

Kadınlarda Akut Koroner Sendromlara Yaklaşım

Dr. Kadriye Orta Kılıçkesmez

Kadınlarda Akut Koroner Sendromlara Yaklaşım

Dr. Kadriye Orta Kılıçkesmez

Prof. Dr. Cemil Taşçoğlu Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada ve ülkemizde kadınlarda en önemli mortalite ve morbidite sebebidir (1). Cinsiyet, akut koroner sendromların (AKS) epidemiyoloji, kliniği, prognoz ve tedavisinde farklılıklara neden olan önemli bir faktördür. Kardiyovasküler hastalıklarda, cinsiyet ile ilgili farklılıkları anlama ve genel farkındalığı artırma çabalarına rağmen ortaya çıkışı, patofizyolojisi ve tedavisi ile ilgili bilgi konusunda hala önemli eksiklikler bulunmaktadır. AKS ile başvuran kadınlarda cinsiyet, tanı, tedavi ve girişim açısından farklı değerlendirmeye, uzun dönem medikal tedavi ve sekonder koruma açısından farklı tedavi edilmeye neden olmaktadır. AKS geçiren kadınlarda, özellikle de genç kadınlarda kötü sonuçlar devam etmektedir (2,3). Bu engellere rağmen, cinsiyete bağlı farklılıkların belirlenmesi, sistematik olarak iyileştirme için fırsat sağlayacaktır.

Prezantasyonda cinsiyete bağlı farklılıklar

Kadınlarda, seks hormonları aracılı faktörler, küçük vücut yüzey alanı, koroner arterlerin daha küçük olması gibi biyolojik ve fiziksel faktörler, sosyokültürel faktörler tarafından da desteklenir ve cinsiyetler arasında kardiyovasküler hastalığın prevalansı, sunumu ve doğal seyirindeki farklılıklara neden olur. Ancak en temel fark erkekler ile kadınlarda AKS 67-70 yaş aralığında ortalama erkeklerden 10 yıl sonra ortaya çıkar ve kadınlarda AKS'a daha fazla komorbidite eşlik etmektedir (4).

AKS kadınlarda erkeklerle benzer şekilde genellikle %90 oranında retrosternal göğüs ağrısı olarak kendini gösterir. Ancak kadınlarda ağrının yanı sıra nefes darlığı, terleme, hazımsızlık, mide bulantısı, çarpıntı, baş dönmesi ve halsizlik şeklinde semptomlar da eşlik eder (5,6).

AKS'larda kadınlar ve erkekler arasındaki fark ne yazık ki henüz tanı aşamasında başlamaktadır. Kadınlarda AKS tanısında geç kalınmakta, bu da tedavinin başlamasında da gecikmelere neden olmaktadır. The Victorian Cardiac Outcomes Registry de 13.451 ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) hastası incelendiğinde kadınların erkeklerle göre ortalama 30 dakika daha geç tıbbi yardım aldığı görülmüştür (2).

Kadın ve erkeklerin AKS öncesinde ortaya çıkan semptomlarının non-kardiyak değerlendirilme oranları eşittir (54.7% vs. 52.3%), buna rağmen kadınlar AKS'den önce anlamlı olarak erkeklerden daha fazla medikal yardım almakta (29.5% vs. 22.1% $p < 0.001$) ancak sağlık profesyonelleri tarafından *akut miyokard infarktüsü* (AMI) öncesi bu semptomlar yanlış olarak kadınlarda yüksek oranda non-kardiyak olarak değerlendirilmektedir (53.4% vs. 36.4%, $p < 0.001$) (5).

Başvurudan önce semptomların uzun sürmesinin yanı sıra hastaneye başvurdıklarında da kadınlardaki bu gecikme devam etmektedir. Başlangıçta Elektrokardiyografi (EKG) çekilmesi bile erkeklerle göre daha geç olmaktadır (21 vs. 15 dak, $p < 0.001$) (7).

Kadınlarda tanımlanabilir EKG değişikliği daha az görülmektedir (73.1% vs. 85.2%, $p < 0.001$); bu durum kadınların daha fazla kararsız angina pectoris ve ST segment yükselmez miyokard enfarktüsü (Non STEMI) tanısı ile başvurmalarından kaynaklanmaktadır (8). Ayrıca, Non STEMI tanısında kullanılan hsTn seviyesinin kadınlarda erkeklerden daha az hassas olabileceği, hsTn kestirim değerlerinin daha düşük olduğu unutulmamalıdır. c Tn yerine hs Tn kullanımı tip I MI tanısını %11'den %16'ya çıkarmaktadır, ancak cinsiyet spesifik eşik değer kullanılırsa bu oran kadınlarda tanıyı %11'den %22'ye çıkarırken ($p < 0.001$), erkeklerde sadece % 2'lik bir artışa neden olmaktadır (9).

Kardiyovasküler risk faktörleri

Kardiyovasküler risk faktörleri hastalık gelişiminde önemli olup kadınlarda geleneksel ve cinsiyete özgü risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir. Geleneksel risk faktörleri kadınlarda erkeklerle göre yeterince tanınmamakta ve yeterince tedavi edilmemektedir. Mevcut risk faktörlerinin kardiyovasküler hastalık riskine etkileri cinsiyetler arasında farklıdır. Özellikle diyabet varlığı, sigara ve ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü kadınlarda erkeklerle oranla kardiyovasküler hastalık gelişme riskini önemli oranda artırmaktadır (10,11).

Cinsiyete özgü risk faktörleri ise özellikle gebelikte görülenler, eklampsi, preeklampsi, gestasyonel diyabet, erken doğum, erken yaşta ilk doğum, prematüre menapoz, histerektomi ve polikistik over sendromu varlığı, meme kanseri nedeniyle radyoterapi almak kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (12). Bu risk faktörleri kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini artırmakta ancak hem hastanın değerlendirilmesinde sorgulanmamakta hem de risk skorlarında yer almamaktadır.

Patofizyoloji

Kadınlarda görülen AKS patofizyolojisi de erkeklerden farklıdır. Aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı AKS'lerde, kadınlarda plak erozyonu ve üzerine oturmuş trombüs ya da lümen düzensizliği daha sık görülürken, erkeklerde plak rüptürü daha sıktır. Bu da kadınların daha fazla Non STEMI tanısı ile başvurularını açıklayabilir (13).

Bunun yanı sıra koroner anjiyografide obstüktif koroner arter hastalığı saptanmayan miyokard infarktüsü (MINOCA), spontan

koroner diseksiyon (SCAD), koroner emboli veya Takotsubo Sendromu kadınlarda AKS patofizyolojisinde önemli rol oynar. Cinsiyete göre AKS'de koroner anjiyografi bulguları Şekil 1'de özetlenmiştir.

MINOCA, AKS'ların küçük bir kısmını oluşturmakla beraber kadınlarda erkeklerden daha yaygın olup, özellikle 45-65 yaşlarında kadınlarda erkeklere göre sık görülür (14.9% vs 3.5%, odds ratio [OR] 4.84; 95% CI 3.29–7.13). Non ostrüktif ateroskleroz, epikardial damar ve koroner mikrovasküler yatağın tutulumuna bağlı ortaya çıkar. Bir ve 12 aylık mortalitesi obstrüktif koroner arter hastalığına bağlı AMI geçirenler ile benzer olduğu unutulmamalıdır (15).

Takotsubo Sendromu, vakaların %90'ı 50-75 yaş arasında postmenapozal kadınlardan oluşmaktadır. Emosyonel ve fiziksel stres ile tetiklenir, artmış sempatik aktivite ile ilişkilidir. Göğüs ağrısı ve EKG değişikliği olmasına rağmen, angiografik olarak obstrüktif koroner arter hastalığı yoktur, ventrikülde reversibl balonlaşma görülür. Bu hastaların %5.9'unda kardiyak arrest görülür (16).

SCAD, travma, kateter manüplasyonu gibi bir neden olmadan koroner arterde intimal yırtık ile yalancı lümen oluşmasına bağlı görülür. Akut koroner sendromların %5'inden azına neden olmakla beraber, altmış yaş ve altındaki kadınların en az %25 inde AMI spontan koroner diseksiyona bağlı olup, bu hastalarda çoğunlukla geleneksel risk faktörleri bulunmamaktadır. Özellikle gebelikte görülen miyokard infarktüsünün en sık sebebi olup, 3. trimester ve postpartum dönemde görülür. Fibromusküler displazi gibi primer vasküler sendrom olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır. SCAD'nun optimum tedavisi bu konuda randomize çalışma olmaması nedeniyle kesin olmakla beraber, Şekil 2 de özetlenmiştir. Agresif sekonder koruma önerilir. Medikal tedavide aspirin ve beta bloker başlanmalıdır. Özellikle beta blokerler *shear* stresi azaltarak rekürrensi azaltırlar. Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, Angiotensin II reseptör blokerleri (ARB) ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri özellikle arteriyel basıncı düşürmek ve sol ventrikül fonksiyonlarını düzenlemek için başlanmalıdır. Antiplatelet ve antikoagülan kullanımı ile ilgili tartışmalar devam ederken, stent implante edilenlere 12 ay ikili antiplatelet tedavi sonrası genellikle aspirin olmak üzere monoterapi önerilirken, medikal izlenen hastalarda özellikle aspirin ve klopidoğrel olmak üzere ikili antiplatelet tedavi önerilmektedir. Statin kullanımı tartışmalı olup, SCAD hastalarında genellikle ateroskleroz olmadığından etkisi olmadığı düşünülmektedir. Tromboliz mutlak kontraendikasyon olup, diseksiyonun ilerlemesine, hematoma, rüptüre ve sonucunda perikardial tamponada neden olabilmektedir.

SCAD sonrası takiplerine ağır egzersiz, ağırlık kaldırma, yarışmalı sporlar engellenmeli, gebelik esnasında görüldüyse de yeniden oluşan gebeliğin getirdiği tekrarlama riskleri anlatılmalıdır (17)

Tedavide cinsiyet farklılıkları

AKS'ların tedavisinde cinsiyet farklılığı bulunmaktadır; bu da sonuçların daha kötü olmasına katkıda bulunmaktadır. Ortalama kapı-balon zamanı kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak 7 dakika daha uzundur (88.4 min vs. 81.3 min, $p = 0.01$) (2). Kapı-balon zamanındaki her 10 dakikalık azalma hastane içi mortaliteyi %12.7 azalttığı bilindiğine göre, kadınlardaki bu gecikme dahi mortalite artışından sorumlu olabilir.

Cinsiyete özgü farkların artan farkındalığına rağmen kadınlar daha az revaskülarizasyon ve reperfüzyon tedavisi almaktadırlar (18); bunun yanı sıra transradial girişimin transfemoral girişime üstünlüğünün aşikar şekilde bilinmesine rağmen Non STEMI ve STEMI geçiren kadınlarda radial yol kullanımı erkeklere göre anlamlı olarak daha düşüktür (2,19).

Kılavuz önerileri doğrultusunda medikal tedavi kadınlarda çok daha düşük olup kadınlar taburculukta daha az statin, ikili anti-platelet tedavi (DAPT), ACE inhibitörü veya ARB almaktadır (20). Sonuç olarak, teşhis ve tedavideki bu farklılıklar mortalitede ve morbiditedeki farkı beraberinde getirmektedir.

Gebelikte AKS

Gebelikte AKS en sık 3. trimester ve erken prepartum periyotta görülür. Mortalite gebe olmayanlara göre daha yüksektir. Genellikle gebelikte ilişkili SCAD, koroner emboli ve vazospazma bağlı görülür; ateroskleroz ve plak rüptürüne bağlı AKS daha nadirdir. Risk faktörleri yüksek ve önceki gebeliğinde gebelik ile ilgili komplikasyon geçirmiş olanların gebelikte AKS geçirme risklerinin yüksek olduğu mutlaka belirtilmelidir. Gebelikte AKS yönetimi Şekil 3'te özetlenmiştir.

Girişim gerektiğinde düşük doz floroskopi kullanılmalı, radial yol tercih edilmeli, mümkün olduğunca dik açı ile çalışılmalı, abdomene direkt radyasyondan kaçınılmalı, işlem süresi tecrübeli operatör ve teknisyen ile kısa tutulmaya çalışılmalı ve kolimasyon uygulanmalıdır. Fetüsün aldığı doz 50mGy'den düşük olduğu sürece herhangi bir fetal yaralanma ya da kayıp söz konusu değildir. İyotlu kontrast ajanlar plasentayı geçebilir ancak tek kullanımın tiroid fonksiyonlarına etkisi yoktur.

Aterosklerotik bir lezyon varsa stent implantasyonu yapılmalı ancak SCAD varsa mümkün olduğunca medikal olarak izlenmeye çalışılmalıdır. Koroner trombüs varsa trombektomi ve balon dilatasyonu uygulanabilir. Cerrahi gerekiyorsa gebelik haftası >28 hafta ise önce doğum yapılmalı sonra revaskülarizasyon uygulanmalıdır. Acil doğum endikasyonu olmadıkça AKS geçirmiş kadında en az 14 gün beklenmeli ve genellikle vajinal doğum tercih edilmelidir. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu varsa (EF<30), SCAD bağlı MI ise tekrar gebelik önerilmemelidir, hasta kesin istekli ise en az 12 ay beklenmelidir.

Gebeliğin 32. haftasına kadar 325 mg aspirin kullanılabilir, sonrasında 81mg/gün dozuna düşürülmelidir. Nitrat verilebilir ancak maternal hipotansiyona dikkat edilmelidir, P2Y12 inhibitörü olarak Klopidoğrel kullanılmalıdır. Beta bloker kullanımı güvenli olup, metoprolol tercih edilmelidir. ACE inh ve ARB den kaçınılmalıdır, statin kullanımı kontraendikedir (21).

Sonuç

Erkekler ile karşılaştırıldığında AKS geçiren kadınlar ilave olarak cinsiyet spesifik risk faktörlerine sahip olup, geleneksel

risk faktörleri de yeterince değerlendirilip tedavi edilmemektedir. Kadınlarda koroner arterlerin non aterosklerotik tutulumu erkeklere göre daha yüksek olup kanıta dayalı ve kılavuz önerisi ile tanı ve revaskülarizasyon daha az uygulanmaktadır. Kadın ve erkekler invaziv tedaviden aynı düzeyde fayda görmelerine rağmen özellikle genç kadınlarda ölüm riski halen yüksektir. Hastalığı ve onunla ilişkili komorbiditeleri daha iyi anlamak, yeni tanılarda ve tedavi yöntemlerini kullanmak, uygun tedavileri uygulamak ve kadınlarda AKS'lerin sonuçlarını hızlıca düzeltmek gerekmektedir. Tüm bunlar içinde

AKS'lerin bir erkek hastalığı olmadığı, kadınlarda en az erkekler kadar sık, hem de önemli bir mortalite ve morbitide nedeni olduğunu vurgulamamız gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Tsao, C.W.; Aday, A.W.; Almarzoq, Z.I.; et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2022; 145: e153–e639.
2. tehli J, Martin C, Brennan A, Dinh DT, Lefkovits J, Zaman S. Sex Differences Persist in Time to Presentation, Revascularization, and Mortality in Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8:e012161.
3. Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T, Saw J, Johnston N, Schenck-Gustafsson K, et al. Sex differences in cardiovascular disease - impact on care and outcomes. *Front Neuroendocrinol.* 2017; 46:46–70.
4. Regitz-Zagrosek, V.; Oertelt-Prigione, S.; Prescott, E.; Franconi, F.; Gerds, E.; Foryst-Ludwig, A.; et al. Gender in cardiovascular diseases: Impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016; 37, 24–34.
5. Lichtman JH, Leifheit EC, Safdar B, Bao H, Krumholz HM, Lorenze NP, et al. Sex differences in the presentation and perception of symptoms among young patients with myocardial infarction: evidence from the VIRGO study (variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients). *Circulation.* 2018; 137:781–90.
6. Araújo C, Laszczyńska O, Viana M, Melão F, Henriques A, Borges A, et al. Sex differences in presenting symptoms of acute coronary syndrome: the EPIHeart cohort study. *BMJ Open.* 2018; 8: e018798.
7. Pelletier R, Humphries KH, Shimony A, Bacon SL, Lavoie KL, Rabi D, et al. Sex-related differences in access to care among patients with premature acute coronary syndrome. *CMAJ.* 2014; 186:497–504.
8. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J.* 2009; 157:141–8.
9. Shah AS, Griffiths M, Lee KK, McAllister DA, Hunter AL, Ferry AV, et al. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ.* 2015; 350:g7873.
10. Dreyer, R.P.; Smolderen, K.G.; Strait, K.M.; Beltrame, J.F.; Lichtman, J.H.; Lorenze, et al. Gender differences in pre-event health status of young patients with acute myocardial infarction: A VIRGO study analysis. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* 2016; 5:43–54.
11. Yusuf, P.S.; Hawken, S.; Öunpuu, S.; Dans, T.; Avezum, A.; Lanas, F.; et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart study): Case-control study. *Lancet* 2004; 364, 937–52.
12. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. *Heart* 2019; 105:1656-60.
13. Dai J, Xing L, Jia H, Zhu Y, Zhang S, Hu S, et al. In vivo predictors of plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a clinical, angiographical, and intravascular optical coherence tomography study. *Eur Heart J.* 2018; 39:2077–85
14. Mehilli J, Presbitero P. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. *Heart.* 2020; 106:487-92.
15. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7:e009174.
16. Sy F, Basraon J, Zheng H, Singh M, Richina J, Ambrose JA. Frequency of Takotsubo cardiomyopathy in postmenopausal women presenting with an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2013;112:479-82.
17. Lionakis N, Briasoulis A, Zouganeli V, Dimopoulos S, Kalpakos D, Kourek C. Spontaneous coronary artery dissection: A review of diagnostic methods and management strategies. *World J Cardiol.* 2022; 14:522-36.
18. Wilkinson C, Bebb O, Dondo TB, Munyombwe T, Casadei B, Clarke S, et al. Sex differences in quality indicator attainment for myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Heart* 2019; 105:516–23.
19. Scalise RFM, Salito AM, Polimeni A, Garcia-Ruiz V, Virga V, Frigione P, et al. Radial artery access for percutaneous cardiovascular interventions: contemporary insights and novel approaches. *J Clin Med.* 2019;8 :1727.
20. Hao Y, Liu J, Yang N, Smith SC, Huo Y, Fonarow GC, et al. Sex differences in in-hospital management and outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Circulation.* 2019; 139:1776– 85.
21. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018; 39:3165-241.

Şekil 1: Cinsiyete göre akut koroner sendromun angiografik paterni (14).

Şekil 2: Spontan koroner diseksiyon tedavi yaklaşımı (20).

Şekil 3: Gebelikte akut koroner sendrom yönetimi (21).