

CHADS₂-VA₂Sc Skorunun Akut Koroner Sendrom Hastalarında 5 Yıllık Tüm Nedenli Mortaliteyi Öngördürücü Değeri

Predictive Value of CHADS₂-VA₂Sc Score for 5-Year All-Cause Mortality in Acute Coronary Syndrome Patients

Ömer Faruk Çırakoğlu

Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Trabzon, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ömer Faruk Çırakoğlu

Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Soguksu Vatan skk. No:9, 61040 Trabzon, Türkiye

T: +90 541 257 87 57

E-mail : omerfcirakoglu@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.01.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 28.03.2021

Orcid :

Ömer Faruk Çırakoğlu <https://orcid.org/0000-0002-1815-437X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):312-321) DOI: 10.31832/smj.859171

Öz

Amaç	Çalışmamızda akut koroner sendrom (AKS) tanılı hastalarda, atriyal fibrilasyon hastalarında inme riskinin skorlanmasında kullanılan CHADS ₂ -VA ₂ Sc skorunun 5 yıllık tüm nedenli ölümleri öngördürücü değerini araştırmayı amaçladık.
Gereç ve Yöntem	Ocak 2014 ve Şubat 2015 tarihleri arasında merkezimizde AKS tanısıyla takip edilen 251 hasta ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların CHADS ₂ -VA ₂ Sc skorları taburculuk öncesi hesaplandı ve skorlara göre ≤1, 2-4, ≥5 olmak üzere üç grupta incelendiler. Primer sonlanım noktası tüm nedenli ölümler olarak belirlendi. Hastalar medyan 62 ay (25.-75. persantil: 42-69 ay) takip edildi. Ölümlerin bağımsız öngördürücü parametrelerini saptamak için çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen 251 hastadan takip süresince toplamda 82 hasta (%32.7) ölmüştür. 5 yıllık tüm nedenli ölümler CHADS ₂ -VA ₂ Sc skoru ≥5 olan hasta grubunda diğer tertillerden anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (%3.7 vs %22.4 vs %71.4). Kaplan-Meier sağkalım analizinde CHADS ₂ -VA ₂ Sc skoru ≥5 olan hastalar için önemli ölçüde daha düşük 5 yıllık sağkalım oranları gösterildi. Bağımsız prediktörlerin saptanması için iki ayrı modelde yapılan Cox regresyon analizinde SYNTAX skoru (SS), CHADS ₂ -VA ₂ Sc skoru (sürekliliği değişken) (Hazard ratio [HR]: 1.570, %95 güven aralığı [GA]:1.358-1.815, P<0.001), ve CHADS ₂ -VA ₂ Sc skorunun ≥5 olması (HR:4.710, %95 GA: 2.997-7.403, P<0.001) 5 yıllık tüm nedenli ölümlerin bağımsız prediktörleri olarak saptandı.
Sonuç	Çalışmamızda yüksek CHADS ₂ -VA ₂ Sc skoruna sahip hastaların 5 yıllık uzun dönem takipte artmış ölüm riskine sahip olduğu ortaya konmuştur. Herhangi bir hesaplayıcı algoritmaya ihtiyaç duyulmayan CHADS ₂ -VA ₂ Sc skorunun, AKS hastalarında uzun dönem ölümlerin bağımsız öngördürücüsü olarak kullanılabilecek basit, pratik ve değerli bir skorlama sistemi olabileceği gösterilmiştir.
Anahtar Kelimeler	CHADS ₂ -VA ₂ Sc skoru; akut koroner sendrom; 5-yıllık ölüm

Abstract

Objective	In our study, we aimed to investigate the predictive value of the CHADS ₂ -VA ₂ Sc score, which is used for scoring the risk of stroke in patients with atrial fibrillation, for 5-year all-cause mortality in patients with acute coronary syndrome (ACS).
Materials and methods	Patients who were diagnosed with ACS between January 2014 and February 2015 in our center were consecutively included in this study. The CHADS ₂ -VA ₂ Sc scores of the patients were calculated before discharge and were examined in three groups as ≤1, 2-4, and ≥5. The primary endpoint was determined as all-cause mortality. Patients were followed for a median of 62 months (25th-75th percentile: 42-69 months). Multivariate Cox regression analysis was performed to determine independent predictors of mortality.
Results	Of the 251 patients included in the study, a total of 82 patients (32.7%) died during the follow-up period. The 5-year all-cause mortality was significantly higher in the patient with CHADS ₂ -VA ₂ Sc score ≥5 than the other groups (3.7% vs 22.4% vs 71.4%). Kaplan-Meier survival analysis demonstrated significantly lower 5-year survival rates for patients with a CHADS ₂ -VA ₂ Sc score ≥5. Multivariate Cox regression analysis performed in two separate models to identify independent predictors: SYNTAX score (SS), CHADS ₂ -VA ₂ Sc score (continuous variable) (Hazard ratio [HR]:1.570, 95% confidence interval [CI]:1.358-1.815, P<0.001), and CHADS ₂ -VA ₂ Sc score ≥5 (HR:4.710, 95% CI:2.997-7.403, P<0.001) were determined as independent predictors of 5-year all-cause mortality.
Conclusion	It was shown that CHADS ₂ -VA ₂ Sc score predicted long-term mortality in ACS patients. This simple and cost-effective scoring tool, without complex algorithms, can be used as an independent predictor of long term mortality in ACS patients.
Keywords	CHADS ₂ -VA ₂ Sc score; acute coronary syndrome; 5-year mortality

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünya genelinde major mortalite ve morbidite nedenidir. Koroner arter hastalığı (KAH) KVH'lerin önde gelen komponentidir ve endüstriyel ülkelerde ölümlerin en önde gelen nedenidir.^{1,2} KAH'lerde ölüm oranları, günümüzde gelişen primer ve sekonder koruma stratejileri ile akut koroner sendrom (AKS) tedavisindeki gelişmelere paralel olarak önceki dekatlara kıyasla azalmış olmasına rağmen halen yüksek seviyelerdedir. Akut koroner sendrom hastalarında uzun dönem klinik sonuçlar ulusal ve uluslararası kayıtlardan elde edilen çalışmalarda belirtilmiştir.³⁻⁶ Bu çalışmalarda takip süreleri genellikle 12 ay veya daha kısadır, ayrıca AKS'nin güncel tedavi ve tanı metotlarının sonuçlarını yansıtmamaktadırlar.

AKS hastalarında ölüm riski değerlendirmesinde kullanılan basit bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. Atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında iskemik inme riski skorlamasında kullanılan CHADS₂ ve CHADS₂-VA₂Sc skorları AF olan ve olmayan farklı hasta gruplarında ölüm riski belirteci olarak değerlendirilmiştir.⁷⁻¹⁰ Bu çalışmalarda artmış skorların kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda CHADS₂-VA₂Sc skorunun AF varlığından bağımsız olarak, KAH tanısı ilk olarak AKS ile konulan hastalarda 5 yıllık tüm nedeni ölümler ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma protokolü ve hasta seçimi

Çalışmaya Ocak 2014 ve Şubat 2015 tarihleri arasında merkezimizde AKS tanısıyla takip edilip koroner anjiyografi yapılan hastaları retrospektif kohort olarak dahil ettik. Akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısı karakteristik semptomları olan hastalarda, kardiyak troponin-I seviyelerinde yükseklik ve elektrokardiyografide ST-segment ve T dalga değişikliği varlığı ile tanımlandı.¹¹ ST segment elevasyonu miyokard infarktüsü (STEMI) ardışık iki derivasyonda ≥ 0.1 mV ST segment elevasyonu olması veya yeni gelişen sol dal bloğu varlığı olarak tanımlandı. ST segment ele-

vasyonu miyokard infarktüsü (NSTEMI) hastaları ise AMI olan ancak ST segment elevasyonu olmayan hastalar olarak belirlendi. Ek olarak, USAP hastaları, AKS düşürdüren iskemik bulguları olan ancak kardiyak hasar belirteçlerinde yükselme olmayan hastalar olarak belirlendi.¹² Daha öncesinde KAH öyküsü olan veya KAH nedeniyle girişimsel tedavi (perkütan koroner işlem veya koroner arter bypass cerrahisi) öyküsü olanlar, New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıf 3-4 olan hastalar, renal replasman tedavisi alan hastalar, inflamatuvar hastalığı olan ve akut enfeksiyöz durumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu onayı alındı (Tarih: 15.04.2015, protokol no: 2015/10).

Veri toplaması

Sosyodemografik veriler ve tıbbi öykü başvurudan sonraki 24 saat içinde kaydedildi. Hastanın antihipertansif ilaçlar kullanması ya da iki veya daha fazla ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg'den veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg' den daha büyük olması hipertansiyon olarak tanımlandı. Diyabetes mellitus (DM) varlığı, aşağıdaki kriterlerden en az birine göre teşhis edildi: i) DM öyküsü ve herhangi bir antidiyabetik ilaç alıyor olması; ii) 200 mg/dL veya daha yüksek rastgele ölçülen kan şekeri değeri; iii) A1C değerleri yüzde 6.5 veya daha yüksek olması. Sigara içilmesi, daha öncesinde tütün mamülleri kullanım öyküsü olarak belirlendi. Aile öyküsü varlığı, bireyin birinci derece yakınlarından (ebeveyn veya kardeş) erkek olanlarda 55 ve kadın olanlarda 65 yaşından önce KAH saptanması veya KAH nedeniyle ölüm olarak tanımlandı. Dislipidemi varlığı, Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) III verilerinden yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış persentillere göre tanımlanmıştır. Hastaların kanları biyokimyasal tahlil amacıyla, otomatik bir klinik kimya analizörü ile değerlendirildi (AU680 Beckman Coulter K.K., Tokyo, Japonya). Tam kan sayımı parametrelerinin belirlenmesi için otomatik hematoloji analizörü (Mindray Medical Electronics Co. Shenzhen, Çin) kullanıldı.

Koroner anjiyografi ve ekokardiyografi

Tüm hastalara trans-radyal veya trans-femoral Judkins tekniği ile koroner anjiyografi yapıldı. Floroskopik görüntü kayıtları iki uzman girişimsel kardiyolog tarafından değerlendirildi. Görsel değerlendirme konusunda anlaşmazlık olması durumunda, nihai karara üçüncü bir girişimsel kardiyologun da katılımıyla konsensus sonucu ile varıldı. ≥ 1.5 mm çapında olan epikardiyal arterlerde ≥ 50 lümen daralması oluşturan her lezyon Syntax skoru (SS) hesaplamasında kullanıldı. Hesaplama için online SS hesaplayıcı kullanıldı (www.syntaxscore.com, sürüm 2.28). Revaskülarizasyon stratejilerinin seçimi ilgili hekimlerin takdirine ve gereken durumlarda kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi hekimlerinden oluşan konsey kararına bırakıldı. Tüm hastalara taburcu olmadan önce ayrıntılı iki boyutlu ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Ekokardiyografi Philips Epiq 7 sistemleri (Philips Medical Systems, Andover, MA) kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) Simpson yöntemi kullanılarak ölçüldü.

CHADS₂-VA₂Sc skoru değerlendirilmesi

Tüm hastaların taburculuk öncesinde CHADS₂-VA₂Sc skoru (Kalp yetersizliği: 1 puan, hipertansiyon: 1 puan, ≥ 75 yaş: 2 puan, diyabetes mellitus: 1 puan, inme öyküsü: 2 puan, vasküler hastalık varlığı: 1 puan, 65-74 yaş: 1 puan, kadın cinsiyet: 2 puan) hesaplandı.¹³ Ayrıca hastaların Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk skorları da hesaplandı (<http://www.outcomes-umassmed.org/grace/>).¹⁴ Hastalar önceki çalışmalarda belirtilen inme riskine göre sınıflama göz önüne alınarak¹⁵, skorlara göre ≤ 1 , 2-4, ≥ 5 CHADS₂-VA₂Sc skoru şeklinde gruplandırıldı.

Takip ve sonlanım noktaları

Çalışmanın uzun dönem primer sonlanım noktası tüm nedeni ölüm olarak belirlendi. Sekonder sonlanım noktası reinfarktüs ve revaskülarizasyon olarak belirlendi. Primer ve sekonder sonlanım noktaları için hastane elektronik kayıtları ve/veya ulusal hasta elektronik database sistemleri kullanıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım açısından test edildi. Veriler, normal dağılımlı sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ile ifade edildi ve varyans analizi yada bağımsız örneklem T testi ile kıyaslandı. Çarpık dağılımlı sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralıklar olarak ifade edildi ve Kruskal-Wallis H-test yada Mann-Whitney U testi ile kıyaslandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdesel oran olarak ifade edildi ve Fisher's exact veya ki-kare testi ile kıyaslandı. CHADS₂-VA₂Sc tertilleri Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ile gösterildi ve log-rank testi ile kıyaslandı. Tüm nedeni ölümlerin risk faktörleri için, tek değişkenli analizde P değeri < 0.05 olan değişkenler potansiyel bir risk olarak belirlendi ve çok değişkenli Cox regresyon analizine (stepwise backward model) dahil edildiler, sonuçlar hazard ratio (HR) ve güven aralığı (GA) olarak belirtildi. P $< 0,05$ (2-tailed) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 251 AKS tanılı hasta dahil edildi. Hastaların ortanca CHADS₂-VA₂Sc skoru 3 (çeyrekler arası aralık 2-5) idi. Hastalar CHADS₂-VA₂Sc skoruna göre 3 gruba ayrıldı; skoru ≤ 1 olanlar (n= 27), 2-4 olanlar (n=161), ≥ 5 olanlar (n=63). Tüm hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve anjiyografik karakteristikleri Tablo 1 ve 2 'de gösterilmektedir. CHADS₂-VA₂Sc skor tertillerine göre oluşturulan gruplar arasında GRACE risk skoru, AKS öncesi olan AF ve sonrası yeni başlangıçlı AF, hemoglobin, lenfosit, üre, C-reaktif protein, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile SS, koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi ile tedavi edilme oranları, tüm nedeni ölüm ve reinfarktüs oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermekteydi.

Uzun dönem takip sonuçları

Uzun dönem takip sonuçları Tablo 1 de belirtilmiştir. Hastaların medyan takip süresi 62 aydır (25.-75. persantil: 42-69 ay). Tüm nedeni ölümler CHADS₂-VA₂Sc skoru ≥ 5

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun CHADS2-VA2Sc Skoru Tertillerine Göre Demografik, Klinik, Laboratuvar, Anjiyografik Özellikleri ile Uzun Dönem Takip Sonuçları

	Tüm hastalar	CHADS ₂ -VA ₂ Sc skoru			P değeri
		≤1	2-4	≥5	
	n=251	n=27	n=161	n=63	
Demografik özellikler					
Yaş (yıl)	64 (55-75)	48 (41-53)	61 (55-69)	76 (72-81)	<0.001a
≤64 yaş, n (%)	126 (50.2)	27 (100)	97 (60.2)	2 (3.2)	-
65-74 yaş, n (%)	62 (24.7)	-	42 (26.1)	20 (31.7)	-
≥75 yaş, n (%)	63 (25.1)	-	22 (13.7)	41 (65.1)	-
Erkek cinsiyet, n (%)	177 (70.5)	27 (100)	129 (80.1)	21 (33.3)	<0.001*
Diabetes mellitus, n (%)	61 (24.3)	-	24 (14.9)	37 (58.7)	<0.001*
Sigara kullanımı, n (%)	221 (88)	21 (77.8)	151 (93.8)	49 (77.8)	0.001*
Hipertansiyon, n (%)	204 (81.3)	-	142 (88.2)	62 (98.4)	<0.001*
Dislipidemi, n (%)	118 (47)	13 (48.1)	75 (46.6)	30 (47.6)	0.983*
Ailede KAH öyküsü, n (%)	85 (33.9)	9 (33.3)	58 (36)	19 (30.2)	0.703*
Klinik özellikler					
VKİ (kg/m ²)	31.8 ± 5.3	32 ± 6	31.8 ± 5.1	31.7 ± 5.2	0.952b
Kalp yetersizliği (EF<%40), n (%)	55 (21.9)	-	25 (15.5)	30 (47.6)	<0.001*
İskemik inme/GİA öyküsü, n (%)	-	-	1 (0.6)	20 (31.7)	<0.001*
AKS öncesi AF, n (%)	32 (12.7)	-	14 (8.7)	18 (28.6)	<0.001*
AKS sonrası YBAF, n (%)	34 (13.5)	-	12 (7.5)	22 (34.9)	<0.001*
AKS tipleri					
STEMI, n (%)	127 (50.6)	14 (51.9)	76 (47.2)	37 (58.7)	0.299*
NSTEMI, n (%)	103 (41)	12 (44.4)	70 (43.5)	21 (33.3)	0.356*
USAP, n (%)	21 (8.4)	1 (3.7)	15 (9.3)	5 (7.9)	0.617*
GRACE skoru	98 (77-121)	68 (54-80)	90 (77-112)	150 (115-165)	<0.001a
Geliş kalp hızı (atım/dk)	72 (67-78)	72 (64-81)	72 (67-78)	73 (67-81)	0.263a
Geliş sistolik kan basıncı (mmHg)	120 (106-128)	128 (111-153)	121 (107-135)	111 (101-121)	<0.001a
Geliş diyastolik kan basıncı (mmHg)	70 (65-75)	73 (62-90)	70 (65-75)	70 (65-74)	0.134a
Laboratuvar parametreleri					
SVEF (%)	48 (40-60)	55 (47-60)	50 (45-60)	40 (30-50)	<0.001a
Hemoglobin (mg/dl)	13.6 (12.1-14.8)	14.6 (13.8-15.8)	13.8 (12.5-15)	11.9 (10.6-13)	<0.001a
Beyaz küre (103 /µl)	9.5 (7.7-12.1)	10.2 (7.7-12.6)	9.7 (7.9-12.3)	9.2 (7.3-11.6)	0.390a
Nötrofil (103 /µl)	7.1 (5-9.7)	6.7 (4.3-9.9)	7.3 (5.1-10.1)	6.3 (5-8.8)	0.705a
Lenfosit (103 /µl)	1.8 (1.3-2.3)	2.1 (1.6-2.4)	1.8 (1.3-2.3)	1.6 (1-2.3)	0.037a
Platelet /mm ³	215 (185-258)	222 (210-276)	208 (179-248)	237 (187-284)	0.056a
Serum kreatinin (mg/dl)	0.84 (0.72-1.05)	0.80 (0.72-0.88)	0.84 (0.7-1)	0.92 (0.74-1.2)	0.233a
Üre (mg/dl)	38 (30-46)	30 (25-36)	37 (30-45)	44 (38-60)	<0.001a
Açlık kan şekeri (mg/dl)	106 (99-113)	103 (94-114)	105 (98-112)	109 (102-117)	0.065a
CRP (mg/dl)	1.3 (0.7-2.5)	1 (0.5-2.1)	1.2 (0.7-2.25)	1.67 (1-3.6)	0.009a
Total kolesterol (mg/dl)	182 (163-210)	183 (135-213)	192 (171-214)	171 (157-189)	0.001a
LDL-K (mg/dl)	147 ± 37	151 ± 32	150 ± 32	139 ± 36	0.151b
HDL-K (mg/dl)	41 (34-46)	42 (38-45)	42 (35-46)	39 (31-45)	0.033a
Trigliserid (mg/dl)	123 (97-157)	135 (106-155)	118 (95-158)	133 (100-158)	0.324a
Anjiyografik özellikler					
SYNTAX skoru	14.5 (8-21)	8 (5-11.5)	13 (8-20.5)	20 (12-24)	<0.001a
PKG, n (%)	214 (85.3)	27 (100)	142 (88.2)	45 (74.4)	<0.001*
KABG, n (%)	37 (14.7)	-	19 (11.8)	18 (28.6)	<0.001*
Uzun dönem takip (medyan 62 ay)					
Tüm nedenli mortalite, n (%)	82 (32.7)	1 (3.7)	36 (22.4)	45 (71.4)	<0.001*
Reinfarktüs, n (%)	40 (15.9)	2 (7.4)	22 (13.7)	16 (25.4)	0.043*
Revaskularizasyon, n (%)	83 (33.1)	6 (22.2)	60 (37.3)	17 (27)	0.152*
Kısaltmalar: AF: Atriyal fibrilasyon; AKS: Akut koroner sendrom; CRP: C-reaktif protein; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; GİA: Geçici iskemik atak; HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; KABG: Koroner arter bypass grefti; KAH: Koroner arter hastalığı; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; NSTEMI: ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü; PKG: Perkütan koroner girişim; STEMI: ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; USAP: Unstabil anjina pektoris; VKİ: Vücut kitle indeksi; YBAF: Yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon.					
* Kruskal-Wallis H-test ^b Varyans analizi testi * Ki-kare testi					

Tablo 2. Çalışma Populasyonunun Sağkalm ve Mortalite Gruplarının Demografik, Klinik, Laboratuvar, Anjiyografik Özellikleri

	Sağkalm grubu n=169	Mortalite grubu n=82	P değeri
Demografik özellikler			
≤64 yaş, n (%)	100 (59.2)	26 (31.7)	<0.001*
65-74 yaş, n (%)	42 (24.9)	20 (24.4)	0.837*
≥75 yaş, n (%)	27 (16)	36 (43.9)	<0.001*
Erkek cinsiyet, n (%)	130 (76.9)	47 (57.3)	0.001*
Diabetes mellitus, n (%)	28 (16.6)	33 (40.2)	<0.001*
Sigara kullanımı, n (%)	148 (87.6)	73 (89)	0.740*
Hipertansiyon, n (%)	130 (76.9)	74 (90.2)	0.011*
Dislipidemi, n (%)	75 (44.4)	43 (52.4)	0.230*
Ailede KAH öyküsü, n (%)	61 (36.6)	25 (30.5)	0.380*
Klinik özellikler			
BMI (kg/m ²)	31.6 ± 5.3	32.0 ± 5.2	0.516b
Kalp yetersizliği (EF<%40), n (%)	25 (14.9)	30 (37)	<0.001*
İskemik inme/GİA öyküsü, n (%)	5 (3)	16 (19.5)	<0.001*
AKS öncesi AF, n (%)	18 (10.7)	14 (17.1)	0.152*
AKS sonrası YBAF, n (%)	13 (7.7)	21 (25.6)	<0.001*
AKS tipleri			
STEMI, n (%)	82 (48.5)	45 (54.9)	0.345*
NSTEMI, n (%)	72 (42.6)	31 (37.8)	0.469*
USAP, n (%)	15 (8.9)	6 (7.3)	0.676*
GRACE skoru	90 (75-114)	117 (88-157)	<0.001a
Geliş kalp hızı (atım/dk)	72 (67-78)	73 (67-80)	0.217a
Geliş sistolik kan basıncı (mmHg)	121 (107-135)	117 (105-124)	0.074a
Geliş diyastolik kan basıncı (mmHg)	70 (65-75)	70 (65-75)	0.761a
CHADS2-VA2Sc skoru			
≤1, n (%)	26 (15.4)	1 (1.2)	0.001*
2-4, n (%)	125 (74)	36 (43.9)	<0.001*
≥5, n (%)	18 (10.7)	45 (54.9)	<0.001*
Laboratuvar parametreleri			
SVEF (%)	50 (45-60)	45 (35-53)	<0.001a
Hemoglobin (mg/dl)	13.8 (12.4-15)	12.8 (11.3-14.0)	0.001a
Beyaz küre (103 /µl)	9.6 (7.8-12.1)	9.2 (7.5-12.3)	0.968a
Nötrofil (103 /µl)	7.2 (5-10.1)	7.0 (5.1-9.2)	0.972a
Lenfosit(103 /µl)	1.8 (1.3-2.3)	1.7 (1.2-2.4)	0.738a
Platelet /mm ³	215 (185-258)	215 (182-267)	0.974a
Serum kreatinin (mg/dl)	0.83 (0.7-1.0)	0.92 (0.74-1.1)	0.133a
Üre (mg/dl)	37 (30-46)	41 (32-48)	0.154a
Açlık kan şekeri (mg/dl)	105 (98-112)	108 (100-116)	0.067a
CRP (mg/dl)	1.2 (0.7-2.1)	1.5 (0.9-3.4)	0.016a
Total kolesterol (mg/dl)	183 (166-211)	182 (163-210)	0.592a
LDL-K (mg/dl)	147 ± 37	146 ± 41	0.686b
HDL-K (mg/dl)	42 (36-45)	40 (32-47)	0.186a
Trigliserid (mg/dl)	125 (96-158)	122 (99-157)	0.884a
Anjiyografik özellikler			
SYNTAX skoru	14.5 (8-20)	19.25 (12-24.5)	<0.001a
PKG, n (%)	214 (85.3)	61 (74.4)	0.001*
KABG, n (%)	37 (14.7)	21 (25.6)	0.001*

Kısaltmalar: AF: Atriyal fibrilasyon; AKS: Akut koroner sendrom; CRP: C-reaktif protein; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; GİA: Geçici iskemik atak; HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; KABG: Koroner arter bypass grefti; KAH: Koroner arter hastalığı; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; NSTEMI: ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü; PKG: Perkütan koroner girişim; STEMI: ST segment elevasyonu olan miyokard infarktüsü; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; USAP: Unstabil anjina pektoris; VKİ: Vücut kitle indeksi; YBAF: Yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon.

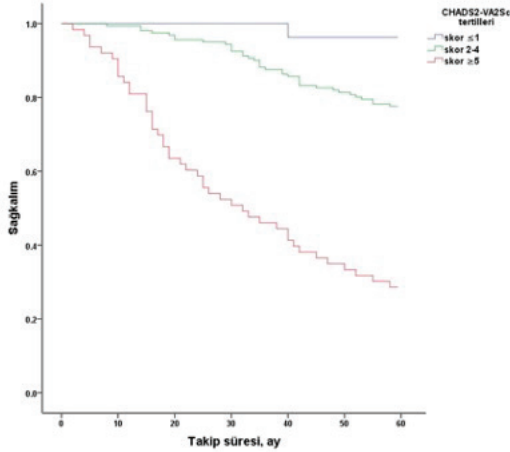
^a Mann-Whitney U testi ^b Bağımsız örneklem T testi * Ki-kare testi

Tablo 3. Tüm Nedenli Mortalite Prediktörleri.

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz					
	Hazard ratio	%95 GA	P	Hazard ratio	%95 GA	P	Hazard ratio	%95 GA	P
				Model 1			Model 2		
Yaş	1.019	1.002-1.039	0.048						
Erkek cinsiyet	0.721	0.409-1.273	0.260						
Diabetes mellitus	2.137	1.180-3.871	0.012						
Sigara kullanımı	1.151	0.502-2.638	0.740						
Hipertansiyon	2.353	1.078-5.137	0.032						
Dislipidemi	1.285	0.757-2.180	0.353						
Ailede KAH öyküsü	0.602	0.337-1.073	0.105						
VKİ	1.025	0.975-1.078	0.332						
Kalp yetersizliği (EF<%40)	2.759	1.490-5.107	0.001						
İskemik inme/GİA öyküsü, n (%)	4.765	1.842-12.326	0.001						
GRACE skoru	1.008	1.008-1.015	0.048						
AKS öncesi AF varlığı	0.928	0.417-2.063	0.855						
AKS sonrası YBAF	5.599	2.571-12.193	<0.001						
Geliş sistolik kan basıncı	1.001	0.988-1.015	0.850						
SVEF (sürekli değişken)	0.942	0.919-0.967	<0.001						
Hemoglobin	0.964	0.846-1.100	0.589						
Beyaz küre	1.034	0.959-1.114	0.389						
Nötrofil	0.996	0.980-1.012	0.622						
Lenfosit	0.896	0.633-1.269	0.536						
Platelet	0.997	0.993-1.002	0.222						
Serum kreatinin	0.789	0.392-1.588	0.507						
Üre	0.984	0.966-1.002	0.110						
Açlık kan şekeri	1.039	1.016-1.063	0.001						
CRP	1.015	0.932-1.107	0.727						
Total kolesterol	1.000	0.994-1.006	0.996						
HDL-K	0.997	0.972-1.024	0.884						
SYNTAX skoru	1.159	1.109-1.212	<0.001	1.047	1.016-1.078	0.002	1.041	1.011-1.072	0.007
PKG	0.174	0.082-0.370	<0.001						
KABG	5.738	2.705-12.173	<0.001						
CHADS2-VA2Sc skoru (sürekli değişken)	1.378	1.158-1.640	<0.001	1.570	1.358-1.815	<0.001			
CHADS2-VA2Sc skoru (ordinal değişken)									
• ≤1	0.144	0.033-0.624	0.010						
• 2-4	0.648	0.376-1.115	0.117						
• ≥5	3.120	1.726-5.641	<0.001				4.710	2.997-7.403	<0.001

Model 1: Hipertansiyon, diyabetes mellitus, yaş, GRACE skoru, AKS sonrası yeni başlangıçlı AF, kalp yetersizliği, iskemik inme/GİA öyküsü, açlık kan şekeri, CHADS2-VA2Sc skoru (sürekli değişken), SYNTAX skoru.
Model 2: Hipertansiyon, diyabetes mellitus, yaş, GRACE skoru, AKS sonrası yeni başlangıçlı AF, kalp yetersizliği, iskemik inme/GİA öyküsü, açlık kan şekeri, CHADS2-VA2Sc skoru tertilleri (≤1, 2-4, ≥5), SYNTAX skoru.
Kısaltmalar: AF: Atriyal fibrilasyon; AKS: Akut koroner sendrom; CRP: C-reaktif protein; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; GİA: Geçici iskemik atak; HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; KABG: Koroner arter bypass grefti; KAH: Koroner arter hastalığı; PKG: Perkütan koroner girişim; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; VKİ: Vücut kitle indeksi; YBAF: Yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon.

olan hasta grubunda diğer tertillerden anlamlı olarak daha yüksektir (%3.7 vs %22.4 vs %71.4). Takip süresince toplamda 82 hasta (%32.7) ölmüştür, ilk iki yıllık ölüm tüm hasta grubunda 33 (%13.1) olarak saptanmıştır. Yüksek CHADS₂-VA₂Sc skoru olan tertillerde sekonder sonlanım noktaları olan reinfarktüs daha sık iken revaskülarizasyon oranları istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır (sırasıyla P değerleri 0.043 ve 0.152). Kaplan-Meier sağkalım analizinde uzun dönem sağkalım oranlarının CHADS₂-VA₂Sc skoru ≥ 5 olan tertilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür (log rank=88.4, P<0.001, Figür 1.)



Figür 1. CHADS₂-VA₂Sc SKORU TERTİLLERİNE GÖRE İZLENİLMİŞ, 5 Yıllık Tüm Nedenli Mortalitenin Kaplan-Meier Sağkalım Analizi Eğrileri ile Gösterilmesi

Tüm nedenli ölümlerin bağımsız öngördürücüleri

Tüm nedenli ölümlerin bağımsız öngördürücülerini saptamak için, tek değişkenli regresyon analizinde tüm nedenli ölümlerle ilgili istatistiksel anlamlı ilişki gösteren parametreler kullanılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı (Tablo 3). Çok değişkenli regresyon analizi için CHADS₂-VA₂Sc skoru tertillerini (ordinal değişken) ve skorun rakamsal değerini (sürekli değişken) analize alan iki ayrı model seçildi. Birinci modelde SS ve CHADS₂-VA₂Sc skoru sürekli değişkeni (Hazard ratio [HR]: 1.570, %95 güven aralığı [GA]:1.358-1.815, P<0.001), ikinci modelde SS ve

CHADS₂-VA₂Sc skorunun ≥ 5 olması (HR:4.710, %95 GA: 2.997-7.403, P <0.001) 5 yıllık tüm nedenli ölümlerin bağımsız prediktörleri olarak saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda CHADS₂-VA₂Sc skorunun, koroner arter hastalığı ilk tanısı AKS ile konulan hastalarda, AF varlığı-yokluğundan bağımsız olarak 5 yıllık tüm nedenli ölümlerin önemli ve bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu gösterdik. Ayrıca CHADS₂-VA₂Sc skorunun ≥ 5 olması 5 yıllık ölümlerin güçlü öngördürücüsü olarak saptandı. Sonuçlar, AF hastalarında inme riski değerlendirmesi için kullanılan bu skorlama sisteminin AKS sonrası hastalarda risk sınıflamasında potansiyeli olabileceğini göstermektedir.

CHADS₂-VA₂Sc skoru bileşenlerinin kardiyovasküler kötü sonlanım noktalarında bağımsız prediktörler olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁶⁻²⁰ Bu parametrelerin skor sistemi içinde birlikte yer alması CHADS₂-VA₂Sc skorunun uzun dönem ölümlerin bağımsız prediktörü olmasına katkıda bulunan nedenlerden biri olarak düşünülebilir. Çalışmamızın tek değişkenli analizine bakıldığında diabetes mellitus, hipertansiyon, sistolik kalp yetersizliği ve geçirilmiş iskemik inme öyküsü varlığı gibi klinik değişkenlerin tek başlarına uzun dönem ölümlerin öngörülmesinde istatistiksel olarak önemli parametreler oldukları görülmektedir. Diyabet varlığının akut koroner sendrom hastalarında olumsuz sonlanım noktaları ile ilişkili olduğu, diyabetik hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin daha yüksek prevalansta izlendiği gösterilmiştir.¹⁹ Nauta ve ark. yapmış oldukları analizde, 23 yıllık periyotta toplumdaki diyabet prevalansındaki artışa rağmen tedavideki gelişmeler ile birlikte akut koroner sendrom sonrası diyabet hastalarında 10 yıllık ölümlerin %53 den %39'a gerilediğini göstermişlerdir.¹⁹ Çalışmamızda ölüm izlenen hastalarda ve yüksek CHADS₂-VA₂Sc skoruna sahip hastalarda diyabetik hasta oranı daha fazlaydı. Ayrıca diyabet ve kalp yetmezliği değişkenlerinin tek değişkenli regresyon analizinde uzun dönem ölümlerin önemli prediktörleri

olarak saptandı. Ancak çok değişkenli regresyon analizinde bağımsız öngörücü etkileri istatistiksel olarak gösterilememiştir. Bunun olası sebepleri arasında diyabet veya kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin daha yüksek oranda görülmesi, ve regresyon modellerine SS gibi aterosklerozun ciddiyetini ve kompleksitesini rasyonel şekilde yansıtan, CHADS₂-VA₂Sc skoru gibi birden çok sayıda risk faktörünü tek başına barındıran oldukça güçlü yordayıcılar ile analiz edilmesi olabilir. Diğer bir olasılık çalışma popülasyonunun rölaf olarak az sayıda hastadan oluşmasıdır. Kadınlarda ölüm oranı yüksekliğinin tam olarak nedeni, cinsiyet farklılığının gözlenen ölüm oranlarındaki farklılıkta hastalığın biyolojisinde gerçek bir farkı temsil edip etmediği belirsizdir. Ancak, cinsiyet farklılığının hastane içi ve sonrası uzun dönem takipte izlenen ölümlere etkisiyle ilgili yapılan çalışmalarda, kadın cinsiyette ölüm oranları primer perkütan koroner girişim (PKG) çağı öncesi ve sonrasındaki çalışmalarda daha yüksek saptanmıştır.^{17,21,22} Çalışmamızda kadın cinsiyet ölümlerin öngördürücüsü olarak saptanmamıştır, ancak, ölümlerin görüldüğü grupta kadın cinsiyet oranında yükseklik dikkati çekmektedir. Tek değişkenli analizimizde göze çarpan diğer sonuçlardan açlık glikoz seviyelerinde yükseklik, AKS sonrası yeni başlangıçlı AF varlığı ve GRACE risk soru yüksekliğinin de istatistiksel olarak 5 yıllık tüm nedenli ölümlerin önemli öngördürücüleri olmaları daha önceki çalışmalarda yayınlanan sonuçlar ile uyumludur.^{14,23,24} Çalışmamızda v skorunun yanında ölümlerin bağımsız öngördürücüsü olarak saptanan, daha yaygın ve ciddi koroner arter hastalığının bir belirteci olan ve koroner arterlerdeki lezyon kompleksitesinin göstergesi kabul edilen yüksek SS'nin çalışmamızda uzun dönem ölümlerin diğer bir bağımsız prediktörü olması daha önceki çalışma sonuçları ile tutarlıdır.²⁵

Chan ve ark. tarafından yapılan çalışmada CHADS₂-VA₂Sc skoru vasküler endotelial disfonksiyon ile ilişkili saptanmıştır.²⁶ Bozulan endotelial fonksiyonlar trombosit agregasyonu ve fibrin oluşumunu kolaylaştırmakta²⁷, AMI ve iskemik stroke gibi olumsuz kardivasküler sonuçlara

zemin hazırlamaktadır.^{28,29} Ayrıca, yapılan çalışmalarda CHADS₂ skorunun inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{30,32} İnflamasyonun uzun dönem artmış ölüm oranları ile ilişkisi AKS hastalarında gösterilmiştir.³³ CHADS₂-VA₂Sc skorunun sistemik inflamasyon ile olan ilişkisi, uzun dönemde AKS hastalarında görülen artmış ölümleri öngörücü değerine katkıda bulunmuş olabilir.

CHADS₂-VA₂Sc skorunun AKS hastalarında 1 yıllık ölüm oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada³⁴, araştırmacılar CHADS₂-VA₂Sc skoru yüksek olan hastalarda komorbid durumların daha fazla, klinik prezentasyon özelliklerinin daha kötü olduğunu, buna karşın yüksek skora sahip hastalara klavuz odaklı kardiyovasküler medikasyonların daha düşük oranda uygulandığı belirtmişlerdir. Çalışmamızın dizaynında yazarlardan farklı olarak KAH özgeçmiş olan ve ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar dışlanmış olup, tüm hastalara koroner anjiyografi, perkütan koroner işlem ve/veya KABG cerrahisi tedavi olarak uygulanmıştır. Yine çalışmamızdan farklı olarak 1 yıllık ölüm oranlarının değerlendirildiği bu çalışmada CHADS₂-VA₂Sc skorunun artmış ölüm oranları ile ilişkili olduğu, çalışmamıza benzer şekilde skorun ≥ 5 olduğu hastalarda artmış ölüm riskinin en belirgin şekilde gözlendiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada GRACE skoru ile CHADS₂-VA₂Sc skoru 1 yıllık ölüm oranları için kıyaslanmış ve GRACE skoru ölüm riskini öngörmede daha değerli parametre olarak belirtilmiştir. GRACE risk skoru hastane içi ve taburculuk sonrası 6 ay için geliştirilmiş bir skorlama sistemi olup, hastaların akut klinik durumu, laboratuvar ve elektrokardiyografik verilerinden hesaplanan ve özel bir hesaplayıcıya ihtiyaç duyan skorlama sistemidir. GRACE skoru çalışmamızda 5 yıllık ölümlerde tek değişkenli analizde önemli öngördürücü iken çok değişkenli analizde bağımsız öngördürücü olarak saptanmamıştır. GRACE skor sisteminin ölüm öngördürücü değerinin indeks olay sonrası 4 yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir.³⁵ Çalışmamızda bağımsız mortalite prediktörü olarak gösterilememesinin nedeni NYHA 3 ve 4 hastaların analize dahil edilmemesi olabilir. İlave olarak, tüm hastalara invaziv ko-

li olduğu, çalışmamıza benzer şekilde skorun ≥ 5 olduğu hastalarda artmış ölüm riskinin en belirgin şekilde gözleendiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada GRACE skoru ile CHADS₂-VA₂Sc skoru 1 yıllık ölüm oranları için kıyaslanmış ve GRACE skoru ölüm riskini öngörmeye daha değerli parametre olarak belirtilmiştir. GRACE risk skoru hastane içi ve taburculuk sonrası 6 ay için geliştirilmiş bir skorlama sistemi olup, hastaların akut klinik durumu, laboratuvar ve elektrokardiyografik verilerinden hesaplanan ve özel bir hesaplayıcıya ihtiyaç duyan skorlama sistemidir. GRACE skoru çalışmamızda 5 yıllık ölümlerde tek değişkenli analizde önemli öngördürücü iken çok değişkenli analizde bağımsız öngördürücü olarak saptanmamıştır. GRACE skor sisteminin ölüm öngördürücü değerinin indeks olay sonrası 4 yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir.³⁵ Çalışmamızda bağımsız mortalite prediktörü olarak gösterilememesinin nedeni NYHA 3 ve 4 hastaların analize dahil edilmemesi olabilir. İlave olarak, tüm hastalara invaziv koroner değerlendirme yapılmış olması ve hasta grubunun 2014-2015 yılları arasında çalışmaya dahil edilmesi, diğer çalışmalardan farklı olarak koroner revaskülarizasyon ile ilgili güncel tedavi önerilerinin tüm hasta grubuna uygulanmasını sağlamıştır.

Çalışmamız bazı sınırlamalar içermektedir. İlk olarak hasta sayısı rölatif olarak azdır. İkinci olarak, uzun dönem sağkalımda CHADS₂-VA₂Sc skorunun değerini araştırmak planlandığı için NYHA 3-4 prezente olan hastalar dışlanmıştır. Üçüncü olarak, KAH geçmişi olan AKS hastaları çalışmaya alınmamıştır ve bu durum çalışmamızın tüm AKS populasyonunu yansıtmaya gücünü azaltmaktadır.

AKS hastalarında erken risk sınıflaması prognostik durumun saptanması ve takip tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir. Çalışmamızda yüksek CHADS₂-VA₂Sc skoruna sahip hastaların uzun dönem takipte artmış ölüm riskine sahip olduğu ortaya konmuştur. Herhangi bir hesaplayıcı algoritmaya ihtiyaç duyulmayan CHADS₂-VA₂Sc skor hesabının, AKS hastalarında uzun dönem ölüm riskinin bağımsız öngördürücüsü olarak kul-

lanılabilecek basit, pratik ve değerli bir skorlama sistemi olabileceğini belirtmekteyiz.

Çalışma için Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu onayı alınmıştır (Tarih: 15.04.2015, protokol no: 2015/10).

Kaynaklar

- Benjamin EJ, Muntner P, Bittencourt MS. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56-e528.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *Eur Heart J* 2013;34:3017–3027.
- Collinson J, Flather MD, Fox KA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, et al. Clinical outcomes risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J*. 2000;21:1450–1457.
- Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, López-Sendón J, et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002;359:373–377.
- Yan AT, Tan M, Fitchett D, Chow CM, Fowlis RA, McAvinue TG, et al. One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry). *Am J Cardiol*. 2004;94:25–29.
- Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755–2764.
- Poçi D, Hartford M, Karlsson T, Herlitz J, Edvardsson N, Caidahl K. Role of the CHADS2 score in acute coronary syndromes: risk of subsequent death or stroke in patients with and without atrial fibrillation. *Chest* 2012;141:1431–1440.
- Zhou X, Cao K, Kou S, Shencheng QU, Li H, Yu Y, et al. Usefulness of CHADS2 score for prognostic stratification of patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2017;228:906–911.
- Chua S-K, Lo H-M, Chiu C-Z, Shyu K-G. Use of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores to predict subsequent myocardial infarction, stroke, and death in patients with acute coronary syndrome: data from taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. *PLoS One* 2014;9(10):e111167.
- Ma X, Shao Q, Dong L, Cheng Y, Lv S, Shen H et al. Prognostic value of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for post-discharge outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Medicine* 2020;99(30); p e21321
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362–e425.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139–e228.
- Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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* 2010;137(2):263–272.
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010;41:2731–8.
- Cole JH, Miller II III, Sperling LS, Weintraub WS. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:521–528.
- Pancholy SB, Shantha GP, Patel T, Cheskin LJ. Sex differences in short-term and long-term all-cause mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:1822–1830.
- Isaksson RM, Jansson JH, Lundblad D, Naslund U, Zingmark K, Eliasson M. Better long-term survival in young and middle-aged women than in men after a first myocardial infarction between 1985 and 2006: an analysis of 8,630 patients in the Northern Sweden MONICA study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:1.
- Nauta ST, Deckers JW, Akkerhuis KM, van Domburg RT. Short- and long-term mortality after myocardial infarction in patients with and without diabetes. changes from 1985 to 2008. *Diabetes Care* 2012;35:2043–2047.
- Chehab O, Qannus, A.S.; Eldirani, M.; Hassan, H.; Tamim, H.; Dakik, H.A. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Admitted with Acute Myocardial Infarction in a Developing Country. *Cardiol Res*. 2018;9:293–299.
- Hurtado-Martinez J, Pinar-Bermudez E, Teruel-Carrillo F, Gimeno-Blanes JR, Lacunza-Ruiz J, Valdesuso R, et al. In-hospital and long-term mortality in women with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty [in Spanish]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(11):1113–1122.
- Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, et al. Japanese acute coronary syndrome study (JACSS) investigators. Sex differences in early mortality of patients undergoing primary stenting for acute myocardial infarction. *Circ J* 2006;70(3):217–21.
- Deckers JW, van Domburg RT, Akkerhuis M, Nauta ST. Relation of admission glucose levels, short- and long-term (20-year) mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013;112(9):1306–1310.
- Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. *TRAndolapril Cardiac Evaluation*. *Eur Heart J* 1999;20:748–54..
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–72.
- Chan YH, Yiu KH, Lau KK, Yiu YF, Li SW, Lam TH, et al. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict adverse vascular function, ischemic stroke and cardiovascular death in high-risk patients without atrial fibrillation: role of incorporating PR prolongation. *Atherosclerosis* 2014;237(2):504–513..
- Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:130.
- Kuvin JT, Patel AR, Slaney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1843–9.
- Kim J, Cha MJ, Lee DH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, et al. The association between cerebral atherosclerosis and arterial stiffness in acute ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2011;219:887–91.
- Crandall MA, Horne BD, Day JD, Anderson JL, Muhlestein JB, Crandall BG, Weiss JP, Lappe DL, Bunch TJ. Atrial fibrillation and CHADS2 risk factors are associated with highly sensitive C-reactive protein incrementally and independently. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:648–652.
- Maehama T, Okura H, Imai K, Yamada R, Obase K, Saito K, et al. Usefulness of CHADS2 score to predict C-reactive protein, left atrial blood stasis, and prognosis in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;106:535.
- Negi SI, Greener I, Anand A, Dudley SCJ Jr. A circulating biomarker risk-prediction model correlates with CHADS-2 risk score in chronic atrial fibrillation. *IJC Metab Endocr* 2015;6:24–6.
- Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JD, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412–1415.
- Rozenbaum, Z, Elis, A, Shuvy, M. CHA2DS2-VASc score and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med* 2016;36:57–61.
- Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007;153:29.