019.78178

Sohns, C., Fox, H., Marrouche, N. F., Crijns, H. J. G. M., Costard-Jaeckle, A., Bergau, L., Hindricks, G., Dagres, N., Sossalla, S., Schramm, R., Fink, T., El Hamriti, M., Moersdorf, M., Sciacca, V., Konietschke, F., Rudolph, V., Gummert, J., Tijssen, J. G. P., & Sommer, P. (2023). Catheter ablation in end-stage heart failure with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *389*(15), 1380–1389. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306037

Svendsen, J. H., Diederichsen, S. Z., Højberg, S., Krieger, D. W., Graff, C., Kronborg, C., Olesen, M. S., Nielsen, J. B., Holst, A. G., Brandes, A., Haugan, K. J., & Køber, L. (2021). Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): A randomised controlled trial. *The Lancet*, *398*(10310), 1507–1516. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01698-6

Svennberg, E., Friberg, L., Frykman, V., Al-Khalili, F., Engdahl, J., & Rosenqvist, M. (2021). Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): A multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *The Lancet*, *398*(10310), 1498–1506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01637-8

Van Gelder, I. C., Groenveld, H. F., Crijns, H. J. G. M., Tuininga, Y. S., Tijssen, J. G. P., Alings, A. M., Hillege, H. L., Bergsma-Kadijk, J. A., Cornel, J. H., Kamp, O., Tukkie, R., Bosker, H. A., Van Veldhuisen, D. J., & Van den Berg, M. P. (2010). Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *362*(15), 1363–1373. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001337

Van Gelder, I. C., Rienstra, M., Bunting, K. V., Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H. J. G. M., De Potter, T. J. R., Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M.-L., Lumbers, R. T., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G. M. C., Sanders, P., Schnabel, R. B., . . . ESC Scientific Document Group. (2024). 2024 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, *45*(36), 3314–3414. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176

Voskoboinik, A., Kalman, J. M., De Silva, A., Nicholls, T., Costello, B., Nanayakkara, S., Prabhu, S., Stub, D., Azzopardi, S., Vizi, D., Wong, G., Nalliah, C., Sugumar, H., Wong, M., Kotschet, E., Kaye, D., Taylor, A. J., & Kistler, P. M. (2020). Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *382*(1), 20–28. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591

Werring, D. J., Dehbi, H.-M., Ahmed, N., Arram, L., Best, J. G., Balogun, M., Bennett, K., Bordea, E., Caverly, E., Chau, M., Cohen, H., Cullen, M., Doré, C. J., Engelter, S. T., Fenner, R., Ford, G. A., Gill, A., Hunter, R., James, M., . . . Freemantle, N. (2024). Optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): A multicentre, blinded-endpoint, phase 4,

randomised controlled trial. *The Lancet*, *404*(10464), 1731–1741. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02197-4

Whitlock, R. P., Belley-Cote, E. P., Paparella, D., Healey, J. S., Brady, K., Sharma, M., Reents, W., Budera, P., Baddour, A. J., Fila, P., Devereaux, P. J., Bogachev-Prokophiev, A., Boening, A., Teoh, K. H. T., Tagarakis, G. I., Slaughter, M. S., Royse, A. G., McGuinness, S., Alings, M., . . . Connolly, S. J. (2021). Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *New England Journal of Medicine*, *384*(22), 2081–2091. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101897

Wyse, D. G., Waldo, A. L., DiMarco, J. P., Domanski, M. J., Rosenberg, Y., Schron, E. B., Kellen, J. C., Greene, H. L., Mickel, M. C., Dalquist, J. E., & Corley, S. D. (2002). A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *347*(23), 1825–1833. https://doi.org/10.1056/NEJMoa021328

BÖLÜM 4

IMPACT OF CHRONIC GLYCEMIC BURDEN ON CORONARY MICROVASCULAR PERFUSION AFTER PRIMARY PCI IN STEMI PATIENTS

MEHMET MUSTAFA YILMAZ[1]

[1] Cardiologist Doctor, Mehmet Mustafa YILMAZ, Hitit University Erol Olçok Education and Research Hospital, Cardiology Department, Çorum/Türkiye, Orcid: 0000-0002-8604-0972, drmehmet85@hotmail.com

Introduction

Timely reperfusion of the infarct-related artery is the cornerstone of treatment in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Primary percutaneous coronary intervention (PCI) has substantially improved survival by restoring epicardial coronary flow and limiting infarct size. However, restoration of epicardial patency does not always translate into adequate myocardial tissue perfusion. A considerable proportion of patients exhibit impaired microvascular reperfusion despite successful recanalization of the culprit artery, a phenomenon commonly referred to as microvascular obstruction or no-reflow (Niccoli, et al., 2016).

Microvascular dysfunction after acute myocardial infarction is clinically important because it is strongly associated with larger infarct size, adverse left ventricular remodeling, heart failure, and increased mortality. Several studies have demonstrated that markers of tissue-level reperfusion provide prognostic information beyond epicardial coronary flow parameters such as TIMI flow grade (van 't Hof, et al., 1998). Consequently, the concept of reperfusion success in contemporary STEMI management extends beyond reopening the epicardial vessel and includes the restoration of adequate microvascular circulation.

The pathophysiology of impaired myocardial reperfusion is complex and multifactorial. Proposed mechanisms include distal embolization of atherothrombotic debris, endothelial swelling, inflammatory activation, oxidative stress, and microvascular thrombosis occurring during ischemia and subsequent reperfusion (Hausenloy, et al., 2019). These mechanisms can lead to structural and functional damage of the coronary microcirculation, ultimately

limiting oxygen delivery to the ischemic myocardium even after the epicardial artery has been successfully treated.

Clinical and metabolic factors also influence the vulnerability of the coronary microvasculature. In recent years, increasing attention has been directed toward the role of chronic metabolic abnormalities, particularly dysglycemia, in modulating microvascular function. Chronic hyperglycemia contributes to endothelial dysfunction, increased oxidative stress, and activation of pro-inflammatory and pro-thrombotic pathways, all of which may predispose the coronary microcirculation to reperfusion injury (Beckman, et al., 2013).

Glycated hemoglobin (HbA1c) reflects average blood glucose levels over the preceding two to three months and has emerged as a robust marker of chronic glycemic exposure. Elevated HbA1c levels have been associated with increased cardiovascular risk in both diabetic and non-diabetic populations and may provide insight into cumulative vascular injury (Selvin, et al., 2010). Understanding the relationship between chronic glycemic burden and myocardial microvascular reperfusion may therefore improve risk stratification and therapeutic strategies in patients presenting with STEMI.

Coronary Microvascular Reperfusion in STEMI

The coronary microcirculation plays a critical role in determining the extent of myocardial injury during acute myocardial infarction. Although the restoration of epicardial coronary artery patency represents the primary objective of reperfusion therapy, adequate perfusion at the level of the myocardial microvasculature is required to deliver oxygen and nutrients to the ischemic tissue. The coronary microvascular network consists of small intramyocardial arterioles, capillaries, and venules that regulate myocardial blood flow according to metabolic demands. Structural

and functional integrity of this network is therefore essential for effective myocardial salvage following reperfusion therapy (Camici, & Crea, 2007).

During STEMI, prolonged ischemia leads to profound alterations within the microvascular environment. Endothelial cells become swollen, capillary lumens narrow, and leukocyte adhesion increases within the microcirculation. These changes contribute to impaired capillary perfusion even after successful reopening of the infarct-related artery. In addition, distal embolization of thrombotic and atherosclerotic debris during PCI may obstruct small intramyocardial vessels, further compromising tissue-level perfusion (Henriques, et al., 2002).

Ischemia–reperfusion injury also plays a major role in the development of microvascular dysfunction. The sudden restoration of blood flow after prolonged ischemia triggers a cascade of biochemical and cellular processes including oxidative stress, calcium overload, mitochondrial dysfunction, and inflammatory activation. These mechanisms may cause direct damage to endothelial cells and cardiomyocytes, resulting in microvascular collapse and capillary destruction (Heusch, 2019).

Experimental and clinical studies have demonstrated that microvascular obstruction can occur despite optimal epicardial reperfusion. CMR imaging studies have shown that microvascular obstruction is strongly associated with larger infarct size and worse left ventricular functional recovery following STEMI. Moreover, patients with microvascular obstruction have a significantly higher risk of heart failure and long-term mortality compared with those with preserved microvascular perfusion (van Kranenburg, et al., 2014). The principal mechanisms contributing to coronary microvascular dysfunction during acute myocardial infarction are summarized in **Table 1**.

***Table 1**. Mechanisms of Coronary Microvascular Dysfunction in STEMI*

Mechanism	Pathophysiology	Clinical Impact
Distal embolization	Plaque and thrombus debris migrate to distal microcirculation during PCI	Microvascular obstruction, impaired myocardial perfusion
Endothelial swelling	Ischemia causes endothelial cell edema and capillary narrowing	Reduced capillary flow
Inflammation	Leukocyte adhesion and cytokine release damage microvascular endothelium	Microvascular plugging
Oxidative stress	Reperfusion generates reactive oxygen species	Endothelial injury and vasoconstriction
Microvascular thrombosis	Platelet aggregation and coagulation activation	Capillary obstruction

Abbreviations: *PCI: percutaneous coronary intervention; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; ROS: reactive oxygen species.*

Assessment of coronary microvascular reperfusion has therefore become an important component of contemporary STEMI evaluation. Several angiographic and imaging-based techniques have been developed to estimate microvascular integrity following PCI. Among these, myocardial blush grade (MBG) and TIMI myocardial perfusion grade are commonly used angiographic markers of tissue-level perfusion. These indices provide important prognostic information beyond epicardial flow restoration and help identify patients at higher risk of adverse outcomes after myocardial infarction (Gibson, et al., 2000).

Understanding the determinants of impaired microvascular reperfusion is crucial for improving outcomes in STEMI. In addition to procedural factors and ischemic time, patient-related variables such as inflammation, endothelial dysfunction, and metabolic abnormalities may significantly influence the vulnerability of the coronary microcirculation. Consequently, identifying clinical and biochemical predictors of microvascular dysfunction has become an important focus of contemporary cardiovascular research.

No-Reflow Phenomenon After Primary PCI

The no-reflow phenomenon refers to inadequate myocardial perfusion despite successful reopening of the epicardial infarct-related artery. This condition represents one of the most important complications of reperfusion therapy in patients with STEMI. Although angiographic success may be achieved during primary PCI, impaired microvascular circulation may persist, preventing effective tissue-level reperfusion. Clinical studies have shown that the no-reflow phenomenon occurs in approximately 10–30% of STEMI patients undergoing primary PCI, depending on the diagnostic method used (Ito, et al., 1996).

The pathogenesis of no-reflow is multifactorial and involves several interacting mechanisms. One of the key contributors is distal

embolization of atherothrombotic debris during mechanical reperfusion. Manipulation of the culprit lesion with balloons and stents may dislodge plaque components and thrombotic material, which subsequently embolize into the distal coronary microcirculation. This process results in mechanical obstruction of small vessels and capillaries, leading to reduced myocardial perfusion (Topol, & Yadav, 2000).

Ischemic injury of the microvascular endothelium also plays a central role in the development of no-reflow. Prolonged coronary occlusion results in endothelial swelling, disruption of capillary integrity, and activation of inflammatory pathways. These changes promote leukocyte adhesion, platelet aggregation, and microvascular thrombosis within the coronary microcirculation. During reperfusion, these processes may worsen due to oxidative stress and inflammatory activation, further compromising microvascular flow (Kloner, 2011).

Another important determinant of no-reflow is reperfusion injury itself. Restoration of blood flow after a period of ischemia triggers a cascade of cellular events including calcium overload, mitochondrial dysfunction, and the generation of reactive oxygen species. These processes may lead to endothelial damage, capillary leakage, and microvascular collapse, thereby limiting myocardial perfusion even when epicardial flow has been restored (Yellon, & Hausenloy, 2007).

The clinical significance of the no-reflow phenomenon is well established. Patients who develop no-reflow during primary PCI typically have larger infarct sizes, reduced left ventricular function, and a higher risk of adverse cardiovascular events. Multiple studies have demonstrated that impaired myocardial reperfusion is associated with increased in-hospital complications, heart failure, and long-term mortality following acute myocardial infarction (Ndrepepa, et al., 2010).

Recognition of no-reflow has important implications for patient management. Identification of patients at high risk for microvascular obstruction may allow clinicians to implement preventive strategies, including optimized antithrombotic therapy, careful procedural techniques, and pharmacological interventions targeting microvascular perfusion. Consequently, understanding the underlying mechanisms and predictors of no-reflow remains an important area of research in contemporary interventional cardiology.

Imaging Assessment of Microvascular Perfusion

Accurate assessment of myocardial microvascular reperfusion is essential for evaluating the success of reperfusion therapy in patients with STEMI. Although restoration of epicardial coronary flow is routinely assessed during primary PCI, evaluation of tissue-level perfusion requires additional angiographic and imaging parameters. Over the past decades, several invasive and non-invasive techniques have been developed to estimate microvascular integrity and to identify patients with impaired myocardial reperfusion.

One of the most widely used angiographic indices of myocardial perfusion is the MBG. The MBG evaluates the density and washout of contrast within the myocardial territory supplied by the infarct-related artery during coronary angiography. It is graded on a scale from 0 to 3, where grade 0 indicates no myocardial blush and grade 3 reflects normal myocardial perfusion comparable to non-infarcted territories. Previous studies have demonstrated that lower MBG values are strongly associated with larger infarct size, impaired left ventricular function, and worse clinical outcomes after primary PCI (Khan, et al., 2025). Because MBG directly reflects myocardial tissue perfusion rather than epicardial flow alone, it provides important incremental prognostic information.

Another angiographic parameter frequently used to assess coronary perfusion is the TIMI frame count. This quantitative method measures the number of cineangiographic frames required for contrast dye to reach standardized distal coronary landmarks. Increased TIMI frame counts indicate slower coronary flow and may reflect microvascular dysfunction even when the epicardial artery appears patent. Several studies have shown that elevated TIMI frame counts following PCI are associated with impaired myocardial perfusion and adverse clinical outcomes (Gibson, et al., 1996).

In addition to angiographic techniques, advanced imaging modalities have significantly improved the assessment of coronary microvascular function. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) has emerged as the gold standard for evaluating microvascular obstruction following myocardial infarction. Late gadolinium enhancement sequences allow direct visualization of areas of microvascular obstruction within the infarct zone, which appear as hypoenhanced regions surrounded by infarcted myocardium. The presence of microvascular obstruction on CMR has been consistently associated with larger infarct size, worse ventricular remodeling, and increased long-term mortality (Wu, et al., 1998).

Myocardial contrast echocardiography also provides a non-invasive method for assessing myocardial perfusion. This technique uses intravenously administered microbubble contrast agents that behave similarly to red blood cells within the microcirculation. By evaluating the replenishment of contrast within the myocardium after high-energy ultrasound pulses, clinicians can estimate microvascular blood flow and detect areas of impaired perfusion. Studies have demonstrated that myocardial contrast echocardiography correlates well with infarct size and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (Villanueva, 2002).

More recently, invasive physiological techniques have also been introduced to assess microvascular function in the catheterization laboratory. The index of microcirculatory resistance (IMR) and coronary flow reserve (CFR) allow direct measurement of microvascular resistance and flow capacity using pressure and temperature sensor-equipped guidewires. These techniques provide quantitative information about coronary microvascular function and have shown prognostic value in patients undergoing primary PCI (Fearon, et al., 2013).

Taken together, these diagnostic approaches provide complementary information regarding myocardial reperfusion and the functional integrity of the coronary microcirculation. While restoration of epicardial coronary flow is an essential procedural endpoint, evaluation of tissue-level perfusion offers additional insight into the effectiveness of reperfusion therapy. Various angiographic and imaging techniques allow clinicians to assess whether adequate blood flow has been restored to the infarcted myocardial territory and to identify patients in whom microvascular obstruction persists despite successful revascularization. Among these diagnostic tools, angiographic indices such as myocardial blush grade (MBG) remain particularly practical in routine clinical practice. MBG can be readily assessed during coronary angiography without requiring additional equipment, specialized imaging modalities, or prolonged procedural time. Because it directly reflects myocardial tissue perfusion rather than epicardial coronary patency alone, MBG provides valuable information about the adequacy of microvascular reperfusion after primary PCI. The main angiographic and imaging techniques used to assess coronary microvascular perfusion are summarized in **Table 2.**

***Table 2**. Methods for Assessing Coronary Microvascular Reperfusion*

Method	Technique	Clinical Significance
Myocardial Blush Grade (MBG)	Angiographic assessment of myocardial contrast density	Predictor of infarct size and prognosis
TIMI Myocardial Perfusion Grade	Angiographic evaluation of myocardial perfusion	Indicator of tissue-level reperfusion
TIMI Frame Count	Quantitative measurement of coronary flow velocity	Reflects microvascular resistance
Cardiac MRI	Detection of microvascular obstruction with late gadolinium enhancement	Gold standard imaging modality
Myocardial Contrast Echocardiography	Ultrasound contrast microbubble perfusion imaging	Non-invasive assessment of myocardial perfusion
Index of Microcirculatory Resistance (IMR)	Pressure-wire derived measurement of microvascular resistance	Quantitative evaluation of microvascular function

Abbreviations: *MBG: myocardial blush grade; TIMI: thrombolysis in myocardial infarction; MRI: magnetic resonance imaging; IMR: index of microcirculatory resistance; CFR: coronary flow reserve; PCI: percutaneous coronary intervention.*

Role of Metabolic Factors in Microvascular Dysfunction

Metabolic abnormalities play an important role in the development of coronary microvascular dysfunction, particularly in the setting of acute myocardial infarction. Beyond the mechanical obstruction of coronary arteries, systemic metabolic disturbances may influence endothelial function, inflammatory activation, and thrombogenicity within the coronary microcirculation. These mechanisms can increase the susceptibility of the microvasculature to ischemia–reperfusion injury and contribute to impaired myocardial reperfusion following primary PCI.

Among metabolic disturbances, hyperglycemia has received considerable attention because of its widespread effects on vascular biology. Acute and chronic elevations in blood glucose levels can impair endothelial function through multiple mechanisms, including increased production of reactive oxygen species, reduced nitric oxide bioavailability, and activation of pro-inflammatory signaling pathways. These processes promote endothelial dysfunction and microvascular constriction, which may compromise myocardial perfusion during and after reperfusion therapy (Ceriello, 1997).

Chronic metabolic disorders such as diabetes mellitus further exacerbate these mechanisms. Long-standing hyperglycemia leads to structural alterations in the microvasculature, including capillary basement membrane thickening, endothelial cell dysfunction, and impaired vasodilatory capacity. These structural and functional abnormalities reduce the adaptive capacity of the coronary microcirculation and increase the risk of microvascular obstruction during acute ischemic events (Brownlee, 2005).

Inflammatory activation represents another key link between metabolic abnormalities and microvascular dysfunction. Hyperglycemia promotes the release of pro-inflammatory cytokines and enhances leukocyte adhesion to the endothelium. These changes

contribute to capillary plugging and microvascular thrombosis, which may worsen tissue-level perfusion after reperfusion therapy. Inflammatory mediators also amplify oxidative stress and endothelial injury within the coronary microcirculation (Libby, et al., 2009).

Insulin resistance and metabolic syndrome may also influence coronary microvascular function independently of overt diabetes. Patients with metabolic syndrome often exhibit endothelial dysfunction, impaired nitric oxide signaling, and increased oxidative stress, all of which negatively affect microvascular perfusion. Epidemiological studies have demonstrated that individuals with metabolic syndrome have a higher risk of cardiovascular events and worse outcomes following myocardial infarction (Mottillo, et al., 2010).

In addition to hyperglycemia, other metabolic factors such as dyslipidemia and obesity contribute to microvascular dysfunction. Elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides promote endothelial injury and inflammatory activation, while adipose tissue–derived cytokines further exacerbate systemic inflammation. These metabolic disturbances may collectively impair coronary microvascular regulation and increase the likelihood of inadequate myocardial reperfusion during acute coronary syndromes (Kannel, Wilson, & Zhang, 1991).

Taken together, these findings suggest that metabolic factors significantly influence the vulnerability of the coronary microcirculation. Chronic metabolic dysregulation may prime the microvascular network for injury, making it more susceptible to ischemia–reperfusion damage during acute myocardial infarction. The major pathophysiological mechanisms through which chronic hyperglycemia contributes to coronary microvascular dysfunction are summarized in **Table 3.**

Table 3. *Effects of Chronic Hyperglycemia on Coronary Microvascular Function*

Mechanism	Pathophysiological Effect	Consequence
Endothelial dysfunction	Reduced nitric oxide bioavailability	Impaired vasodilation
Oxidative stress	Increased reactive oxygen species production	Endothelial injury
Inflammation	Increased cytokine release and leukocyte adhesion	Microvascular obstruction
Platelet activation	Increased platelet aggregation	Microvascular thrombosis
Advanced glycation end products	Structural vascular damage	Reduced microvascular compliance

Abbreviations: NO: nitric oxide; ROS: reactive oxygen species; AGEs: advanced glycation end products.

Chronic Glycemic Status and Cardiovascular Outcomes

Chronic glycemic status has emerged as an important determinant of cardiovascular risk in both diabetic and non-diabetic populations. Long-term exposure to elevated glucose levels promotes a range of structural and functional vascular alterations that contribute to the development and progression of atherosclerotic cardiovascular disease. In this context, HbA1c has become an essential biomarker for evaluating chronic glycemic exposure and assessing the cumulative impact of hyperglycemia on vascular health.

HbA1c reflects the non-enzymatic glycation of hemoglobin molecules and represents the average blood glucose concentration over approximately two to three months. Unlike admission glucose levels during acute illness, which may be influenced by stress-related hormonal responses, HbA1c provides a more stable indicator of long-term metabolic status. For this reason, HbA1c has been widely used in both clinical practice and research settings to evaluate chronic glycemic control and to estimate long-term cardiovascular risk (Nathan, et al., 2008).

Large epidemiological studies have demonstrated a strong association between elevated HbA1c levels and adverse cardiovascular outcomes. In the EPIC-Norfolk cohort, increasing HbA1c levels were associated with a progressive rise in cardiovascular mortality even among individuals without previously diagnosed diabetes. These findings suggest that chronic dysglycemia may contribute to vascular injury and cardiovascular risk across a broad spectrum of glycemic states (Khaw, et al., 2001).

The adverse cardiovascular effects of chronic hyperglycemia are mediated through several interrelated biological mechanisms. Persistent elevations in glucose levels lead to the formation of advanced glycation end products (AGEs), which accumulate in

vascular tissues and promote oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammatory activation. These changes accelerate atherosclerotic plaque development and impair vascular repair mechanisms (Schmidt, et al., 2000).

Chronic dysglycemia also affects vascular tone and endothelial signaling pathways. Hyperglycemia reduces nitric oxide bioavailability and increases the production of reactive oxygen species, leading to impaired endothelium-dependent vasodilation. These alterations contribute not only to macrovascular atherosclerosis but also to dysfunction of the coronary microcirculation (Cosentino, et al., 1997).

Clinical studies have further demonstrated that elevated HbA1c levels are associated with worse outcomes in patients presenting with acute coronary syndromes. Higher HbA1c values have been linked to increased infarct size, impaired left ventricular recovery, and higher mortality rates following myocardial infarction. Importantly, these associations have been observed even in patients without a formal diagnosis of diabetes, highlighting the broader prognostic relevance of chronic glycemic burden (Timmer, et al., 2011).

Taken together, these observations indicate that HbA1c serves not only as a marker of metabolic control but also as an indicator of cumulative vascular injury. Evaluation of chronic glycemic status may therefore provide valuable prognostic information in patients with acute coronary syndromes and may help identify individuals at increased risk of adverse cardiovascular outcomes.

HbA1c and Microvascular Reperfusion in STEMI

Growing evidence suggests that chronic glycemic burden may influence the quality of myocardial reperfusion in patients with STEMI. While acute hyperglycemia at admission has long been

recognized as a predictor of adverse outcomes in acute coronary syndromes, increasing attention has been directed toward the role of long-term glycemic status, as reflected by HbA1c, in determining microvascular function during acute ischemic events.

Chronic hyperglycemia induces structural and functional alterations within the vascular wall that may predispose the coronary microcirculation to reperfusion injury. Experimental studies have demonstrated that sustained exposure to elevated glucose levels leads to endothelial dysfunction, increased oxidative stress, and activation of inflammatory pathways. These changes impair endothelial nitric oxide production and promote microvascular constriction, thereby reducing the ability of the coronary microcirculation to respond adequately to ischemic stress (Beckman, Creager, & Libby, 2002).

In addition to endothelial dysfunction, chronic dysglycemia may enhance pro-thrombotic activity within the coronary microvasculature. Hyperglycemia has been shown to increase platelet activation and coagulation activity while simultaneously impairing fibrinolytic mechanisms. These alterations may contribute to the formation of microvascular thrombi during reperfusion and may exacerbate distal embolization during primary PCI (Grant, 2007).

Several clinical studies have reported associations between elevated HbA1c levels and impaired myocardial reperfusion following primary PCI. Patients with higher HbA1c values tend to exhibit lower myocardial blush grades, higher TIMI frame counts, and increased markers of microvascular obstruction. These findings suggest that chronic glycemic exposure may impair microvascular integrity and increase susceptibility to the no-reflow phenomenon during acute myocardial infarction (Marfella, et al., 2003).

The relationship between HbA1c and microvascular reperfusion may also be mediated by inflammatory mechanisms. Chronic hyperglycemia promotes systemic inflammatory activation characterized by elevated levels of inflammatory cytokines and acute-phase reactants. Inflammatory cell infiltration within the ischemic myocardium contributes to capillary plugging and microvascular obstruction, thereby limiting effective myocardial perfusion even after restoration of epicardial coronary flow (Frangogiannis, 2014).

Importantly, several studies have suggested that HbA1c may provide prognostic information beyond the categorical diagnosis of diabetes mellitus. Patients with elevated HbA1c levels often demonstrate worse myocardial perfusion and higher rates of adverse cardiovascular events irrespective of whether they carry a formal diagnosis of diabetes. This observation indicates that the degree of chronic glycemic burden may be more relevant than the diagnostic label of diabetes in determining vascular vulnerability during acute coronary syndromes (Selvin, et al., 2004).

Taken together, these observations support the concept that HbA1c serves as a marker of cumulative metabolic injury affecting both macrovascular and microvascular circulation. Assessment of HbA1c in patients presenting with STEMI may therefore help identify individuals at increased risk of impaired myocardial reperfusion and adverse clinical outcomes following primary PCI.

Relationship Between HbA1c and MBG

The relationship between chronic glycemic status and myocardial microvascular reperfusion has been investigated in several clinical studies, particularly in patients with STEMI undergoing primary PCI. These investigations aim to clarify whether long-term metabolic dysregulation, reflected by HbA1c, contributes

to impaired tissue-level perfusion following mechanical reperfusion therapy.

In a recent study (Yılmaz, 2013), consecutive patients presenting with STEMI and treated with primary PCI were evaluated to determine the association between HbA1c levels and myocardial microvascular reperfusion. Myocardial perfusion was assessed using MBG, an angiographic index reflecting tissue-level reperfusion. Based on post-procedural angiographic findings, patients were categorized into two groups: those with impaired myocardial perfusion (MBG 0–1) and those with preserved perfusion (MBG 2–3).

Baseline demographic, clinical, and laboratory characteristics differed significantly between the two groups. Patients with low MBG were generally older and had a higher prevalence of cardiovascular risk factors such as hypertension and diabetes mellitus. They also exhibited higher inflammatory markers and worse renal function parameters. Importantly, HbA1c levels were significantly higher in patients with impaired myocardial perfusion compared with those who had preserved microvascular reperfusion.

Angiographic analysis also demonstrated important differences between groups. Patients with low MBG had longer ischemic times before intervention, higher TIMI frame counts, and greater angiographic disease severity as reflected by higher Gensini scores. In addition, these patients experienced higher rates of short- and mid-term mortality compared with those with preserved myocardial perfusion. These findings support previous observations that impaired microvascular reperfusion is strongly associated with worse clinical outcomes following primary PCI.

Multivariate logistic regression analysis identified HbA1c as an independent predictor of impaired myocardial reperfusion. After

adjustment for potential confounding variables including age, inflammatory markers, and left ventricular ejection fraction, each 1% increase in HbA1c was associated with a significant increase in the likelihood of low MBG. In addition to HbA1c, elevated inflammatory markers such as neutrophil-to-lymphocyte ratio and high-sensitivity C-reactive protein were also independently associated with impaired microvascular perfusion.

Receiver operating characteristic analysis further demonstrated the predictive value of HbA1c for identifying patients at risk of impaired myocardial reperfusion. An HbA1c threshold of approximately 6.05% provided moderate sensitivity and specificity for predicting low MBG. Although inflammatory markers exhibited slightly higher predictive accuracy, HbA1c remained a clinically useful parameter because it reflects chronic metabolic status rather than acute inflammatory activation.

These findings support the hypothesis that chronic glycemic burden may influence the vulnerability of the coronary microcirculation during acute myocardial infarction. Long-standing metabolic dysregulation may predispose patients to endothelial dysfunction, inflammatory activation, and microvascular injury, thereby increasing the likelihood of impaired myocardial reperfusion following primary PCI (Yılmaz, 2013).

Clinical Implications

Impaired myocardial microvascular reperfusion after primary PCI has important clinical implications in patients with STEMI. Although the restoration of epicardial coronary flow represents the immediate procedural goal, increasing evidence indicates that tissue-level reperfusion is a stronger determinant of infarct size, ventricular remodeling, and long-term clinical outcomes. Therefore, identifying patients at increased risk of microvascular dysfunction is essential for optimizing risk

stratification and guiding therapeutic strategies during the acute phase of myocardial infarction.

One of the key clinical implications of impaired microvascular reperfusion is its strong association with adverse ventricular remodeling. Microvascular obstruction limits oxygen delivery to the ischemic myocardium despite successful epicardial recanalization, resulting in larger infarct size and reduced myocardial salvage. CMR studies have consistently demonstrated that patients with microvascular obstruction exhibit greater left ventricular dilation and worse systolic function during follow-up (Hombach, et al., 2005).

In addition to ventricular remodeling, impaired myocardial reperfusion is associated with increased rates of heart failure and mortality following STEMI. Large observational studies have shown that patients with angiographic or imaging evidence of microvascular obstruction experience significantly higher rates of adverse cardiovascular events during both short- and long-term follow-up. Consequently, early identification of patients at risk for microvascular dysfunction may allow for more aggressive monitoring and management during hospitalization and after discharge (Stone, et al., 2002).

The identification of metabolic risk markers such as HbA1c may further improve clinical risk stratification. Because HbA1c reflects long-term glycemic exposure rather than acute metabolic stress, it may provide important information regarding the chronic vascular environment in which the acute ischemic event occurs. Elevated HbA1c levels may indicate pre-existing endothelial dysfunction and microvascular vulnerability, thereby helping clinicians anticipate impaired myocardial reperfusion following PCI (Gerstein, 2015).

From a therapeutic perspective, recognition of patients at high risk for microvascular dysfunction may influence procedural and pharmacological strategies. Interventional approaches aimed at minimizing distal embolization, such as careful lesion preparation and appropriate antithrombotic therapy, may help reduce the risk of microvascular obstruction. Pharmacological interventions targeting inflammation, platelet activation, and endothelial dysfunction have also been investigated as potential strategies for improving microvascular perfusion in high-risk patients (Niccoli, et al., 2009).

Incorporating metabolic markers into the assessment of STEMI patients may therefore enhance clinical decision-making. Routine evaluation of HbA1c at admission may help identify patients with increased susceptibility to microvascular injury and adverse outcomes. In this context, chronic glycemic status should be considered alongside traditional clinical and angiographic factors when evaluating reperfusion success and long-term prognosis in patients undergoing primary PCI.

Future Directions

Despite significant advances in reperfusion therapy, impaired myocardial microvascular reperfusion remains an unresolved challenge in the management of STEMI. Although primary PCI effectively restores epicardial coronary patency, a considerable proportion of patients continue to experience inadequate tissue-level perfusion due to microvascular obstruction. Future research efforts therefore focus on improving the understanding, detection, and treatment of coronary microvascular dysfunction in the setting of acute myocardial infarction.

One important area of future investigation involves the development of more accurate diagnostic tools for assessing microvascular injury. While angiographic indices such as MBG provide practical bedside information, advanced imaging modalities

may offer more precise characterization of microvascular obstruction. CMR imaging has become an important research tool because it allows direct visualization and quantification of microvascular obstruction and infarct size. Ongoing studies aim to integrate imaging biomarkers with clinical and biochemical parameters to improve risk stratification in STEMI patients (Eitel, et al., 2014).

Another promising direction involves the identification of novel biomarkers that reflect microvascular injury and reperfusion quality. Inflammatory markers, endothelial dysfunction indicators, and metabolic parameters such as HbA1c may provide complementary information regarding the vulnerability of the coronary microcirculation. Combining these biomarkers with imaging and angiographic parameters may improve the ability to identify patients at risk of impaired myocardial reperfusion and adverse outcomes (Jaffe, Dick, & Strauss, 2010).

Therapeutic strategies targeting microvascular protection also represent an active area of research. Several pharmacological approaches have been explored to reduce reperfusion injury and improve microvascular perfusion. These include anti-inflammatory therapies, antiplatelet agents, vasodilators, and drugs targeting oxidative stress pathways. Although some interventions have shown promising results in experimental models, translating these findings into consistent clinical benefits has remained challenging (Ibáñez, et al., 2015).

Mechanical and procedural strategies are also being investigated to reduce distal embolization and microvascular obstruction during PCI. Techniques such as thrombus aspiration, distal protection devices, and optimized stent implantation strategies have been evaluated with varying degrees of success. Continued refinement of interventional techniques may help minimize

procedural factors contributing to microvascular injury (Jolly, et al., 2015).

Finally, greater attention is being directed toward the role of metabolic optimization in improving cardiovascular outcomes. Chronic metabolic abnormalities, including dysglycemia, obesity, and insulin resistance, may predispose patients to microvascular dysfunction. Long-term management strategies aimed at improving metabolic control may therefore contribute to better vascular health and potentially reduce the severity of microvascular injury during acute coronary events (Rao Kondapally Seshasai, et al., 2011).

Future studies integrating metabolic, inflammatory, imaging, and procedural factors are likely to provide a more comprehensive understanding of microvascular dysfunction in STEMI. Such an integrated approach may ultimately lead to improved prevention, early detection, and targeted treatment strategies for patients at risk of impaired myocardial reperfusion.

Conclusion

Restoration of coronary blood flow through primary PCI represents the cornerstone of treatment in patients with STEMI. However, successful epicardial reperfusion does not always translate into effective tissue-level perfusion. A substantial proportion of patients develop impaired myocardial microvascular reperfusion, commonly referred to as the no-reflow phenomenon, which is associated with larger infarct size, reduced ventricular function, and increased mortality. Consequently, assessment of microvascular integrity has become an important component of contemporary STEMI management. Multiple mechanisms contribute to microvascular dysfunction during acute myocardial infarction. Distal embolization of thrombotic debris, endothelial swelling, inflammatory activation, oxidative stress, and microvascular thrombosis all play roles in the development of impaired tissue-level

perfusion. These processes may occur even when the epicardial artery has been successfully reopened, emphasizing the complexity of myocardial reperfusion beyond simple restoration of coronary patency.

Metabolic factors have increasingly been recognized as important determinants of coronary microvascular vulnerability. Chronic hyperglycemia promotes endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammatory activation, thereby creating a vascular environment that is more susceptible to ischemia–reperfusion injury. In this context, HbA1c has emerged as a clinically useful marker reflecting long-term glycemic exposure and cumulative metabolic injury. Evidence from clinical studies suggests that elevated HbA1c levels are associated with impaired myocardial reperfusion and worse outcomes in patients undergoing primary PCI for STEMI. Patients with higher HbA1c values tend to exhibit lower myocardial blush grades, higher markers of inflammation, and increased mortality during follow-up. These findings indicate that chronic glycemic burden may contribute to microvascular dysfunction independently of the categorical diagnosis of diabetes mellitus.

From a clinical perspective, evaluation of HbA1c may provide valuable information for risk stratification in patients presenting with acute myocardial infarction. Identifying individuals with elevated HbA1c levels may help clinicians anticipate impaired microvascular reperfusion and implement more intensive therapeutic strategies aimed at improving myocardial salvage and clinical outcomes.

References

Beckman, J. A., et al. (2013). Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. European heart journal, 34(31), 2444–2452.

Beckman, J. A., Creager, M. A., & Libby, P. (2002). Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA, 287(19), 2570–2581.

Brownlee M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes, 54(6), 1615–1625.

Camici, P. G., & Crea, F. (2007). Coronary microvascular dysfunction. The New England journal of medicine, 356(8), 830–840.

Ceriello A. (1997). Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association, 14 Suppl 3, S45–S49.

Cosentino, F., et al. (1997). High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. Circulation, 96(1), 25–28.

Eitel, I., et al. (2014). Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, 64(12), 1217–1226.

Fearon, W. F., et al. (2013). Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. Circulation, 127(24), 2436–2441.

Frangogiannis N. G. (2014). The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. Nature reviews. Cardiology, 11(5), 255–265.

Gerstein H. C. (2015). Diabetes: Dysglycaemia as a cause of cardiovascular outcomes. Nature reviews. Endocrinology, 11(9), 508–510.

Gibson, C. M., et al. (1996). TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. Circulation, 93(5), 879–888.

Gibson, C. M., et al. (2000). Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. Circulation, 101(2), 125–130.

Grant P. J. (2007). Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. Journal of internal medicine, 262(2), 157–172.

Hausenloy, D. J., et al. (2019). The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection. Cardiovascular research, 115(7), 1143–1155.

Heusch G. (2019). Coronary microvascular obstruction: the new frontier in cardioprotection. Basic research in cardiology, 114(6), 45.

Henriques, J. P., et al. (2002). Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. European heart journal, 23(14), 1112–1117.

Hombach, V., et al. (2005). Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. European heart journal, 26(6), 549–557.

Ibáñez, B., et al. (2015). Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. Journal of the American College of Cardiology, 65(14), 1454–1471.

Ito, H., et al. (1996). Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. Circulation, 93(11), 1993–1999.

Jaffe, R., Dick, A., & Strauss, B. H. (2010). Prevention and treatment of microvascular obstruction-related myocardial injury and coronary no-reflow following percutaneous coronary intervention: a systematic approach. JACC. Cardiovascular interventions, 3(7), 695–704.

Jolly, S. S., et al. (2015). Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. The New England journal of medicine, 372(15), 1389–1398.

Kannel, W. B., Wilson, P. W., & Zhang, T. J. (1991). The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. American heart journal, 121(4 Pt 2), 1268–1273.

Khan, S. W., et al. (2025). Prognostic Value of Myocardial Blush Grade in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI): Association With Reperfusion Success and In-Hospital Outcomes. Cureus, 17(11), e96717.

Khaw, K. T., et al. (2001). Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). BMJ (Clinical research ed.), 322(7277), 15–18.

Kloner R. A. (2011). No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics, 16(3-4), 244–250.

Libby, P., et al. (2009). Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. Journal of the American College of Cardiology, 54(23), 2129–2138.

Marfella, R., et al. (2003). Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. Diabetes care, 26(11), 3129–3135.

Mottillo, S., et al. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology, 56(14), 1113–1132.

Nathan, D. M., et al. (2008). Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes care, 31(8), 1473–1478.

Ndrepepa, G., et al. (2010). 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, 55(21), 2383–2389.

Niccoli, G., et al. (2009). Myocardial no-reflow in humans. Journal of the American College of Cardiology, 54(4), 281–292.

Niccoli, G., et al. (2016). Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. European heart journal, 37(13), 1024–1033.

Rao Kondapally Seshasai, S., et al. (2011). Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. The New England journal of medicine, 364(9), 829–841.

Schmidt, A. M., et al. (2000). The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. Biochimica et biophysica acta, 1498(2-3), 99–111.

Selvin, E., et al. (2004). Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Annals of internal medicine, 141(6), 421–431.

Selvin, E., et al. (2010). Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. The New England journal of medicine, 362(9), 800–811.

Stone, G. W., et al. (2002). Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, 39(4), 591–597.

Timmer, J. R., et al. (2011). Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. Circulation, 124(6), 704–711.

Topol, E. J., & Yadav, J. S. (2000). Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. Circulation, 101(5), 570–580.

van 't Hof, A. W., et al. (1998). Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Circulation, 97(23), 2302–2306.

van Kranenburg, M., et al. (2014). Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. JACC. Cardiovascular imaging, 7(9), 930–939.

Villanueva F. S. (2002). Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. The American journal of cardiology, 90(10A), 38J–47J.

Wu, K. C., et al. (1998). Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. Circulation, 97(8), 765–772.

Yellon, D. M., & Hausenloy, D. J. (2007). Myocardial reperfusion injury. The New England journal of medicine, 357(11), 1121–1135.

Yılmaz, MM. (2013) Relationship between myocardial blush grade and hemoglobin A1c after primary percutaneous intervention

in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. [Cardiology specialty thesis]. Ankara: Ankara Numune Training and Research Hospital; 2013. Available from: Turkish Council of Higher Education National Thesis Center (No: 984750).

BÖLÜM 5

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ YOĞUN BAKIMINDA ARTERİYEL KAN GAZI ANALİZİ: FİZYOPATOLOJİK TEMELLER VE KLİNİK YÖNETİM

1. Dinçer Uysal[1]
2. Emre Yavuz[2]

Giriş

Kalp ve damar cerrahisi (KVC) sonrası yoğun bakım süreci, hastanın hemodinamik stabilitesinin korunması ve organ perfüzyonunun sürdürülmesi açısından kritik bir dönemdir. Bu süreçte arteriyel kan gazı (ABG) analizi; hastanın asit-baz dengesini, ventilasyon durumunu ve oksijenasyon düzeyini değerlendirmede kullanılan temel tanısal araçlardan biridir. Özellikle kardiyopulmoner bypass (CPB) kullanımı, hipotermi uygulamaları ve büyük hacimli sıvı replasmanı gibi cerrahiye özgü faktörler, asit-baz dengesinde karmaşık değişikliklere yol açabilmektedir. Güncel literatür, ABG analizinin yalnızca anlık bir veri sunmadığını; perioperatif komplikasyonların erken saptanması ve tedavi

[1] Doç. Dr., SDÜ Kalp ve Damar Cerrahisi, KVC, ORCID: 0000-0002-8498-9076
[2] Araştırma Görevlisi, SDÜ Kalp ve Damar Cerrahisi, KVC, ORCID: 0009-0002-6308-6094

stratejilerinin belirlenmesinde de yol gösterici olduğunu vurgulamaktadır (Lee, 2025; Agrò et al., 2026).

KVC yoğun bakım ünitesinde ABG analizi; kardiyak patolojilerin, komorbiditelerin ve cerrahi travmanın metabolik etkilerinin izlenmesine olanak tanır. Postoperatif dönemde kalıcı asit-baz dengesizliklerinin artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle klinisyenlerin kan gazı parametrelerindeki sapmaları fizyopatolojik bir perspektifle yorumlaması, hasta yönetiminin temel bileşenlerinden biridir (Habib et al., 2025).

Arteriyel ve Venöz Kan Gazı: Kritik Karşılaştırma

Yoğun bakım pratiğinde arteriyel örnekleme altın standart olsa da santral venöz kateteri bulunan hastalarda venöz kan gazı (VBG) da sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, iki yöntem arasında klinik karar verme sürecini etkileyebilecek temel farklar bulunmaktadır. Aşağıdaki tablo, arteriyel ve venöz kan gazı parametreleri arasındaki tipik farkları ve klinik kullanım alanlarını özetlemektedir:

Tablo 1. Arteriyel ve venöz kan gazı parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Arteriyel (ABG)	Venöz (VBG)	Klinik not
Örnekleme	Arter (radial, femoral)	Santral ven / periferik ven	ABG daha invazivdir.
Oksijenasyon	Doğru (PaO_2, SaO_2)	Güvenilmez	Oksijenasyon için ABG şarttır.
pH	7.35–7.45	~0.03 daha düşük	Asit-baz takibi için VBG kullanılabilir.
$PaCO_2$	35–45 mmHg	2–6 mmHg daha yüksek	Ventilasyon takibinde dikkatli olunmalıdır.
Klinik kullanım	Solunum yetmezliği, akut şok	Asit-baz ve metabolik takip	$ScvO_2$ hemodinamik izlemde değerlidir.

Kaynak: Lee (2025), Wanzer et al. (2024) ve ilgili kaynaklar temel alınarak yazarlar tarafından hazırlanmıştır.

KVC hastalarında santral venöz oksijen satürasyonu ($ScvO_2$), doku oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengeyi yansıtması bakımından kritik öneme sahiptir. $ScvO_2$ değerinin normalden düşük olması, yetersiz oksijen sunumunu (düşük kardiyak debi, anemi) veya artmış oksijen tüketimini (titreme, ağrı, sepsis) işaret edebilir. Öte yandan, venöz-arteriyel CO_2 farkının (pCO_2 gap) 6 mmHg'nin üzerinde olması, doku perfüzyonunun yetersiz olduğunu ve kardiyak debinin artırılması gerekebileceğini düşündürür (Wanzer et al., 2024; "The role of central venous oxygen saturation…," 2026).

Asit-Baz Dengesi ve Fizyolojik Temeller

Geleneksel olarak asit-baz dengesi, Henderson–Hasselbalch denklemi üzerinden pH, $PaCO_2$ ve HCO_3^- ilişkisiyle açıklanmaktadır. Bu denklem, iç tutarlılık kontrolü için vazgeçilmezdir. Ancak KVC hastalarında, özellikle yoğun sıvı replasmanı ve elektrolit değişikliklerinin olduğu durumlarda, Stewart yaklaşımı (fizikokimyasal yaklaşım) daha kapsamlı bir analiz sunar. Stewart yaklaşımı; güçlü iyon farkı (SID), toplam zayıf asit konsantrasyonu (A_{tot}) ve $PaCO_2$ olmak üzere üç bağımsız değişken üzerinden pH değişimlerini açıklar. Modern KVC kaynakları, özellikle ölçülemeyen anyonların etkisini anlamak için bu iki yaklaşımın birlikte değerlendirilmesini önermektedir (Agrò et al., 2026; Guarnieri et al., 2025).

Henderson–Hasselbalch denklemi: $pH = 6.1 + \log ([HCO_3^-] / (0.03 \times PaCO_2))$

ABG analizinde normal referans değerleri; pH için 7.35–7.45, $PaCO_2$ için 35–45 mmHg, HCO_3^- için 22–26 mmol/L ve baz fazlası (BE) için yaklaşık ±2 mmol/L olarak kabul edilir. Bu

değerlerden sapmalar, respiratuvar veya metabolik kökenli asidoz ve alkaloz tablolarını tanımlar.

Sistematik Yorumlama: CLEAR Yaklaşımı

KVC yoğun bakımında karmaşık kan gazı tablolarını hızlı ve doğru biçimde analiz etmek için sistematik bir yaklaşım şarttır. CLEAR yaklaşımı, klinisyene beş adımda rehberlik eder:

1. **C (Check Oxygenation):** PaO_2 ve SaO_2 değerlerini kontrol edin. Hipoksemi (PaO_2 < 80 mmHg) varlığı, ilk müdahale edilmesi gereken durumlardan biridir.
2. **L (Look at pH Status):** pH değerine bakarak asidemi (< 7.35) veya alkalemi (> 7.45) durumunu belirleyin.
3. **E (Evaluate Primary Disorder):** $PaCO_2$ ve HCO_3^- değerlerini inceleyerek birincil sorunun respiratuvar mı, yoksa metabolik mi olduğunu saptayın.
4. **A (Assess Compensation):** Vücudun bu bozukluğa verdiği kompansatuvar yanıtın tam, kısmi veya yetersiz düzeyde olup olmadığını değerlendirin.
5. **R (Review for Mixed Disorders):** Anyon açığı ve delta açığı hesaplamaları ile altta yatan mikst bozuklukları (örneğin metabolik asidoz ile respiratuvar alkaloz birlikteliği) değerlendirin (Habib et al., 2025).

Kardiyopulmoner Bypass'ın (CPB) ABG Üzerindeki Etkileri

Kardiyopulmoner bypass süreci, asit-baz fizyolojisini derinden etkileyen bir dizi değişikliğe neden olur. Bu dönemde özellikle hipotermi yönetimi stratejileri (alfa-stat ve pH-stat) ABG yorumlamasında kritik rol oynar:

- **Alfa-stat yönetimi:** Kan gazı değerlerini sıcaklığa göre düzeltmez. Hücresel enzim fonksiyonlarını ve serebral otoregülasyonu korumayı hedefler. Genellikle erişkin cerrahisinde tercih edilir.

- **pH-stat yönetimi:** Kan gazı değerlerini hastanın gerçek vücut sıcaklığına göre düzeltir. Serebral kan akımını artırmak amacıyla CO_2 eklenmesini içerir; genellikle pediatrik vakalarda ve derin hipotermik dolaşım durması durumlarında kullanılır.

Ayrıca CPB sırasında oluşan hemodilüsyon, plazma protein konsantrasyonunu düşürerek zayıf asitlerin (A_{tot}) azalmasına ve dolayısıyla iyatrojenik alkaloz eğilimine yol açabilir. Bununla birlikte, nonpulsatil akım ve inflamatuvar yanıt, doku hipoperfüzyonuna neden olarak metabolik asidoz gelişimini tetikleyebilir (Agrò et al., 2026; Marion & Vuckovic, 2025).

Doku Perfüzyonunun İzlenmesi: Laktat ve $ScvO_2$

KVC yoğun bakımında laktat düzeyi, doku hipoksisi ve anaerobik metabolizmanın duyarlı göstergelerinden biridir. Normal değer genellikle 2.0 mmol/L'nin altındadır; 4.0 mmol/L'nin üzerindeki değerler ise kritik eşik olarak kabul edilir. Ancak tek bir laktat ölçümünden ziyade laktat klirensi (laktatın zamanla düşme hızı) sağkalım açısından daha güçlü bir prognostik göstergedir. İlk 24 saat içinde laktatın normale dönmesi, başarılı resüsitasyonun ve daha iyi prognozun göstergesi olabilir (Prawira & Silawati, 2025; "Prognostic value of combined arterial lactate…," 2023).

Laktat artışı her zaman hipoksiye bağlı olmayabilir (tip B hiperlaktatemi). Karaciğer yetmezliği, epinefrin kullanımı veya CPB stresi gibi durumlar da laktat düzeyini yükseltebilir. Bu nedenle laktat, $ScvO_2$ ve pCO_2 gap ile birlikte değerlendirilmelidir. $ScvO_2$ ile birlikte seyreden yüksek laktat, "gerçek" bir doku perfüzyon bozukluğuna işaret ederken; normal $ScvO_2$ ile seyreden yüksek laktat, metabolik nedenleri veya mikrosirkülasyon bozukluklarını (sitopatik hipoksi) düşündürmelidir ("The role of central venous oxygen saturation…," 2026; "Venous-to-arterial CO_2 difference…," 2025).

Cerrahi Komplikasyonların ABG İpuçları

KVC sonrası gelişen cerrahi komplikasyonlar, kan gazı parametrelerinde özgül paternler oluşturur. Bu paternlerin erken tanınması, hayat kurtarıcı müdahalelerin zamanında yapılmasını sağlar:

- **Düşük debi sendromu (LCOS):** pH düşüşü, laktat yükselişi ve $ScvO_2$ değerinde belirgin azalma ile karakterizedir. Doku hipoperfüzyonunun erken bulgularındandır.
- **Kanama ve tamponad:** Baz açığındaki artış ve laktatın erken yükselişi, hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki düşüşten önce gizli kanamanın habercisi olabilir.
- **Pulmoner emboli:** Genellikle respiratuvar alkaloz (hiperventilasyona bağlı), hipoksemi ve genişlemiş alveoler-arteriyel (A–a) gradyan ile kendini gösterir.
- **Sepsis / SIRS:** Başlangıçta respiratuvar alkaloz görülebilirken, tablo ilerledikçe laktatın persistan yüksekliği ve mikst tipte asit-baz bozuklukları (metabolik asidoz ile respiratuvar alkaloz) tabloya hâkim olur (Habib et al., 2025; Dabbagh, 2026).

Klinik İncelikler ve Güvenlik Önlemleri

Doğru bir ABG analizi için preanalitik hataların önlenmesi esastır. Örnekleme öncesinde kollateral dolaşımın Allen testi ile değerlendirilmesi, arteriyel iskemi riskini azaltır. Örnek alımı sırasında tam steril teknik uygulanmalı, hava kabarcıklarından kaçınılmalı ve uygun heparinize enjektörler kullanılmalıdır. Ayrıca örneklerin en geç 15–30 dakika içinde analiz edilmesi; gecikme olacaksa metabolik faaliyetlerin yavaşlatılması amacıyla uygun koşullarda saklanması gerekir (“Arterial blood gas analysis…,” 2025).

KVC hastalarında alveoler-arteriyel (A–a) gradyanın hesaplanması, hipokseminin nedenini (hipoventilasyon veya parankimal sorun) ayırt etmede yardımcıdır. Postoperatif dönemde genişlemiş bir A–a gradyanı; atelektazi, plevral efüzyon veya pulmoner ödem gibi akciğer parankimini ilgilendiren sorunları öncelikle akla getirmelidir.

A–a gradyanı: $P(A–a)O_2 = [FiO_2 \times (P_{atm} - P_{h_2o}) - (PaCO_2 / 0.8)] - PaO_2$

Normal değer ≈ (Yaş / 4) + 4

Sonuç

Arteriyel kan gazı analizi, kalp ve damar cerrahisi yoğun bakımında hastanın fizyolojik durumunu yansıtan “altın standart” bir monitörizasyon yöntemidir. Tekil değerlerden ziyade parametrelerdeki trend analizi, cerrahi komplikasyonların erken yakalanmasında daha değerlidir. Klinisyenlerin CLEAR gibi sistematik yaklaşımları kullanması ve laktat klirensi gibi dinamik göstergeleri izlemesi, postoperatif bakım kalitesini ve hasta sağkalımını artırabilir.

Kaynakça/References

Agrò, F. E., Pascarella, G., & Ruggiero, A. (2026). Acid–base balance and blood gas analysis after adult cardiac surgery. In *Postoperative critical care for adult cardiac surgical patients* (pp. 245–268). Springer.

Arterial blood gas analysis and clinical decision-making in critical care. (2025). *Healthcare, 13*(3), 261.

Dabbagh, A. (2026). *Postoperative critical care for adult cardiac surgical patients*. Springer Nature.

Guarnieri, M., et al. (2025). Acid–base disturbances after cardiac surgery: A cohort study using the physicochemical approach. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 39*(2), 315–324.

Habib et al. (2025). Clinical applications, interpretation and future directions of blood gas analysis. *Medicine International, 5*(1), 291.

Lee, G. R. (2025). Arterial blood gas analysis: Current approaches and perioperative management. *Journal of Clinical Anesthesia, 84*, 110–125.

Marion, W., & Vuckovic, D. (2025). Arterial blood gas interpretation during cardiopulmonary bypass. In *Clinical perfusion for cardiac surgery*.

Prawira, Y., & Silawati, T. (2025). Perfusion index and lactate clearance as microcirculation parameters in post-cardiac surgery. *Paediatrica Indonesiana, 65*(1), 45–52.

Prognostic value of combined arterial lactate and central venous oxygen saturation in cardiac patients. (2023). *Journal of Intensive Care, 11*, 54.

The role of central venous oxygen saturation ($ScvO_2$) in cardiac surgery outcomes. (2026). *International Journal of Cardiology, 412*, 102–115.

Venous-to-arterial CO_2 difference as a marker of tissue perfusion in cardiac surgery. (2025). *Annals of Cardiac Anaesthesia, 28*(2), 180–188.

Wanzer et al. (2024). Implementation of an arterial blood gas indication algorithm in cardiac surgery ICUs. *Critical Care Medicine, 52*(3), 450–458.


BİDGE