



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**NSTEMI HASTALARINDA PROGNOZUN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE HEMATOLOJİK PARAMETRELER
İLE TIMI RİSK SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHTAP BULUT

ACİL TIP UZMANLIK TEZİ
DR. ULAŞ KARAOĞLU

İSTANBUL 2019

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ulaş Karaoğlu

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, eğitimimiz için her zaman özen ve emek sarf eden, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, kendisiyle birlikte çalışabildiğim için kendimi her zaman şanslı hissettiğim sayın tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Mehtap Bulut'a;

Her zaman yanımda olan ve onlarsız bir hayatı asla düşünemeyeceğim, tezimle ilgili çalışmalarım da yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Gizem Kaval Karaoğlu'na ve biricik kızım Duru'ya;

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli uzmanlarıma ve hayatımın bu güzel dönemini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	V
TABLO DİZİNİ	VII
ŞEKİL DİZİNİ	VIII
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. Koroner Arter Hastalığı	7
4.1.1 Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi	7
4.1.2. Koroner Arter Hastalığı İçin Risk Faktörleri	8
4.2. Akut Koroner Sendromlar	9
4.2.1. Stabil olmayan anjina pektoris (USAP)	10
4.2.2. ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTEMI)	11
4.2.3. ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI)	11
4.3. Tanı	12
4.3.1. Fizik muayene	12
4.3.2. Elektrokardiyografi	13
4.3.3. Miyokardiyal hasar belirteçleri	14
4.3.4. Ekokardiyografi	15
4.3.5. Konvansiyonel koroner anjiyografi	15
4.4. Ayırıcı Tanılar	16

4.5. Tedavi	16
4.6. Skorlama Sistemleri	18
4.6.1. Grace Skoru	18
4.6.2. Heart Skoru	19
4.6.3. TIMI (Thrombolysis in Myocardial Ischemia) risk skoru	20
4.7. Hematolojik Parametreler	21
4.7.1. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLR)	21
4.7.2. Platelet / Lenfosit Oranı (PLR)	22
4.7.3. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)	22
4.7.4. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	23
4.7.5. WBC / MPV Oranı (WMR)	23
5. GEREÇ VE YÖNTEM	24
5.1. Çalışmaya Kabul Kriterleri.....	24
5.2. Çalışmadan Hariç Tutma Kriterleri	24
5.3. Kayıtlara Ulaşma	24
5.4. Çalışma	25
5.5. İstatistiksel Analiz	25
6. BULGULAR	27
7. TARTIŞMA	35
8. KISITLILIKLAR	41
9. SONUÇ	42
10. KAYNAKLAR	43
11. ETİK KURUL ONAYI	51
12. ÖZGEÇMİŞ	53

KISALTMALAR

AHA/ACC	American Heart Association / American College of Cardiology
AKS	Akut koroner sendrom
AMI	Akut miyokart infarktüsü
AS	Acil servis
AUC	Area under the ROC curve
CABG	Koroner arter bypass grefti
CK	Kreatin kinaz
DM	Diyabetes mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ESC	European Society of Cardiology
GA	Güven aralığı
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HEART	History, ECG, Age, Risk factors, Troponin
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
IQR	Interquartile range
KAG	Koroner anjiyografi
KAH	Koroner arter hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KKB	Kalsiyum kanal blokörü
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
LBBB	Sol dal bloğu
MACE	Major adverse cardiac Events
MI	Miyokard infarktüsü
MPV	Ortalama trombosit hacmi
NLR	Nötrofil / lenfosit oranı
NPD	Negatif prediktif değer

NSTE-AKS	ST segment yükselmesiz akut koroner sendromlar
NSTEMI	ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü
PKG	Perkutan koroner girişim
PLR	Platelet / lenfosit oranı
PPD	Pozitif prediktif değer
RDW	eritrosit dağılım genişliği
ROC	Receiver Operating Curve
SAP	Stabil anjina pektoris
SS	Standart sapma
STEMI	ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü
TIMI	Thrombolysis in myocardial Ischemia
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
USAP	Kararsız anjina pektoris
WBC	Beyaz küre
WMR	WBC / MPV oranı

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. KAH İçin Risk Faktörleri

Tablo 2. Akut Göğüs Ağrısının Önemli Nedenleri

Tablo 3. GRACE Risk Skoru

Tablo 4. HEART Risk Skoru

Tablo 5. TIMI Risk Skoru

Tablo 6. MACE Sonlanımına Göre Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 7. MACE Sonlanımına Göre Hastaların Laboratuvar Bulguları

Tablo 8. Hematolojik parametrelerin tanısal performansları

Tablo 9. Hematolojik parametrelerin tanısal performans düzeyleri

Tablo 10. MACE ve TIMI Skoru İlişkisi

Tablo 11. Parametrelerin TIMI Skoruna Göre Değişimi

Tablo 12. Parametrelerin TIMI Risk Gruplarına Göre Değişimi

Tablo 13. MACE ve TIMI Risk Grupları İlişkisi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Ateroskleroz gelişimi

Şekil 2. WBC, WMR ve NLR'nin Tanısal Performansları (ROC Eğrisi)

Şekil 3. MPV, RDW ve PLR'nin Tanısal Performansları (ROC Eğrisi)



1. ÖZET

NSTEMI HASTALARINDA PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE HEMATOLOJİK PARAMETRELER İLE TIMI RİSK SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda NSTEMI hastalarında prognozun öngörülmesinde hematolojik parametrelerin (lökosit sayısı (WBC), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, MPV, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), WBC/MPV oranı (WMR)) etkililiğini değerlendirmeyi, ayrıca hematolojik parametrelerin TIMI risk skoru ile olan uyumunu incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir kohort çalışması olup, NSTEMI tanısı alan, 18 yaş ve üzeri 259 hasta dahil edilmiştir. 1 senelik takip süresi içerisinde kararsız angina pectoris (USAP) nedeniyle hastaneye yatış, invaziv tedavi veya ilaç kullanımını gerektiren aritmiler, ölümcül olmayan MI veya kardiyak nedenli ölüm görülmesi majör istenmeyen kardiyak olay (MACE) olarak tanımlanmıştır. Hematolojik parametrelerin MACE'yi öngörmedeki etkinlikleri ROC eğrisi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 259 hastanın 188'i (%72,6) erkek olup hastaların yaş ortalaması $60,4 \pm 11,9$ 'dur. 1 yıllık takipte 60 hastada (%23,2) MACE görülmüştür. Başvuru anındaki yüksek WBC, nötrofil, NLR, PLR ve WMR değerleri uzun dönem prognozla, WBC, WMR ve NLR değerleri de TIMI skoruyla uyumlu bulunmuştur. Parametrelerin MACE öngörme gücü ROC analizi ile değerlendirildiğinde AUC değeri WBC, WMR ve NLR için sırasıyla 0,670 (%95 GA 0,590-0,750), 0,664(0,582-0,746), 0,689 (0,610-0,767) olarak saptanmıştır.

Sonuç: Basit, hızlı ve ucuz bir tetkik olan hemogram parametrelerinden özellikle WBC, nötrofil, WMR, PLR ve NLR'nin NSTEMI hastalarında prognozu (MACE) öngörme gücü anlamlı bulunmuştur. Ayrıca WBC, WMR ve NLR değerleri TIMI skoruyla uyumlu saptanmıştır. Bunlar arasında NLR'nin prognozu öngörme gücü diğerlerinden daha yüksek saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: hematolojik parametreler, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), ST Segment Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI), TIMI risk skoru, WBC/MPV oranı (WMR)



1. ABSTRACT

RELATION BETWEEN HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND TIMI RISK SCORE IN THE EVALUATION OF PROGNOSIS IN NSTEMI PATIENTS

Introduction and Aim: In our study, we aimed to evaluate the effectiveness of hematological parameters (WBC, neutrophil and lymphocyte count, MPV, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), WBC/MPV ratio (WMR)) on the prediction of 1-year prognosis in NSTEMI patients and to investigate the relationship between these hematological parameters and TIMI risk score.

Materials and Methods: This single-center, retrospective and observational cohort study was performed with 259 patients aged 18 years or older who were diagnosed as NSTEMI. During the 1-year follow-up period, hospitalization due to unstable angina pectoris (USAP), any cardiac arrhythmias requiring invasive treatment or anti-arrhythmic drug use, non-fatal MI or cardiac death were defined as major adverse cardiac events (MACE). The efficacy of hematological parameters in predicting MACE was compared using ROC curve analysis.

Results: Among the 259 patients included in this study, 188 (72.6%) were male and the mean age was 60.4 ± 11.9 years. MACE was observed in 60 patients (23.2%). Elevated baseline levels of WBC, neutrophil, NLR, PLR and WMR were correlated with long-term prognosis, whereas WBC, WMR and NLR were correlated with TIMI score. Predictive power of the parameters for MACE were evaluated by ROC analysis and the AUC values for WBC, WMR and NLR was 0.670 (95% CI 0.590-0.750), 0.666 (0.582-0.746), 0.689 (0.610-0.767) respectively.

Conclusion: Simple, rapid and widely available hemogram parameters, especially WBC, neutrophil, WMR, PLR and NLR were found to be predictive of prognosis (MACE) in patients with NSTEMI. Among these, predictive power of the NLR was statistically better than the others.

Keywords: hematological parameters, neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI), TIMI risk score, WBC / MPV ratio (WMR)



2. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada en sık ölüm nedenidir ve dünya genelinde yılda dokuz milyondan fazla (tüm ölümlerin %16,6'sı) ölüme neden olmaktadır.¹ Altta yatan birçok sebep bulunmakla birlikte majör risk faktörleri hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL), sigara ve ailede erken yaşta KAH öyküsü olarak sıralanır. Akut Koroner Sendrom (AKS) ise genellikle koroner ateroskleroz zemininde gelişen, acil müdahale gerektiren ve mortalite ile sonuçlanabilecek klinik bir tablodur.²

KAH patogenezinde ateroskleroz önemli bir rol oynar. Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir ve koroner arter hastalığında inflamasyonun rolü birçok çalışmada incelenmiştir.^{3,4} Akut koroner sendromun (AKS) gelişmesinde aterosklerotik plağın rüptüre olması ve trombüs oluşumu aşamalarında inflamatuvar mekanizmalar rol oynar. Lökositlerin (WBC) ve plateletlerin AKS gelişmesinde rol oynayan bu inflamatuvar süreçlerde yer aldığı gösterilmiştir.^{3,4}

Tam kan sayımı testinin farklı bileşenlerinin AKS için prognostik değeri ve klinik sonuçlarla ilişkisi birçok çalışmada incelenmiş olup, ortalama trombosit hacminin (MPV) ve lökositlere ilişkin değişkenlerin (lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı) kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁻¹⁰ WBC ve MPV'nin bir kombinasyonu olarak WBC/MPV oranı (WMR) son zamanlarda ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) ve non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (NSTEMI) hastalarında uzun vadeli sonuçları öngören yeni bir non-invaziv prognostik belirteç olarak bulunmuştur.^{4,5}

Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk skoru ise, rutin klinik değerlendirmenin bir parçası olan temel değişkenleri kullanarak, kararsız anjina (USAP) ve NSTEMI hastalarında 14 günlük ölüm ve majör istenmeyen kardiyak olay (Major Adverse Cardiac Events, MACE) riskini sınıflandıran ve klinik karar verme için bir temel oluşturan prognostik bir risk sınıflama sistemidir.¹¹

Literatürde WMR ve diğer hematolojik parametreler ile TIMI risk skorunun ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız NSTEMI hastalarında prognozun öngörülmesinde farklı hematolojik parametrelerin etkinliğinin değerlendirilmesi ve ayrıca hematolojik parametreler ile TIMI risk skoru arasındaki korelasyonun değerlendirilmesidir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH), genellikle koroner arter kan akımının ateromatöz bir plakla tıkanması ya da daralması gibi miyokardın beslenmesini bozan farklı unsurların oluşturdukları hastalıklar olarak adlandırılmaktadır. Koroner arter hastalığı klinik olarak sessiz iskemi, stabil angina pectoris (SAP), kararsız angina pectoris (USAP), miyokard infarktüsü (Mİ), kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm gibi geniş bir spektrumu kapsamaktadır.¹²

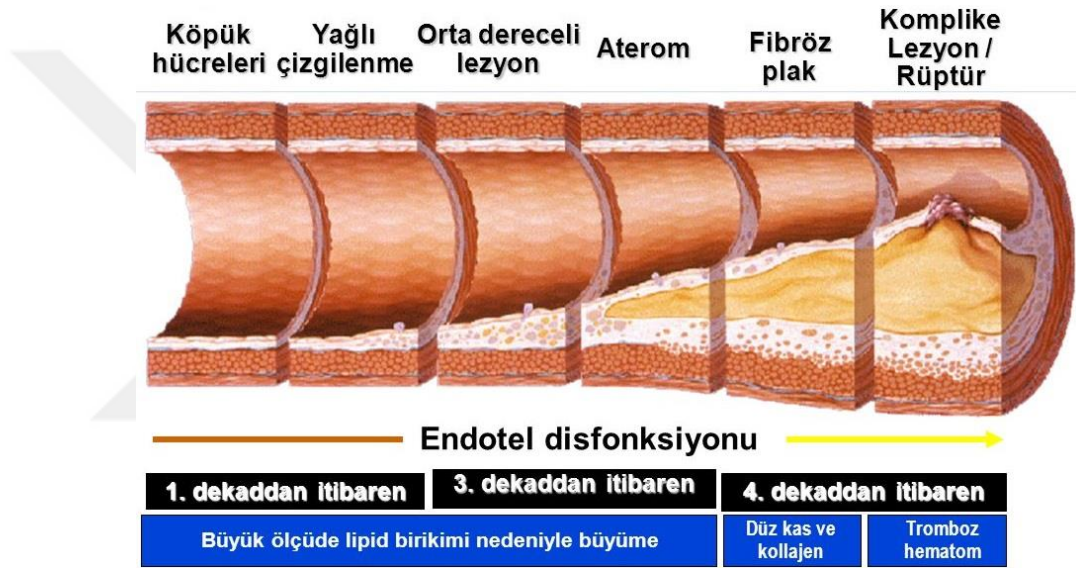
Koroner arter hastalığı tüm dünyada ve Türkiye’de en sık ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016 yılında 9 milyondan fazla insan KAH nedeniyle hayatını kaybetmiştir ve %16,6 ile tüm ölüm nedenleri arasında birinci sıradadır.¹ Türkiye verileri de dünya ile benzerlik göstermektedir. TÜİK verilerine göre 2017 yılında Türkiye’de gerçekleşen tüm ölümlerin %39,7’sini kardiyovasküler hastalıklar ve bunların %39’unu ise koroner arter hastalığı oluşturmaktadır.

4.1.1. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi

KAH patofizyolojisinde temel olarak ateroskleroz yer alır. Ateroskleroz, geniş ve orta çaplı arterlerin (koroner arterler, karotid arterler, aorta ve periferik arterler) intima tabakasında hücre ve lipid birikiminden kaynaklı intimal kalınlaşmayla (aterosklerotik plak) karakterize sistemik bir hastalıktır. Kronik ilerleyici bir süreç olan bu durum damar duvarında tekrarlayan hasarlanma ile başlayıp arter lümeninin tamamen tıkanmasına kadar uzanmaktadır.¹³

Çoğu plaklar fonksiyonel bakımdan önemli bir darlığa sebep olmaksızın sessiz kalırken, kimi plaklar damar lümeninde -klinik bulgular ve semptomlar oluşturabilecek- kademeli daralmalara (stabil iskemik kalp hastalığı) neden olabilmektedir. Bazı plaklar da daha incinebilir ve hassas bir yapıya (vulnerable plaque) sahiptirler ve rüptüre olarak ölümcül inmelere ve kalp krizine neden olabilmektedirler.¹⁴

Plak gelişiminde ana hücresel elementler makrofajlar ve düz kas hücreleridir, ekstraselüler ortamda ise lipitler baskındır.¹³ Hücrelerden ve lipitten oluşan bu çekirdeğin üzerini kaplayan fibröz başlık ise kollajen ve elastin liflerinin birikmesiyle kalınlaşmış bir intimal tabaka bölgesidir. Lipitten fakir ve kalın fibröz başlığı olan plaklar kararlı (stabil) yapıda iken, lipitten zengin ve ince fibröz başlığı olanlar daha kararsız (anstable) yapıdadır ve rüptüre olmaya daha meyillidir.¹² Plakın eroze veya rüptüre olmasında plak kompozisyonu ve şekli gibi plağa özgü özelliklerin yanı sıra damar içindeki koroner arter tonusu ve perfüzyon basıncı gibi lokal faktörler de etkilidir.¹³



Şekil 1: Ateroskleroz gelişimi (Stary HC ve ark. Circulation 1995;92 1355-1372)

Aterosklerotik lezyonlar histopatolojik olarak yağlı çizgilenmeler, kararlı ve kararsız aterosklerotik plaklar olarak sınıflandırılırlar.

4.1.2. Koroner Arter Hastalığı İçin Risk Faktörleri

KAH patogenizinde yaş (kadınlarda 55 yaş üstü, erkeklerde 45 yaş üstü), erkek cinsiyet, aile öyküsü ve erken menopoz değiştirilemeyen risk faktörleridir. İlaçlarla modifiye edilebilen hiperlipidemi, hipertansiyon, DM ve yaşam tarzı değişikliğiyle modifiye edilebilen fiziksel inaktivite ve sigara kullanımı ise değiştirilebilir risk faktörleridir.^{2,15}

Yukarıda sayılan risk faktörlerine ilaveten günümüzde KAH'a yol açtığı bilinen bazı faktörler de mevcuttur. Bu faktörler obezite, oksidatif stres, artmış fibrinojen, infeksiyöz ajanlar, inflamasyon belirteçleri, homosistein ve lipoprotein a seviyeleri olarak tanımlanabilir.¹³

Kardiyak risk faktörlerinin acil servis (AS) hastasında akut miyokart infarktüsü (AMI) ve AKS riskini öngörmede faydaları zayıftır. KAH'ın geleneksel risk faktörleri AS hastasındaki mevcut AKS olasılığını tespit etmek için değil hastada zaman içinde KAH gelişmesi riskini öngörmede faydalıdır.¹³

Tablo 1. KAH İçin Risk Faktörleri

Klasik Risk Faktörleri	Yeni risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Değiştirilemeyen risk faktörleri<ul style="list-style-type: none">➢ Yaş (Kadın >55; erkek >45)➢ Erkek cinsiyet➢ Aile öyküsü➢ Erken menapoz	<ul style="list-style-type: none">• Trigliserid yüksekliği• Metabolik sendrom• Obezite• Yaşam tarzı• Renal yetersizlik
<ul style="list-style-type: none">• Değiştirilebilir risk faktörleri<ul style="list-style-type: none">➢ Hiperlipidemi➢ Hipertansiyon➢ DM➢ Sigara	<ul style="list-style-type: none">• İnflamasyon belirteçleri• Hiperhomosisteinemi• Oksidatif stres• Lipoprotein (a)• İnfeksiyöz ajanlar• Artmış fibrinojen seviyesi

4.2. Akut Koroner Sendromlar

Akut koroner sendrom; miyokardın kan akımının bozulması sonucu ortaya çıkan akut göğüs ağrısı veya miyokardiyal iskeminin diğer semptomların gözlemlendiği ve miyokard iskemisine bağlı elektrokardiyografi EKG değişikliklerinin de genellikle eşlik ettiği klinik tabloları tanımlamaktadır.¹⁶

AKS hastalarında tipik başvuru şikâyetleri; sternum arkasında algılanan sol kola, boyuna veya çeneye yayılan ve aralıklı/sürekli olabilen retrosternal bası hissiyle karakterize göğüs ağrısıdır (anjina). Bu şikâyetlere dispne, karın ağrısı, bulantı, senkop gibi semptomlar eşlik edebilir. AKS’de atipik şikâyetlere de rastlanmaktadır. Epigastrik ağrı, dispepsi, batıcı ağrı, yan ağrısı gibi atipik şikâyetler; yaşlılarda, kadınlarda, diyabetik hastalarda, kronik böbrek yetersizliği ve demansı olanlarda daha sık görülür.^{13,17}

Akut koroner sendromlar ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendrom (NSTEMI-AKS) ve ST Segment Yükselmesi Olan Akut Koroner Sendrom (STEMI-AKS) olmak üzere iki gruba ayrılır. NSTEMI-AKS tanımı USAP ve NSTEMI’ları kapsamaktadır. STEMI-AKS’de hastane öncesi ve hastane içi mortalite oranları yüksek iken NSTEMI-AKS’de tekrarlayan infarktüs ve anjina oranları daha yüksektir.¹⁸ Günümüzde sağlık sistemlerindeki gelişmeler, tedaviye erişimin kolaylaşması ve girişimsel tekniklerin daha iyi hale gelmesi gibi faktörler AMI nedenli ölümleri azaltmaktadır. Ayrıca değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınmasına bağlı olarak AMI ile hastaneye başvuran hasta sayısı da azalmıştır. Buna rağmen dünya genelinde artış gösteren obezite ve sedanter yaşam tarzı gibi faktörler nedeniyle kardiyovasküler hastalıkların sıklığının artmaya devam etmesi beklenmektedir.^{13,18,19}

4.2.1. Stabil Olmayan Anjina Pektoris (USAP)

AKS’yi düşündüren iskemik yakınmaları olan fakat kardiyak biyobelirteç yüksekliği ve ST elevasyonu gibi spesifik EKG değişiklikleri olmayan hastalarda USAP düşünülür. Semptom ve EKG bulguları açısından klinik prezentasyonu NSTEMI ile benzer olsa da ikisinin ayrımı kardiyak biyobelirteçlerin yüksek olup olmamasıyla yapılır.¹³ USAP minimal egzersiz ya da istirahat sırasında oluşan ve 20 dakikadan uzun süren anjina, son iki ay içerisinde başlayan sıradan egzersizlerde belirgin sınırlamaya neden olan anjina veya eskiden olan anjinanın sıklığında ve şiddetinde artış olması olarak tanımlanır.¹³ USAP ve NSTEMI’nin prezentasyonları ve altta yatan patofizyolojik süreç birbirine benzer olduğundan, Amerikan Kalp Cemiyeti / Amerikan Kardiyoloji Derneği (AHA/ACC) kılavuzunda terminoloji USAP/NSTEMI’den NSTEMI-AKS’ye güncellenmiştir.²⁰

4.2.2. ST Segment Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)

NSTEMI, USAP'a yakın bir klinik tablodur. Anjinal semptomlarla başvuran hastada EKG'de ST segment elevasyonu olmaksızın kardiyak enzim yükselmesiyle karakterizedir. NSTEMI miyokard iskemisinin olduğu ancak tıkanıklığın geçici ya da kısmi olmasına bağlı miyokard hasarının ve nekrozunun sınırlı kaldığı bir durumdur.²¹

EKG'de ST segment çökmesi, spesifik olmayan ST segment değişiklikleri ve hatta normal EKG bulguları bile görülebilir.²² NSTEMI kardiyak biyobelirteçlerin yükselmesi ile USAP'tan ayırt edildiğinden AKS ile gelen hastalarda mutlaka seri biyobelirteç ölçümleri yapılmalıdır.²¹

NSTE-AKS'li hastalarda medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemik olay görülme riski %35-50, ilk 30 gün içerisinde mortalite veya reinfarktüs gelişmesi riski ise yaklaşık %10'dur. Tekrarlayan iskemi riski nedeniyle USAP ve NSTEMI agresif tedavi edilmelidir. Ancak iki grubun da hastane yatışı gerektirdiği unutulmamalı, ileri girişimler ve invaziv tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.²³

4.2.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

STEMI klasik olarak iskemik karakterde göğüs ağrısı ile birlikte EKG'de LBBB veya sol ventrikül hipertrofisi olmaksızın ardışık 2 derivasyonda (V2 ve V3 hariç 1mm, V2 ve V3 için 40 yaş ve üzeri erkeklerde 2mm, 40 yaşın altında erkeklerde 2,5mm, kadınlarda 1,5mm ve üzeri) ST elevasyonu görülmesi olarak tanımlanır.²⁴ Bunların dışında yeni gelişmiş sol dal bloğu varlığı da STE-AKS eşdeğeri kabul edilmektedir

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) 2017 kılavuzunda acil revaskülarizasyon gerektiren STEMI tanısı, sadece tipik ST elevasyonu veya yeni gelişen sol dal bloğu ile sınırlı olmaktan çıkarılmıştır. Koroner oklüzyon ve iskemiye her zaman ST elevasyonunun eşlik etmeyebileceği gerçeğinden yola çıkarak, tipik belirtilerin eşlik ettiği sol veya sağ dal bloğu (yeni veya eski), hiperakut T dalgaları, ventriküler kalp pili varlığındaki değişiklikler, ön duvarda izole ST depresyonu, ST depresyonuna eşlik eden aVR'de ST elevasyonu gibi karakteristik olmayan EKG

bulgularına sahip hastalarda da acil revaskülarizasyonun gerekliliği kılavuzda vurgulanmıştır.^{25,26}

STEMI sıklıkla koroner arterde, kollateral dolaşım ile telafi edilmesi mümkün olmayan tam bir tıkanma sonucu görülmekte ve bunun sonucunda tıkadığı damarın beslediği alanda nekroz gelişmektedir. Koroner arterlerde total tıkanıklık olup, akut kollateral gelişimi de olmadığından infarktüs alanı geniş ve genellikle transmuraldır. AMI'dan sonra hayatta kalan hastaların yeni bir infarktüs geçirme riski, normal kişilerden sekiz kat daha fazladır ve %50'den fazlası reinfarktüs ile kaybedilmektedir.¹¹

STEMI'da temel tedavi yaklaşımı tanı sonrası antitrombotik ve antikoagülan tedavilerin hızlıca başlanarak sonrasında primer anjiyoplasti ya da fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyonun sağlanmasıdır.^{25,27}

4.3. Tanı

4.3.1. Fizik Muayene

AKS hastalarında fizik muayene genellikle normaldir ve AKS tanısını koymak veya dışlamak için yeterli bir muayene bulgusu yoktur. Hastalar hiçbir sıkıntı belirtisi olmaksızın iyi görünebileceği gibi soluk siyanotik ve solunum sıkıntısı içerisinde oldukça rahatsız da görünebilir. Yine de göğüs ağrısının diğer bazı nedenlerini (pulmoner emboli, aort diseksiyonu, perikardit, kapak hastalıkları, pnömotoraks vb.) tespit edebilmek, risk sınıflamasını yapabilmek veya ilerleyen kalp yetmezliğinin teşhisi için fizik muayene oldukça önemlidir.¹³

AKS'ye bağlı vital bulgu değişiklikleri hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi ya da bradikardi olarak ortaya çıkabilir. Bradikardi inferior MI'da daha sık görülür. Anterior MI ile beraber bradikardik ritim ya da kalp bloğu olması kötü prognozu gösterir. Kan basıncı normal, yükselmiş (altta yatan hipertansiyona, sempatik uyarıya ve anksiyeteye bağlı) ya da azalmış (yetersiz pompa fonksiyonu ve ön yük azalmasına bağlı) olabilir. Aşırı uç kan basıncı değerleri kötü prognozla beraberdir.^{13,28}

Oskültasyonda, ventriküler fonksiyondaki değişikliklere sekonder S₃ S₄ gibi ek sesler duyulabilir. S₃ AMI'lı hastaların %15-20'sinde mevcuttur. Yeni sistolik üfürüm MI sonrası korda tendinea rüptürüne bağlı mitral yetmezliğe bağlı gelişebilir. Taşikardi, hipotansiyon ve kalp yetmezliği bulguları (akciğerlerde raller, juguler venöz dolgunluk, periferik ödem, kardiyak üfürümler) kötü prognozla ilişkilidir. Göğüs duvarında bastırmakla olan ağrılar daha çok kas-iskelet sistemine bağlı patolojileri düşündürse de AKS tanısını dışlamaz; AMI hastalarının %15'inde de göğüs duvarında palpasyonla ağrı bildirilmiştir.^{13,29}

4.3.2. Elektrokardiyografi

Göğüs ağrısı veya eşdeğeri semptomlarla acil servise başvuran hastalara 10 dakika içerisinde 12 derivasyonlu EKG çekilmeli ve yorumlanmalıdır.³⁰ Güncel kılavuzlarda hastane öncesi EKG kullanımı da desteklenmektedir. Hastane öncesi EKG kullanımı sayesinde reperfüzyon (PKG veya fibrinolitik) tedavisi alacak hastaların tedaviye ulaşma süreleri 10 ila 60 dakika kısalmakta, daha kısa reperfüzyon süresi ise artmış sağkalım anlamına gelmektedir.²²

Miyokart infarktüsünün ilk evrelerinde sivrileşmiş hiperakut T dalgaları bulunabilir. İlk çekilen EKG anormal değilse veya net bir sonuç vermiyorsa, EKG çekilen kişinin semptomlarının ilerlediği zaman ilave EKG'ler çekilmeli ve EKG kayıtları asemptomatik durumdaki veriler ile karşılaştırılmalıdır. İlk EKG'si tanısız olmayan fakat semptomların devam ettiği kuvvetle muhtemel AKS hastalarında 15-30 dakika aralıklarla EKG tekrarlanmalıdır. Çekilen seri EKG'ler AKS tanısında EKG'nin duyarlılığını anlamlı olarak artırmaktadır.²⁸

EKG'nin tamamen normal olması NSTE-AKS olasılığını ekarte etmez. Yapılan çalışmalar EKG'si normal olup acil servisten taburcu edilen hastaların %5'inin sonradan AMI veya USAP tanısı aldığını göstermiştir.³¹ Yine yapılan bir çalışmada, AMI hastalarında ilk alınan EKG'nin hastaların %45'inde tanısız olmadığı ve yine hastaların %20'sinde normal olduğu saptanmıştır.³²

İskemik EKG bulguları olan ya da yeni tanı sol dal bloğu, T dalga inversiyonu gibi EKG değişiklikleri olan hastalar hızlıca tedavi ve gözlem alanına

alınmalıdır. STEMI için ardışık iki veya daha fazla derivasyonda en az 1 mm ST segment elevasyonunun veya yeni başlangıçlı LBBB bulunması gerekmektedir. Önceden mevcut sol dal bloğu olan hastalarda ise EKG’de şu üç bulgudan birinin bulunması AMI düşündürür:

- 1- 1 mm veya daha fazla ve QRS ile konkordans ST elevasyonu;
- 2- V_1 V_2 V_3 derivasyonlarda 1 mm ya da daha fazla ST-segment çökmesi;
- 3- En az 5mm ve QRS ile diskordans ST elevasyonu.

ST segment depresyonları ve T dalgası değişiklikleri NSTE-AKS’nin EKG göstergeleridir.^{33,34}

4.3.3. Miyokardiyal Hasar Belirteçleri

Hasar gören kardiyomiyositlerden dolaşıma çeşitli proteinler salınır. Bunlar arasında kreatin kinaz (CK) ve CK’nın miyokardiyal band izoenzimi (CK-MB), kardiyak troponinler (cTn), miyogloblin, aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) sayılabilir.³⁵ Fakat kalp kasına özgüllüğü ve klinik kullanışlılığı nedeniyle zaman içinde CK-MB ve troponinlerin klinik kullanımı yaygınlaşmıştır. Amerikan Kalp Cemiyeti’nin (AHA) güncel kılavuzlarında ise CK-MB’nin AKS tanısı için kullanışlı olmadığı belirtilerek kardiyak troponinlerin kullanımı önerilmektedir.²⁰ Kardiyak iskemi düşündürülen bulgular ile AS’e başvuran hastalarda kardiyak biyobelirteçler ilk değerlendirmede mutlaka yer almalıdır.²²

Miyokard hasarı ve MI tespitinde kardiyak troponin I ve T (cTnI ve cTnT) veya bunların yüksek sensitif (hs-cTn) kitleri kullanılmaktadır. Kardiyak troponin değerlerinden en az birinin referans üst sınırının 99. persantilinden daha yüksek olması durumunda miyokardiyal hasardan bahsedilir. Troponin yüksekliği ile birlikte şu beş bulgudan en az birinin bulunması durumunda AMI terimi kullanılır: Miyokardiyal iskemi semptomları; Yeni iskemik EKG değişiklikleri; Patolojik Q dalga oluşumları; Canlı miyokard kaybının veya yeni oluşan bölgesel duvar hareket kusurunun görüntüleme ile gösterilmesi; Koroner trombüsün anjiyografi veya otopsi ile gösterilmesi.²⁴

Kardiyak troponin değerleri akut iskemi dışında miyokardit, KBY, şiddetli KKY, pulmoner emboli, kardiyoinvaziv girişimler, sepsis gibi çeşitli nedenlerden dolayı da yüksek tespit edilebilir.^{28,29} Takibinde troponin değerlerinin yükseliş veya dışuş eğiliminde olması miyokardiyal hasar ile ilişkiliyken sabit seyretmesi ise daha çok kronik süreçlerle ilgilidir. İlk bakılan troponini yüksek olan hastalarda MI tanısı kontrol troponin değerinde %20 artış veya dışuş ile konur.²⁰ Bu nedenle AKS şüphesinde başvuru anında ve 3-6 saat sonra tekrar troponin bakılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda veya AS takibi esnasında tekrar anjinal atak yaşayanlarda 6 saatten daha uzun takip gerekebilir.^{20,24} AS'de kalış süresini kısaltmak için hs-troponinlerle risk sınıflamalarını birlikte kullanan 2 saatlik ekartasyon protokolleri de geliştirilmektedir. 0. ve 2. saat hs-cTn negatif olan ve risk sınıflaması dışuş (TIMI skoru 0-1) olan hastalarda AKS dışlanabilir.^{13,22,36}

4.3.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO) ile kolay ve doğru llembilen sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonları AKS olan hastalarda önemli prognostik bilgiler verir. İskemi sırasında SV duvarlarında lokalize hipokinezi ya da akinezi, iskemi düzeldiğinde ise normal duvar hareketleri saptanabilir. Ayrıca aort darlığı, aort diseksiyonu, pulmoner emboli ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi durumların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bu nedenle AS'lerde ekokardiyografinin bulunması ve AKS şüphesinde rutin olarak kullanılması önerilmektedir.²² Kardiyojenik şok, hemodinamik instabilite veya mekanik komplikasyon şüphesi olan STEMI hastalarında da koroner anjiyografiyi geciktirmemek kaydıyla acil ekokardiyografi endikedir.^{25,26}

4.3.5. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi invaziv bir işlem olup hastanede yatış gerektirmesine ve minimal de olsa damar duvarında hasar riski olmasına rağmen günümüzde kullanılan altın standart yöntemdir. Hem tanısal olması hem de girişimsel tedaviye olanak sağlaması temel avantajıdır.³⁷

Doğrudan anjiyoplasti konusunda tecrübeli merkezlerde AMI hastalarında perkutan koroner girişim (PKG) fibrinolitik tedaviye kıyasla kardiyovasküler komplikasyonları azaltmaktadır.¹³ AHA/ACC ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ilk tıbbi temastan balon süresine kadar geçen zamanın 90-120 dakikadan daha kısa olacağı durumlarda tercih edilmesi gereken reperfüzyon tedavisi yöntemi olarak PKG'yi önermektedir.^{13,38,39}

4.4. Ayırıcı Tanılar

Göğüs ağrısına neden olan birçok kardiyak ve non-kardiyak hastalık AKS'ları taklit edebilmektedir²⁹ ve akut göğüs ağrısının önemli nedenleri Tablo 2'de listelenmiştir.

Tablo 2. Akut Göğüs Ağrısının Önemli Nedenleri

Visseral Ağrı	Plöretik Ağrı	Göğüs Duvarı Ağrısı
Tipik anjina	Pulmoner embolizm	Kostosternal sendrom
Kararsız anjina	Pnömoni	Kostokondrit (Tietze sendromu)
Akut miyokard infarktüsü	Spontan pnömotoraks	Prekordiyal ağrı sendromu
Aort disseksiyonu	Perikardit	Fibromiyalji
Özefagus rüptürü	Plörezi	Ksifodini
Özefageal reflü veya spazm		Radiküler sendromlar
Mitral kapak prolapsusu		İnterkostal sinir sendromları

4.5 Tedavi

AKS tedavisi hastanın semptomlarının süresi, kardiyak öyküsü, fizik muayene ve ilk EKG bulgularına göre düzenlenir. AKS düşünülen tüm hastalarda IV damaryolu ve sürekli EKG monitorizasyonu sağlanmalı, kontraendike değilse aspirin ve hipoksisi olan hastalara oksijen verilmelidir. Temel tedavi stratejisi erken reperfüzyonun sağlanması ve infarktüs boyutunun sınırlandırılmasını hedefler. Persistan semptomları olan hastalar ve STEMI hastaları reperfüzyon tedavisi almalıdır. Reperfüzyon tedavileri mekanik (PKG) veya farmakolojik (fibrinolitik tedavi) olabilir.^{13,28}

AHA güncel STEMI kılavuzlarında primer PKG uygulanan merkeze götürülecek hastalarda 90 dakika, PKG uygulanmayan merkeze ulaşan hastalarda ise sevk süresi düşünülerek 120 dakika içerisinde hasta işleme alınabileceksen tercih edilecek tedavi yöntemi olarak PKG'yi önermektedir. Eğer bu süreler içinde PKG uygulanamayacaksa AS'e ulaştıktan sonraki 30 dk içerisinde fibrinolitik tedavi başlanmalıdır.³⁸ Ayrıca fibrinolitik tedavi ile reperfüzyon sağlansa dahi yine de hastanın 24 saat içerisinde PKG uygulanan bir merkeze sevki önerilmektedir.^{25,38}

ESC'nin 2017 kılavuzunda; ST depresyonuna eşlik eden aVR'de ST elevasyonu gibi karakteristik olmayan EKG bulgularına sahip hastalarda da acil reperfüzyon gerekliliği vurgulanmıştır. Acil şartlarda her hastaya önerilmemekle birlikte tanıda tereddüt olması durumunda EKO'dan yardım alınabileceği ifade edilmiştir.²⁵ Kardiyojenik şok, hemodinamik instabilite veya mekanik komplikasyon şüphesi gibi durumlarda ise acil EKO rutin olarak önerilmektedir. Kardiyak arrest ile başvuran ve spontan dolaşımı geri dönen hastalarda, EKG değişiklikleri belirsiz de olsa iki saat içinde koroner anjiyografi (KAG) yapılması ve hipotermi tedavisine gerekiyorsa kateter odasında başlanması tavsiye edilmektedir.^{25,26}

NSTE-AKS hastalarında medikal tedaviler sonrası hastanın iskemik semptomlarında gerileme olmazsa veya hemodinamik/elektriksel instabilite durumlarında, STEMI gibi erken KAG önerilmektedir.¹³ Acil KAG endikasyonu olmayan NSTEMI hastalarında ise 48 saat içerisinde PKG uygulanması mortalite ve tekrarlayan MI sıklığını azaltmaktadır.²⁰

AKS hastalarına uygulanacak medikal tedavilere AS'de başlanmaktadır. Çoğu STEMI ve NSTEMI hastalarına antiplatelet, antikoagulan, antiiskemik ve nitrat tedavileri AS'de uygulanır. Antiplatelet ajanlar arasında aspirin, ADP reseptör antagonistleri (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) ve glikoprotein 2b/3a inhibitörleri (Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban) bulunur. Antikoagulan tedavide anfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler sık kullanılan ajanlardır. Antiiskemik ilaçlar miyokardın oksijen talebini (kalp hızını, kan basıncını veya ön yükü düşürerek) azaltmakta ya da (koroner vazodilatasyonu tetikleyerek) miyokarda giden oksijen miktarını artırmaktadır.^{13,28}

Beta-blokerler miyokardın oksijen gereksinimini ve kalbin iş yükünü azaltır, sağ kalımı iyileştirir, infarkt büyüklüğünü, ventriküler aritmileri ve tekrarlayan iskemi azaltır. Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) miyokardın oksijen gereksinimini azaltır, kan basıncını düşürür, koroner ve periferik vazodilatasyona neden olur. Nitrat ve beta-bloker tedavisine rağmen şikâyetleri devam eden veya beta-blokajın sakıncalı olduğu hastalarda semptomların giderilmesi için KKB kullanılabilir. Vazospastik anjinası olan veya olabileceği düşünülen hastalarda KKB ve nitratlar kullanılabilir. Bu hastalarda beta-bloker kullanımından kaçınılmalıdır.³⁹

4.6 Skorlama Sistemleri

4.6.1 GRACE Skoru

GRACE risk skoru, 2003 yılında çok uluslu olarak gerçekleştirilen GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) çalışmasının verileri kullanılarak oluşturulmuştur.⁴⁰

GRACE skoru AKS hastalarında hastaneye kabul ve taburcu olma aşamasında risk sınıflaması imkânı sağlar. GRACE skoru tüm AKS hastalarını içeren geniş ölçekli, uluslararası bir kayıt sistemindeki seçilmiş olmayan hasta popülasyonu baz alınarak geliştirilmiştir. GRACE risk hesaplanması, 6 aylık mortalite oranlarını tahminen sunmakla birlikte, MI riskini de belirtmektedir. GRACE skorunda kullanılan değişkenler arasında yaş, sistolik kan basıncı, kalp hızı, serum kreatinin değeri, Killip sınıfı, kardiyak arrest, kardiyak biyobelirteçlerde yükseklik ve ST segment deviasyonu gösterilebilir (Tablo 3).⁴⁰

GRACE skoru, hastaları risk gruplarına ayırmaz. Bunun yerine hesaplanan GRACE skoruna karşılık gelen hastane içi ve taburcu olduktan sonraki 6 aylık mortalite olasılığını verir.⁴¹ AHA NSTE-AKS kılavuzunda GRACE skoru >140 olan hastalara 24 saat içinde erken invaziv girişim, GRACE skoru 109-140 arası olan veya TIMI skoru >1 olan hastalara ise 24-72 saat içinde gecikmiş invaziv girişim önerilmektedir.²⁰

Tablo 3. GRACE Risk Skoru

Killip Sınıfı	SKB (mmHg)	Kalp Hızı	Yaş	Kreatinin Seviyesi (mg/dl)	Diğer Risk Faktörleri
I.....0	≤80.....58	≤50.....0	≤30.....0	0-0,39.....1	Kardiyak Arrest:39
II.....20	80-99.....53	50-69.....3	30-39.....8	0,40-0,79.....4	
III.....39	100-119.....43	70-89.....9	40-49.....25	0,80-1,19.....7	ST segment deviasyonu: 28
IV.....59	120-139.....34	90-109.....15	50-59.....41	1,20-1,59.....10	Pozitif Kardiyak Emzim:14
	140-159.....24	110-149.....24	60-69.....58	1,60-1,99.....13	
	160-199.....10	150-199.....38	70-79.....75	2,00-3,99.....21	
	≥200.....0	≥200.....46	80-89.....91	≥4,00.....28	
			≥90.....100		

4.6.2. HEART Skoru

HEART (History, ECG, Age, Risk factors, Troponin) skora sistemi acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların erken taburculuğunu değerlendirmek için geliştirilmiş ve yapılan başka çalışmalar ile onaylanmış bir skora sistemidir.⁴² HEART skorunda değerlendirilen değişkenler hastanın yaşı, göğüs ağrısının tipi, EKG değişikliği olup olmaması, KAH risk faktörü sayısı ve troponin değeridir. Her bir değişken 0-2 puan arasında, toplam puan 0-10 arasında değişir (Tablo 4).

HEART skoruna göre 0-3 puan düşük risk (risk %0,9), 4-6 puan orta risk (risk %12) ve 7-10 puan yüksek risk (risk %65) grupları olarak tanımlanır. 6 hafta içerisinde kardiyak kötü sonlanımı (AMI, PKG ihtiyacı, CABG operasyonu, kardiyak veya nedeni tespit edilemeyen ani ölüm) tahmin etme becerisi yüksek bulunmuştur.^{42,43} Yüksek riskli hastalara yoğun bakım yatışı önerilirken, düşük riskli hastalarda erken dönem taburculuk önerilmektedir. HEART skoru kolay hesaplanabilmesi, güçlü prediktif değeri ve tüm göğüs ağrısı hastalarına uygulanabilir olması ile diğer risk skorlarından ayrılmaktadır.⁴¹⁻⁴³

Tablo 4. HEART Risk Skoru

Risk Faktörü		Puan	
Öykü (Göğüs Ağrısı Tipi)	Yüksek Şüpheli	2	
	Orta Şüpheli	1	
	Şüpheli yok	0	
EKG	Belirgin ST depresyonu	2	
	Nonspesifik değişiklikler	1	
	Normal	0	
Yaş	65 yaş ve üstü	2	
	45-64 yaş arası	1	
	45 yaş altı	0	
Risk Faktörü Sayısı	3'ten fazla	2	
	1-2 risk faktörü	1	
	Risk faktörü yok	0	
Troponin Düzeyi	Limitin 3 katından fazla artış	2	
	Limitin 1-3 kat üstü	1	
	Limit dahilinde	0	
		Toplam:	

4.6.3. TIMI risk skoru

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Ischemia) risk skorlama sisteminde yedi değişken kullanılır.¹¹ Her bir değişkene bir puan verilmektedir (Tablo 5). TIMI risk skoru basit ve kullanışlı olması nedeniyle kabul görmektedir.

TIMI skoru USAP ve NSTEMI hastalarında 14 günlük majör istenmeyen kardiyak olay (ölüm, yeni veya tekrarlayan MI veya acil revaskülarizasyon ihtiyacı) riskini değerlendirir. Artan TIMI skoru artmış istenmeyen kardiyak olay riski (0/1 puan için %5, 2 puan %8, 3 puan %13, 4 puan %20, 5 puan %26, 6/7 puan %41) ile ilişkilidir. TIMI skoruna göre hastalar 0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-7 puan yüksek risk olarak sınıflandırılır.¹¹

Tablo 5. TIMI Risk Skoru

Risk Faktörü	Puan	Alman Puan
Yaş > 65	0	
	1	
En az 3 KAH risk faktörü	0	
	1	
Bilinen KAH (en az %50 darlık)	0	
	1	
Son 7 gün içinde ASA kullanımı	0	
	1	
Son 24 saatte ciddi anjina	0	
	1	
Kardiyak marker pozitifliği	0	
	1	
ST segment deviasyonu (En az 0,5mm)	0	
	1	
Toplam		

4.7. Hematolojik Parametreler

4.7.1. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLR)

İnflamatuvar yanıt esnasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur, nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artışı ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır.⁴⁴

Farklı çalışmalarda artan NLR değerlerinin birçok farklı malignitede kötü prognozu gösterdiği, sepsis ve enfeksiyon varlığında ise klinik durumun ciddiyetini gösterdiği belirtilmiştir.^{4,9,45,46} Ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda da NLR'nin prognozla ilişkisi birçok farklı çalışmada incelenmiştir. 8 çalışmaya ait verilerin değerlendirildiği bir meta-analizde KAG veya revaskülarizasyon yapılan hastalarda NLR yüksek olan grupta mortalitenin, düşük NLR grubuna göre 2 kat artmış olduğu gösterilmiştir.⁴⁷ Yine farklı çalışmalarda NLR'nin AKS hastalarında aritmileri, kısa ve uzun dönem mortaliteyi öngörebildiği, kapak replasmanı ve kalp kapak

hastalıklarında prognozu belirleyebildiği, GRACE ve SYNTAX skorları ile korele olduğu belirtilmiştir.⁴⁸

4.7.2. Platelet / Lenfosit Oranı (PLR)

PLR değeri de NLR gibi kronik inflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen bir belirteçtir. KAH ve AKS hastalarında, romatolojik hastalıklarda, çeşitli malignitelere, masif pulmoner embolide ve sepsiste prognozla ilişkisi farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir.^{10,49,50} 619 NSTEMI hastasında yapılan bir çalışmada PLR değerinin yüksek olmasının uzun süreli mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir.⁵¹

Toplam 6627 AKS hastası içeren 8 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde hastalar PLR değerine göre iki risk grubuna ($PLR \leq 150$ = düşük risk; $PLR > 150$ yüksek risk) ayrılmışlardır. Yüksek PLR grubunda hem hastane içi hem de uzun dönemli sonuçlarda mortalite ve istenmeyen kardiyovasküler olay oranları anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.¹⁰

4.7.3. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

RDW, dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarındaki değişkenliğin bir ölçümüdür ve artmış düzeylerinin kemik iliğindeki humoral mediatörlerin üretimiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. RDW, eritrosit boyut dağılım eğrilerinden elde edilir ve standart tam kan sayımının rutin bir parçası olarak rapor edilir. Eritrosit boyutundaki heterojenliğin (anizositozun) nesnel bir ölçümüdür.⁵

Yüksek RDW, kalp hastalığı olan hastalarda bağımsız bir mortalite ve morbidite öngörücüsüdür. Tonelli ve ark.'nın çalışmasında KAH'lı hastalarda yüksek RDW seviyeleri ile ölüm riski ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar arasında bağımsız bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir.⁵²

Kalp yetmezliği olan hasta popülasyonunda da RDW'nin prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. ESC tarafından 2012 yılında yayınlanan kalp yetmezliği kılavuzunda artmış RDW düzeyi akut ve kronik kalp yetmezliğinde anemiden bağımsız olarak morbidite ve mortalitenin güçlü ve bağımsız göstergelerinden biri olarak yerini almıştır.⁵³

4.7.4. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Trombositlerin hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesidir. Trombosit hacim parametreleri 1980'lerden beri otomatik tam kan sayımı profilinde bakılabilmektedir. MPV'nin normal değeri 4,5-8,5 fL (femtolitre)'dir. Artmış MPV, trombopoetik strese cevaba karşı megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler.⁵⁴

Akut koroner sendromlu hastalarda MPV düzeyleri ile kötü sonuçlar arasında yakın ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.⁴⁻⁷ Büyük trombositlerin AKS'den sorumlu olan akut koroner arter tıkanıklığından daha önce dolaşımda mevcut olması muhtemeldir. Bu nedenle, hiperaktif ve daha büyük trombositlerin, STEMI'ye yol açan trombojenik işlemin önemli bir belirleyicisi olduğu düşünülür.^{4,5} Artmış MPV değeri, PKG yapılan STEMI hastalarında artmış tekrarlayan infarktüs ve 30 günlük mortalite oranları ile ilişkilidir.⁵⁵

4.7.5. WBC / MPV Oranı (WMR)

Lökosit sayısı (WBC) ve MPV'nin çeşitli hastalıklarda ve inflamatuvar süreçlerde yükseldiği geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir. WBC ve MPV'nin bir kombinasyonu olarak WBC/MPV oranı (WMR) ise son zamanlarda STEMI NSTEMI hastalarında uzun vadeli sonuçları öngören yeni bir non-invaziv prognostik belirteç olarak bulunmuştur.^{4,5}

Artmış WBC değerleri, MI geçiren hastalarda kötü kardiyak sonuçlarla veya artmış mortalite ile ilişkilidir. Aynı zamanda artmış WBC ve MPV değerleri STEMI hastalarında koroner arter oklüzyonu ile ve bozulmuş mikrovasküler dolaşımla ilişkilidir.⁵ Dehghani ve ark. ise çalışmalarında yeni bir parametre olarak WMR oranını önermişlerdir ve NSTEMI hastalarında uzun süreli sonuçları öngörmede WBC ve MPV'den daha iyi performans gösterdiğini belirtmişlerdir. Yüksek WMR değerinin 1 yıllık MACE riskinde anlamlı düzeyde artış ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.⁴

Çiçek ve ark. 2603 STEMI hastası üzerinde yaptıkları çalışmalarında WMR'nin uzun süreli mortaliteyi öngörmede WBC, MPV, RDW, PLR ve NLR'den daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir.⁵

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Medipol Üniversitesi Medipol Mega Üniversite Hastanesi'nde gerçekleştirilmiş olup etik kurul onayı İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Etik kurul tarih ve karar no: 15/09/2017-327).

5.1 Çalışmaya Kabul Kriterleri

16.01.2013 - 15.12.2016 tarihleri arasında Medipol Mega Üniversite Hastanesi'ne başvuran, NSTEMI tanısı alıp hastaneye yatış ve koroner anjiyografi yapılan 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

5.2 Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri

STEMI tanısı alan, tam kan sayımı testi çalışılmadığı için gerekli hematolojik parametre değerlerine ulaşamayan, 1 senelik takip veya sonlanım verilerine ulaşamayan, aktif enfeksiyonu olan, immünsüprese olan, aktif hematolojik proliferatif hastalık veya malignite tanıları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.3 Kayıtlara Ulaşma

Üniversitemizin etik kurulundan aldığımız onayla, hastanemizde kullanılmakta olan Pusula Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) programından hasta dosyaları taranarak belirtilen tarihler arasında NSTEMI tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların klinik bilgileri, demografik bilgileri, özgeçmişleri, laboratuvar sonuçları ve 1 senelik izlem bilgileri Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden ve epikriz raporlarından elde edilmiştir.

5.4 Çalışma

Bu çalışma hematolojik parametrelerin ve TIMI risk skorunun MACE riskini öngörmedeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçlayan tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir kohort çalışmasıdır.

Tam kan sayımı sonuçları Sysmex XT 2000iV (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) hemogram analiz cihazı ile çalışılmıştır. HBYS kullanılarak hastalarla ilgili klinik veriler ve laboratuvar sonuçları elde edildi ve her hasta için TIMI risk skoru hesaplandı. Hastalar TIMI skoruna göre 0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-7 puan yüksek risk olarak sınıflandırıldı.

MACE 1 senelik takip süresi içerisinde USAP nedeniyle hastaneye yatış, invaziv tedavi veya uzun süreli anti aritmik ilaç kullanımını gerektiren aritmiler, ölümcül olmayan MI veya kardiyak nedeni ölüm olarak tanımlandı. Hematolojik parametrelerin hastalarda MACE gelişmesini öngörmedeki etkinliği çalışmamızın birincil sonlanım noktası olarak kabul edildi. İkincil sonlanım noktası olaraksa MACE'yi öngörmede hematolojik parametreler ile TIMI risk skoru arasındaki korelasyon alınmıştır.

5.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile incelenmiş ve verilerin normal dağılıma uygunluk gösterdiği görülmüştür. Sürekli değişkenlerin MACE gruplarına göre anlamlı farklılık gösterip göstermediği Student t testi ile, TIMI risk gruplarına göre anlamlı farklılık gösterip göstermediği ise tek yönlü varyans analizi ile incelenmiştir. Tek yönlü varyans analizi sonucunda gruplar arasında anlamlı fark çıkması halinde farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için Scheffe testi yapılmıştır. MACE ve TIMI risk grupları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla Ki-Kare analizi yapılmıştır.

Hematolojik parametrelerin MACE açısından tanısıl performansını değerlendirmek için ROC eğrisi kullanılmıştır. Değerlendirilen parametreler için

sensitiviteyi (duyarlılık) ve spesifiteyi (özgüllük) maksimize eden eşik (cut-off) değerlerinin tespiti için Youden İndeksi kullanılmıştır. Tespit edilen eşik değerinde sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) hesaplanmıştır.

Tablolarda normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca (medyan) ve çeyrekler açıklığı (interquartile range, IQR) olarak, kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterilmiştir. Tüm sonuçlar %95 güven aralığında (GA) incelenmiştir ve 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.



6. BULGULAR

Çalışmaya 188'i (%72,6) erkek 71'i (%27,4) kadın olmak üzere toplam 259 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %23,2'sinde (n=60) MACE görülmüş olup %76,8'inde (n=199) MACE görülmemiştir.

Hastaların yaş ortalaması $60,4 \pm 11,9$ 'dur. Hastaların yaş ortalaması MACE negatif ve MACE pozitif gruplarda sırasıyla $60 \pm 11,8$ ve $61,7 \pm 12,4$ olup aralarında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Hastaların demografik özellikleri ve risk faktörleri Tablo 6'da gösterilmiş olup yaş, cinsiyet, HT, DM, HL, aile öyküsü ve sigara içme durumu ile MACE arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 6. MACE Sonlanımına Göre Hastaların Demografik Özellikleri

	1 Yıllık MACE (-)		1 Yıllık MACE (+)		p
		n (%)		n (%)	
Yaş (yıl) <i>Ort±SS</i>		$60,0 \pm 11,8$		$61,7 \pm 12,4$	¹ 0,334
Cinsiyet	Erkek	145 (%72,9)		43 (%71,7)	² 0,488
	Kadın	54 (%27,1)		17 (%28,3)	
Hipertansiyon	Yok	42 (%21,1)		10 (%16,7)	² 0,290
	Var	157 (%78,9)		50 (%83,3)	
Diyabet	Yok	124 (%62,3)		33 (%55,0)	² 0,193
	Var	75 (%37,7)		27 (%45,0)	
Hiperlipidemi	Yok	118 (%59,3)		32 (%53,3)	² 0,250
	Var	81 (%40,7)		28 (%46,7)	
Aile öyküsü	Yok	170 (%85,4)		48 (%80,0)	² 0,207
	Var	29 (%14,6)		12 (%20,0)	
Sigara kullanımı	Yok	138 (%69,3)		46 (%76,7)	² 0,176
	Var	61 (%30,7)		14 (%23,3)	

1-Student t Testi 2-Ki-Kare Testi

Hastaların laboratuvar sonuçları ve hematolojik parametreler MACE gruplarına göre Tablo 7'de gösterilmiştir. Bu değişkenlerin MACE gruplarına göre değişimi incelendiğinde WBC, Nötrofil, Lenfosit, WMR, NLR ve PLR ölçümlerinin

MACE gruplarına göre anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği görülmektedir ($p<0,05$). Anlamlı farklılık gösteren bu parametrelerden lenfosit değeri MACE(-) grubunda MACE(+) grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek iken, diğer parametreler ise MACE(+) grubunda MACE(-) grubu ortalamasından anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 7. MACE Sonlanımına Göre Hastaların Laboratuvar Bulguları

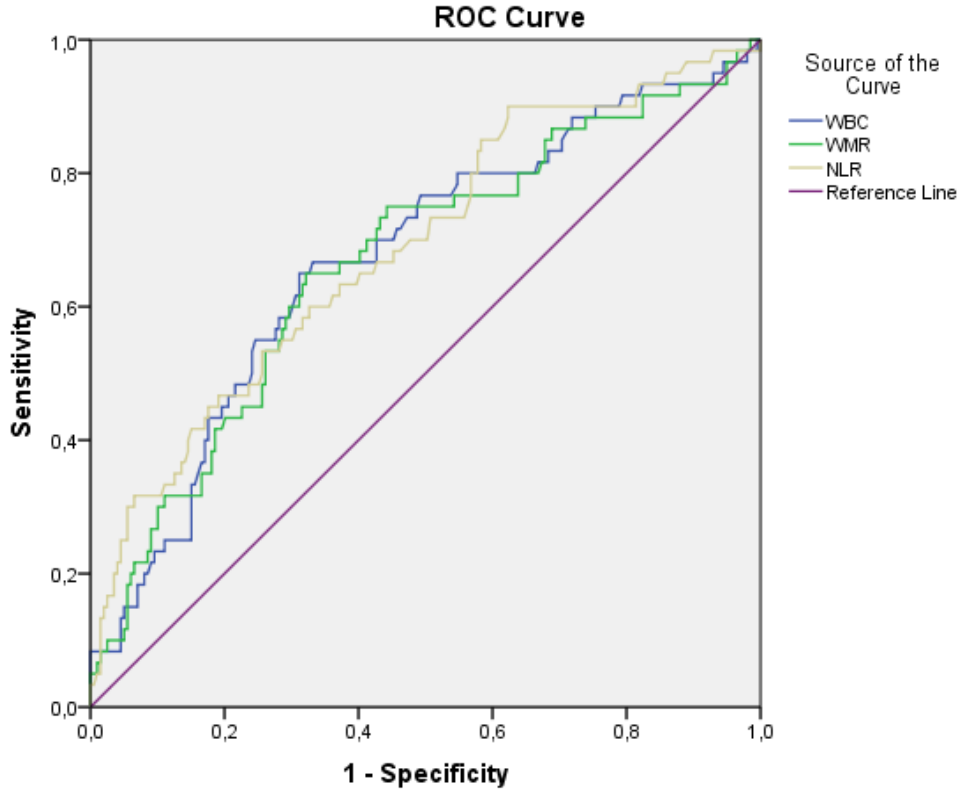
	1 Yıllık MACE (-)	1 Yıllık MACE (+)	P
	<i>Ortalama ± SS Medyan (IQR)</i>	<i>Ortalama ± SS Medyan (IQR)</i>	
CK-MB	22,0 ± 37,4	37,4 ± 94,9	0,132
Troponin I	0,26 (0,06 – 0,82)	0,3 (0,05 – 2,3)	0,959
HDL	40,3 ± 10,4	43,4 ± 10,3	0,299
LDL	120,7 ± 40,9	117,4 ± 43,9	0,616
Üre	37,11 ± 16,80	38,48 ± 19,80	0,611
Kreatinin	1,02 ± 0,55	1,05 ± 0,51	0,749
Glukoz	146,7 ± 73,0	162,6 ± 77,9	0,166
WBC	8,11 ± 2,03	9,52 ± 2,51	<0,001*
RBC	4,78 ± 0,67	4,77 ± 0,67	0,985
Hematokrit	40,9 ± 5,5	40,2 ± 5,2	0,405
Trombosit	230,8 ± 65,0	236,2 ± 78,1	0,590
MPV	10,3 ± 0,8	10,3 ± 0,8	0,787
Nötrofil	4,96 ± 1,63	6,58 ± 2,42	<0,001*
Lenfosit	2,212 ± 0,821	1,962 ± 0,854	0,041*
RDW	14,2 ± 1,6	14,3 ± 1,5	0,686
WMR	789,89 ± 209,19	926,21 ± 243,43	<0,001*
NLR	2,60 ± 1,57	4,44 ± 4,20	<0,001*
PLR	117,25 ± 53,73	150,82 ± 101,82	0,001*

* $p<0,05$.

WBC, MPV, RDW, WMR, NLR ve PLR parametrelerinin MACE durumunu öngörmedeki performansı ROC analizi ile incelenmiştir (Şekil 2). Buna göre MPV, RDW ve PLR'nin MACE durumu için tanı testi olarak kullanılması anlamsız iken WBC, WMR ve NLR için sonuçlar anlamlıdır. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC:

Area Under Curve) WBC, WMR ve NLR için sırasıyla 0,670 (%95 GA 0,590-0,750), 0,664(0,582-0,746), 0,689 (0,610-0,767) olarak gerçekleşmiştir. NLR için AUC değeri WBC ve WMR'den daha büyük olduğu için NLR'nin tanısal performansının daha iyi olduğu söylenebilir. (Şekil 2, Şekil 3 ve Tablo 8)

Şekil 2. WBC, WMR ve NLR'nin Tanısal Performansları (ROC Eğrisi)



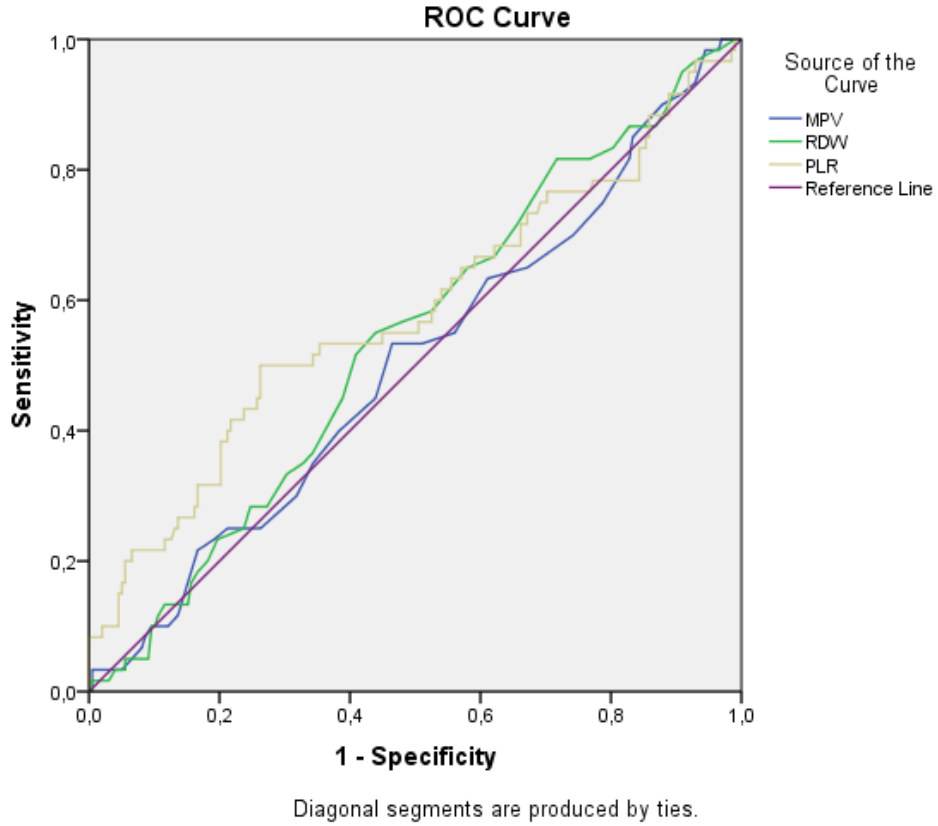
Diagonal segments are produced by ties.

Tablo 8. Hematolojik parametrelerin tanısal performansları

	Alan (AUC)	Std. Hata	%95 Güven aralığı	p
WBC	0,670	0,041	0,590 - 0,750	<0,001*
MPV	0,504	0,043	0,420 - 0,588	0,925
RDW	0,539	0,041	0,458 - 0,621	0,354
WMR	0,664	0,042	0,582 - 0,746	<0,001*
NLR	0,689	0,040	0,610 - 0,767	<0,001*
PLR	0,581	0,046	0,491 - 0,670	0,058

*p<0,05

Şekil 3. MPV, RDW ve PLR'nin Tanısal Performansları (ROC Eğrisi)



Tablo 9. Hematolojik parametrelerin tanısal performans düzeyleri

	Eşik Değer	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	p
WBC	8,94	65,0	68,7	38,6	86,7	<0,001*
MPV	10,25	53,3	53,5	25,6	79,1	0,925
RDW	13,95	55,0	56,1	27,5	80,5	0,354
WMR	863,9	65,0	67,7	37,9	86,5	<0,001*
NLR	3,04	53,3	74,7	39,0	84,2	<0,001*
PLR	134,95	50,0	73,7	36,6	83,0	0,058

*p<0,05

MACE görülme durumuna göre parametrelerin eşik değerleri ile sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplanmıştır (Tablo 9). ROC eğrisinde AUC değeri anlamlı bulunan testlerden WBC için eşik değeri 8,94 olup bu değer için sensitivite %65,0, spesifite %68,7, PPD %38,6 ve NPD %86,7'dir. WMR için eşik değeri 863,9, sensitivite %65,0, spesifite %67,7, PPD %37,9 ve NPD

%86,5'dir. NLR için ise eşik değeri 3,04, sensitivite %53,3, spesifite %74,7, PPD %39,0 ve NPD %84,2 bulunmuştur. (Tablo 9)

MACE durumu ile TIMI skoru arasındaki ilişki Tablo 10'da gösterilmiştir. MACE (-) gruptaki hastaların %22,6'sının TIMI skoru 1, %31,7'sinin 2, %28,1'inin 3, %14,6'sının 4, %3'ünün ise TIMI skoru 5'tir. MACE (+) gruptaki hastaların ise %6,8'inin TIMI skoru 1, %18,6'sının 2, %25,4'ünün 3, %32,2'sinin 4, %16,9'unun ise TIMI skoru 5'tir. MACE durumu ile TIMI skoru arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). (Tablo 10)

Tablo 10. MACE ve TIMI Skoru İlişkisi

	TIMI Skoru					Toplam
	1	2	3	4	5	
MACE (-)	45 (%22,6)	63 (%31,7)	56 (%28,1)	29 (%14,6)	6 (%3,0)	199
MACE (+)	4 (%6,8)	11 (%18,6)	15 (%25,4)	19 (%32,2)	10 (%16,9)	59
Toplam	49 (%19,0)	74 (%28,7)	71 (%27,5)	48 (%18,6)	16 (%6,2)	258

$p<0,05$

Hematolojik parametrelerin TIMI skorlarına göre ortalamaları Tablo 11'de verilmiştir. Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre; WMR ve NLR ölçümleri ortalaması TIMI skoruna göre anlamlı düzeyde farklılık göstermekte iken ($p<0,05$), RDW ve PLR ölçümleri TIMI gruplarına göre anlamlı farklılık göstermemektedir.

Anlamlı farklılık gösteren parametreler için farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan TUKEY testi sonuçlarına göre:

- WMR için; TIMI skoru 4 ve 5 olanların WMR ortalamaları TIMI skoru 1, 2 ve 3 olanlardan anlamlı derecede yüksektir. TIMI skoru 4 ve 5 olanların WMR ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.
- NLR için; TIMI skoru 4 olanların NLR ortalaması TIMI skoru 1 ve 2 olan grubun NLR ortalamasından, TIMI skoru 5 olan grubun NLR ortalaması ise TIMI skoru 1 olan grubun NLR ortalamasından anlamlı derecede daha yüksektir. (Tablo 11)

Tablo 11. Parametrelerin TIMI Skoruna Göre Değişimi

	TIMI skoru	Ortalama \pm SS	p
RDW	TIMI 1 (n=49)	13,8 \pm 1,7	0,181
	TIMI 2 (n=74)	14,2 \pm 1,8	
	TIMI 3 (n=71)	14,3 \pm 1,3	
	TIMI 4 (n=48)	14,5 \pm 1,6	
	TIMI 5 (n=16)	14,1 \pm 1,0	
	Toplam (n=258)	14,2 \pm 1,6	
WMR	TIMI 1 (n=49)	747,9 \pm 212,5	<0,001*
	TIMI 2 (n=74)	782,3 \pm 187,2	
	TIMI 3 (n=71)	808,2 \pm 227,5	
	TIMI 4 (n=48)	909,7 \pm 223,9	
	TIMI 5 (n=16)	1002,2 \pm 247,9	
	Toplam (n=258)	820,2 \pm 224,2	
NLR	TIMI 1 (n=49)	2,3 \pm 1,2	0,012*
	TIMI 2 (n=74)	2,6 \pm 1,7	
	TIMI 3 (n=71)	3,1 \pm 2,3	
	TIMI 4 (n=48)	3,9 \pm 4,4	
	TIMI 5 (n=16)	3,9 \pm 1,6	
	Toplam (n=258)	3,0 \pm 2,6	
PLR	TIMI 1 (n=49)	111,7 \pm 56,9	0,329
	TIMI 2 (n=74)	120,3 \pm 58,8	
	TIMI 3 (n=71)	134,0 \pm 82,0	
	TIMI 4 (n=48)	135,8 \pm 80,9	
	TIMI 5 (n=16)	119,0 \pm 39,4	
	Toplam (n=258)	125,3 \pm 69,2	

*p<0,05

TIMI skoruna göre hastalar 0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-7 puan yüksek risk olarak sınıflandırılırlar. Hastalar TIMI skoruna göre risk gruplarına ayrılarak TIMI risk gruplarının hematolojik parametrelerle ve 1 yıllık MACE ile olan ilişkisi tekrar değerlendirilmiştir. Parametrelerin TIMI gruplarına göre ortalamaları ve bu ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı tek yönlü varyans analizi ile incelenmiştir. (Tablo 12)

Buna göre WBC, WMR ve NLR parametreleri TIMI risk gruplarına göre anlamlı düzeyde farklılık göstermekte olup diğer parametreler TIMI risk gruplarına göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Anlamlı farklılık gösteren parametreler için

farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla yapılan Scheffe testine göre;

- WBC ve WMR için orta riskli grubun ortalaması düşük riskli gruptan, yüksek riskli grubun ortalaması ise düşük ve orta riskli gruptan anlamlı derecede daha yüksektir.
- NLR için ise; orta riskli grubun ortalaması düşük riskli gruptan anlamlı derecede daha yüksektir. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. (Tablo 12)

Tablo 12. Parametrelerin TIMI Risk Gruplarına Göre Değişimi

	TIMI Risk Grubu	Ortalama \pm SS	p
WBC	Düşük Risk (n=123)	7,9 \pm 2	<0,001*
	Orta Risk (n=119)	8,7 \pm 2,2	
	Yüksek Risk (n=17)	10,3 \pm 2,5	
	Toplam (n=259)	8,4 \pm 2,2	
MPV	Düşük Risk (n=123)	10,3 \pm 0,9	0,896
	Orta Risk (n=118)	10,3 \pm 0,8	
	Yüksek Risk (n=17)	10,3 \pm 0,8	
	Toplam (n=258)	10,3 \pm 0,8	
RDW	Düşük Risk (n=123)	14 \pm 1,7	0,247
	Orta Risk (n=119)	14,4 \pm 1,4	
	Yüksek Risk (n=17)	14,1 \pm 1	
	Toplam (n=259)	14,2 \pm 1,6	
WMR	Düşük Risk (n=123)	768,6 \pm 197,5	<0,001*
	Orta Risk (n=119)	849,1 \pm 230,6	
	Yüksek Risk (n=17)	1010,5 \pm 242,5	
	Toplam (n=259)	821,5 \pm 224,6	
NLR	Düşük Risk (n=123)	2,5 \pm 1,6	0,009*
	Orta Risk (n=119)	3,4 \pm 3,3	
	Yüksek Risk (n=17)	3,8 \pm 1,7	
	Toplam (n=259)	3 \pm 2,6	
PLR	Düşük Risk (n=123)	116,9 \pm 58	0,114
	Orta Risk (n=119)	134,7 \pm 81,2	
	Yüksek Risk (n=17)	115,8 \pm 40,3	
	Toplam (n=259)	125 \pm 69,1	

*p<0,05

1 yıllık MACE durumu ile TIMI risk grubu arasındaki ilişki Ki-Kare analizi ile incelenmiştir ve Tablo 13’de gösterilmiştir. MACE (-) olan grubun %54,3’ü düşük, %42,7’si orta, %3’ü ise yüksek risk grubundadır. MACE (+) olan grubun ise %25’i düşük, %56,7’si orta, %18,3’ü ise yüksek risk grubundadır. MACE durumu ile TIMI risk grupları arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). (Tablo 13)

Tablo 13. MACE ve TIMI Risk Grupları İlişkisi

	TIMI Skoru			Toplam
	Düşük	Orta	Yüksek	
MACE (-)	108 (%54,3)	85 (%42,7)	6 (%3,0)	199
MACE (+)	15 (%25,0)	34 (%56,7)	11 (%18,3)	60
Toplam	123 (%47,5)	119 (%45,9)	17 (%6,6)	259

$p<0,001$

7. TARTIŞMA

Akut koroner sendrom tanısı için kullanılan EKG ve kardiyak troponinlerle birlikte birtakım klinik skorlama sistemleri (GRACE, HEART, TIMI vb.) güncel kılavuzlarda yerini almıştır.²⁰ Ayrıca literatürde tam kan sayımı testinin çeşitli bileşenlerinin (lökosit sayısı, MPV, NLR, PLR gibi) AKS için prognostik değeri olabileceği yönünde birçok farklı çalışma bulunmaktadır.⁴⁻¹⁰ Son yıllarda ise WMR ve AKS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmış olup oldukça az sayıdadır.^{4,5} Biz de çalışmamızda bu hematolojik parametrelerin NSTEMI'nin 1 yıllık prognozuna olan etkilerini ve TIMI skorlama sistemi ile uyumunu inceledik.

Çiçek ve ark.nın tek merkezli retrospektif çalışmasına toplam 2.603 STEMI hastası alınmış ve ortalama yaş $57,6 \pm 11,8$ saptanmıştır.⁵ Dehghani ve ark.nın 490 NSTEMI hastası üzerinde yaptığı tek merkezli prospektif çalışmada hastaların yaş ortalaması $60,4 \pm 12,9$ bulunmuştur.⁴ Aynı çalışmada 1 yıllık takipte MACE (+) olanlarda yaş ortalaması $60,6 \pm 13,1$ ve MACE (-) olanlarda $60,3 \pm 12,9$ olup aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızdaki toplam 259 hastanın yaş ortalaması ise $60,4 \pm 11,9$ 'dur. Hastaların yaş ortalaması MACE negatif ve MACE pozitif gruplarda sırasıyla $60 \pm 11,8$ ve $61,7 \pm 12,4$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki hastalarımızın yaş ortalamaları karşılaştırdığımız diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Fesmire ve ark.nın retrospektif çalışmasında hastaların karakteristik özelliklerine bakıldığında; 2148 hastanın 1107'sinde erkek cinsiyet (%51,5), 455'inde DM (%21,2), 1225'inde HT (%57), 858'inde sigara (%39,9), 1021'inde hiperlipidemi (%47,5) ve 658'inde aile öyküsü (%30,6) saptanmıştır.⁵⁶ Dehghani ve ark.nın çalışmasında; 490 hastanın 289'unda erkek cinsiyet (%59), 145'inde DM (%29,6), 277'sinde HT (%56,5), 129'unda sigara (%26,3), 87'sinde hiperlipidemi (%17,8) 142'sinde aile öyküsü (%29) saptanmıştır.⁴ Bizim çalışmamızda ise 259 hastanın 188'inde erkek cinsiyet (%72,6), 102'sinde DM (%39,4), 207'sinde HT (%79), 75'inde sigara (%28,9), 109'unda hiperlipidemi (%42), 41'inde aile öyküsü (%15,8) saptandı. Çalışmamızda erkek cinsiyet ve hipertansiyon tanısı olan hasta

sayısı diğer çalışmalara göre belirgin olarak daha yüksek iken aile öyküsü oranı ise daha düşük saptanmıştır. Gerek bu iki çalışmada gerekse bizim çalışmamızda en sık saptanan risk faktörü hipertansiyondur. Ayrıca Dehghani ve ark.nın çalışmasında MACE pozitif ve negatif gruplar arasında bu özelliklerden sadece hipertansiyon anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise MACE (+) grupta hipertansiyon daha sık olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Dehghani ve ark.nın çalışmasında 490 NSTEMI hastasının ortalama 336 günlük takip süresince %16,5'inde (81 hastada) MACE gelişmiştir.⁴ Çiçek ve arkadaşlarının 2603 STEMI hastası ile yapılan çalışmasında ortalama takip süresi benzer şekilde 12 ay iken MACE görülme sıklığı %21,7 (565 hasta) olarak saptanmıştır.⁵ Bizim çalışmamızda ise 12 aylık takip süresinde hastaların %23,2'sinde (n=60) MACE görülmüştür. Çalışmamızın hasta popülasyonu NSTEMI hastalarından oluşmasına rağmen 1 yıllık MACE oranlarımız benzer hasta gruplarından daha yüksek olup STEMI popülasyonu ile benzerlik göstermiştir.

MPV trombosit aktivitesini gösteren bir belirteç olarak çeşitli çalışmalarda kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur. Chu ve ark.nın meta-analiz çalışmasına toplam 2809 hasta içeren 16 çalışma dahil edilmiştir ve MPV'nin AMI ve diğer kardiyovasküler hadiselerle ilişkisi incelenmiştir.⁶ Sonuç olarak artmış MPV'nin MI sonrası mortalite ve koroner anjiyoplasti sonrası restenoz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Buna rağmen Shah ve ark.nın retrospektif çalışmasında PKG uygulanan 1512 hasta ve ortalama 8,7 yıllık takip süresi değerlendirilmiş ve bazal MPV değerinin uzun dönem sonuçlarla ilişkili olmadığı fakat takip esnasında MPV'nin yükselmesinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁷ Dehghani ve ark. ise MACE (-) ve MACE (+) grupların MPV ortalamaları arasında herhangi bir farklılık saptamamışlardır.⁴ Bizim çalışmamızda da MACE (-) ve MACE (+) gruplarda MPV ortalamaları eşit olup aralarında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Birbirinden farklılık gösteren bu sonuçlar MPV'nin AKS prognozuna etkisinin daha derinlemesine incelenmesi gerektiğinin altını çizmektedir.

Ruggiero ve ark.nın 2803 hasta üzerinde 1958-2002 yılları arasında yürüttükleri çalışmada artmış lökosit sayısı hem yüksek mortalite oranlarıyla hem de

yüksek kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur.⁸ Sabatine ve ark. 2208 NSTE-AKS hastası ile yaptıkları çalışmada, hastalarda yüksek bazal lökosit sayısının bozulmuş miyokard perfüzyonu ve 6 aylık mortalite riskinde artış ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁷ Ayrıca Dehghani ve ark.nın çalışmasında lökosit sayısı MACE (-) grupta 6,9 (5,9 -8,7) iken MACE (+) grupta 7,9 (6,7-9,8) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.⁴ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde lökosit değerleri MACE (-) grupta $8,1 \pm 2$ iken MACE (+) grupta $9,5 \pm 2,5$ saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır.

Dehghani ve ark. lökosit alt gruplarını ayrı ayrı değerlendirip nötrofil ortalamasını MACE (+) grupta 4,6 (3,9 – 6,9) MACE (-) grupta 4,2 (3,4 – 5,5) bulmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. Lenfosit sayılarında ise MACE (+) ve MACE (-) gruplar arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır.⁴ Bizim çalışmamızda ise MACE (+) ve MACE (-) gruplarda nötrofil sayıları sırasıyla $6,5 \pm 2,4$ ve $4,9 \pm 1,6$ ($p<0,001$) iken lenfosit sayıları ise sırasıyla $1,9 \pm 0,8$ ve $2,2 \pm 0,8$ 'dir ($p=0,041$) ve gruplar arasında hem nötrofil hem lenfosit için anlamlı farklılık bulunmaktadır. Fakat nötrofil için p değeri daha anlamlı olduğundan nötrofil sayısının lenfosit sayısına göre daha iyi bir prognostik gösterge olduğu söylenebilir.

He ve ark.nın çalışmasında 692 MI hastasının ortalama 9,4 yıllık takip süresindeki verileri değerlendirilmiş ve ortalama NLR değerinin mortalite ve olumsuz sonuçların güçlü bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır.⁹ NLR için AUC değerini (0,726) lökosit için AUC değerine (0,600) göre daha yüksek bulmuşlar ve uzun vadeli prognozu öngörmeye NLR'nin lökosit sayısından daha iyi bir gösterge olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da NLR'nin AUC değeri (0,689) lökosit için hesaplanan AUC (0,670) değerinden daha yüksek bulunmuş ve NLR oranı lökosit sayısından daha iyi bir tanısal performans sergilemiştir. He ve ark. NLR'nin optimal eşik değerini 4,22 bulup bu değerinin mortalite açısından sensitivitesini %69,3, spesifitesini %68,8, PPD'sini %50,3 ve NPD'sini ise %83,3 olarak hesaplamışlardır. Bizim çalışmamızda ise NLR için eşik değeri 3,04, sensitivite %53,3, spesifite %74,7, PPD %39,0 ve NPD %84,2 bulunmuştur. Gerek eşik değeri gerekse sensitivite arasındaki bu farklılığın hastaları

takip süremizin farklı olmasından veya bizim çalışmaya yalnızca NSTEMI hastalarını alıp daha yüksek riskli STEMI hastalarını dahil etmememizden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Li ve ark. tarafından yapılan toplam 6627 AKS hastası içeren 8 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde hastalar belirlenen PLR eşik değerine göre iki risk grubuna ($PLR \leq 150$ düşük risk; $PLR > 150$ yüksek risk) ayrılmışlardır. Yüksek PLR grubunda hem hastane içi hem de uzun dönemli sonuçlarda mortalite ve istenmeyen kardiyovasküler olay oranları anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.¹⁰ Azab ve ark.nın 619 NSTEMI hastası ile yaptıkları gözlemsel çalışmada ise PLR değeri 176'nın üzerinde olan hastalarda 4 yıllık mortalite anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.⁵¹ Ayrıca $PLR > 176$ olan hastalar içerisinde tekli antiplatelet tedavi alan hastalarda mortalite oranları ikili antiplatelet alanlara göre anlamlı derecede yüksek iken, $PLR < 176$ hasta grubunda ise tekli ve ikili antiplatelet tedavileri arasında anlamlı fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da MACE (+) grubunda PLR ortalaması ($150,8 \pm 101,8$) MACE (-) grubuna ($117,2 \pm 53,7$) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç mevcut çalışmalarını desteklemektedir.

Dehghani ve ark.nın prospektif çalışmasına 490 NSTEMI hastası alınmış ve WMR ortalamaları MACE (+) grupta 863,2 (687,5 – 1012,5), MACE (-) grupta ise 731,5 (616,8 – 924,5) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.⁴ WMR için AUC değerini ise 0,595 (%95 GA 0,519–0,671) olarak hesaplamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde WMR ortalamaları MACE (+) grupta $926,2 \pm 243,4$ iken MACE (-) grupta $789,9 \pm 209,2$ olarak gerçekleşmiştir ve aralarında anlamlı farklılık bulunmaktadır. Yine benzer biçimde WMR için AUC değeri 0,664 (%95 GA 0,582 - 0,746) olarak hesaplanmıştır. Farklı merkezlerde benzer hasta gruplarında benzer takip sürelerinde (ortalama 1 yıl) yapılmış bu iki çalışmadaki sonuçların uyumlu olması, yeni tanımlanmış bir prognostik belirteç olan WMR'nin etkinliğini doğrulaması açısından önem arz etmektedir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bu konuda başka çalışma yoktur.

Çiçek ve ark.nın retrospektif çalışmasında 2603 STEMI hastasında WMR'nin uzun dönem mortaliteyi öngörmede AUC değeri 0,856 (%95 GA 0,842 – 0,869)

olarak hesaplanmıştır.⁵ ROC eğrisi ile saptanan 1.635 eşik değerine göre sensitivite %75,4, spesifite %87,3 bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki AUC değeri (0,664), eşik değer (863,9), sensitivite (%65,0) ve spesifite (%67,7) değerlerinin daha düşük saptanmasının hasta popülasyonumuzun daha düşük riskli NSTEMI hastalarından oluşması olabileceğini ve bütün AKS hastalarını içeren daha geniş prospektif çalışmaların yapılmasının önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çiçek ve ark. çalışmalarında WMR değerini lökosit sayısı, MPV, RDW, PLR-NLR kombinasyonu ve WBC-MPV kombinasyonu değerleriyle karşılaştırmışlar ve MACE'yi öngörmeye WMR'nin bunların hepsinden daha güçlü bir indikatör olduğunu ifade etmişlerdir.⁵ Fakat tek başına NLR ve PLR ile kıyaslamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise NLR'nin tanısal performansı diğer parametrelerden (WBC, MPV, PLR, WMR) daha yüksek saptanmıştır. Bu nedenle NLR'nin PLR ile kombine edilmesinin tanısal performansını düşürebileceğini düşünmekteyiz.

TIMI skoru USAP/NSTEMI hastalarında risk sınıflaması için geliştirilirken orijinal derivasyon çalışmasında 14 günlük sonuçları öngörmedeki başarısı gösterilmiştir.¹¹ Fakat daha sonra başka merkezlerde yapılan çalışmalarda TIMI skorunun daha uzun süreli takipte gelişen kardiyak olaylarla ilişkisi de incelenmiştir.⁵⁸⁻⁶⁰ Weisenthal ve ark.nın prospektif kohort çalışmasına göğüs ağrısı ile AS'e başvuran 2819 hasta dahil edilip başvuru anındaki TIMI skorunun 1 yıllık prognozla ilişkisi incelenmiştir.⁵⁸ 2819 hastanın 253'ünde (%9) MACE görülmüştür. TIMI skoruna göre bakıldığında TIMI 0 (n = 1,162) olanlarda %4; TIMI 1 (n = 901) olanlarda %8, TIMI 2 (n = 495) olanlarda %13; TIMI 3 (n = 193) olanlarda %23; TIMI 4 (n = 60) olanlarda %28 ve TIMI 5-7 olanlarda (n = 8) %88 oranında MACE görülmüştür. TIMI skoruna göre MACE sıklığı anlamlı oranda artış göstermiştir. Benzer biçimde bizim çalışmamızda da artan TIMI skoruyla birlikte MACE oranları istatistiksel olarak anlamlı biçimde artış göstermiştir. Bu durum hastalarımızın normal dağılımının, geçerliliği geniş olarak kabul görmüş bir skorla validasyonu açısından önem arz etmektedir.

Ayrıca çalışmamızda hematolojik parametreler ile TIMI skoru arasındaki uyum da incelenerek WBC, WMR ve NLR değerlerinin TIMI skoruna göre düşük,

orta ve yüksek risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Güncel literatürde belirtilen hematolojik parametreler ile TIMI risk skorunun ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.



8. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın temel kısıtlılığı retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Bu durum literatürdeki daha geniş çaplı çalışmalara göre hasta sayımızın daha az olmasına neden olmuştur. Ayrıca çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeniyle izlem süresi dolmadan hastanemizin takibinden çıkan ve 1 yıllık takip verilerine ulaşamayan hastaların veya sistemde başvuru anında çalışılmış tam kan sayımı sonucu olmayan hastaların dışlanması da hasta sayımızı azaltan bir diğer faktördür.

Çalışmamızda KAH risk faktörleri değerlendirilmiş fakat tedavi alıp almama durumu değerlendirilmemiştir. MACE ile risk faktörleri arasında anlamlı ilişki saptanmamasında bu durum etkili olabilir, uygun tedavi alan ve almayan hastalarda ayrı alt grup analizleri bu konuda ek bilgiler sağlayabilir.

Ayrıca hematolojik parametrelerle MACE arasında anlamlı ilişki saptanmıştır fakat bu ilişkinin nedensel olup olmadığı ve tedavi yaklaşımını etkilemesi gerekli gerekmediği bilinmemektedir.

9. SONUÇ

Sonuçlarımıza genel olarak bakıldığında özellikle WBC, WMR ve NLR'nin hem kolay elde edilen ve ek masraf gerektirmeyen parametreler olması hem de uzun dönem prognozla ilişkili olmalarından dolayı MACE açısından artmış risk altındaki hastaları saptamada faydalı oldukları görülmektedir.

Çalışmamızda NSTEMI hastalarında başvuru anındaki yüksek WBC, nötrofil, NLR, PLR ve WMR değerleri uzun dönem prognozla, WBC, WMR ve NLR değerleri de TIMI skoruyla uyumlu bulunmuştur. Bu parametreler arasında NLR'nin MACE'yi öngörme gücünün istatistiksel olarak diğerlerinden daha iyi olduğunu saptadık. Hematolojik parametreler kullanılarak MACE açısından artmış riskli hastaların saptanmasının hasta takibinde fayda sağlayacağını öngörmekteyiz. Ancak hem bütün AKS tiplerini içeren hem de farklı hematolojik parametreleri bir arada değerlendiren daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

10. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Global health estimates 2016: estimated deaths by age, sex and cause. Geneva: WHO; 2018
(http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/, accessed 22 August 2018).
2. Kumar A, Cannon CP. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. Mayo Clin Proc. 2009; 84 (10): 917-38.
3. Libby P. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. Am J Cardiol, 2001; 88: 3J–6J.
4. Dehghani MR, Rezaei Y, Taghipour-Sani L. White blood cell count to mean platelet volume ratio as a novel non-invasive marker predicting long-term outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Cardiology journal 22.4 (2015): 437-445.
5. Çiçek G, Açıkgöz SK, Yayla Ç, et al. White blood cell count to mean platelet volume ratio: A novel and promising prognostic marker for ST-segment elevation myocardial infarction. Cardiology journal 23.3 (2016): 225-235.
6. CHU SG, Becker RC, Berger PB et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010, 8.1: 148-156.
7. Shah B, Oberweis B, Tummala L et al. Mean platelet volume and long-term mortality in patients undergoing percutaneous Coronary intervention. Am J Cardiol, 2013; 111: 185–189.
8. Ruggiero C, Metter EJ, Cherubini A et al. White blood cell count and mortality in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Am Coll Cardiol, 2007; 49: 1841–1850.

9. He J, Li J, Wang Y, Hao P, Hua Q. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts mortality and adverse-outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction in Chinese people. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014; 7: 4045–4056.
10. Li H, Zhou Y, Ma Y et al. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 2017; 75(7): 666-673
11. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non–ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama* 284.7 (2000): 835-842.
12. Ashley EA, Niebauer J. *Cardiology Explained*. London: Remedica; 2004. Chapter 5, Coronary artery disease.
13. Hollander JE and Diercks DB. Cardiovascular disease: Acute Coronary Syndromes In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ eds. *Tintinalli’s Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 8th ed. New York, McGraw-Hill 2016; 332-349.
14. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European heart journal*, 2003, 24(17), 1601-1610.
15. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342;454-60.
16. Green GB and Hill PM. Cardiovascular disease: Approach to chest pain and possible myocardial ischemia. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS eds. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 7th ed. New York, McGraw-Hill 2010; 341–51.
17. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI et al. Atypical presentations among with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90:248–253.

18. Kurz MC, Mattu A, Brady WJ. Acute Coronary Syndrome; In Marx JA (Editor In Chief) Rosen's Emergency Medicine: Concepts And Clinical Practice 8th Ed.; Saunders, Philadelphia, 2014, 997-1033.
19. Steg, Philippe Gabriel, and Grégory Ducrocq. "Future of the prevention and treatment of coronary artery disease." *Circulation Journal* 80.5 2016: 1067-1072.
20. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014: 64(24), e139-e228.
21. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent STsegment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054
22. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 2015; 95: 264-77.
23. Mehta S, Kleiman N. Unstable Angina and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction(Acute Coronary Syndromes); in Rosendorff C.(ed.) *Essential Cardiology: Principles and Practice*, 3th Ed.; Springer New York; 2013: 439-457.
24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, 72(18), 2018: 2231-2264.
25. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting

with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 39(2), 2017: 119-177.

26. Yıldırım A. 2017 Avrupa Kardiyoloji Derneği akut ST yükselmeli miyokart enfarktüsü kılavuzu neler getirdi? *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45(7):579-583 doi: 10.5543/tkda.2017.92566

27. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 67(10), 1235-1250.

28. Hollander JE and Diercks DB. Acute Coronary Syndromes: Acute Myocardial Infarction and Unstable Angina. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS eds. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 7th ed. North Carolina: McGraw-Hill 2010: 367-385.

29. Mahler SA. Cardiovascular disease: Chest Pain In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 8th ed. New York, McGraw-Hill 2016; 325-332.

30. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437-42.

31. Rouan G, Lee T, Cook E. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with normal or nonspecific electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1989;64:1087-92.

32. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB et al. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 31: 3-11,1998.

33. Antman EM, Hand M, Armstrong PW et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 210-47.
34. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA et al. Management Of Acute Coronary Syndromes In Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation. The Task Force On The Management Of Acute Coronary Syndromes Of The European Society Of Cardiology. *Eur Eart J.* 23:1809-40, 2002.
35. Wu AH, Apple FS, Gibler WB et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standarts of Laboratory Practice: recommendations fo the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem.* 1999; 45: 1104-1121.
36. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013: 62(14), 1242-1249.
37. YılmazE, Meriç M. Anjiyokardiyografi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(42):1-12
38. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 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, 2013. [PMID: 23247304]
39. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al.2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949- 3003.
40. KAA Fox, OH Dabbous, RJ Goldberg 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: 333.7578: 1091.

41. Backus BE, Six AJ, Kelder JH et al. Risk scores for patients with chest pain: Evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev*. 2011; 7(1):2-8.

42. Mahler SA, Miller CD, Hollander JE et al. Identifying Patients For Early Discharge: Performance Of Decision Rules Among Patients With Acute Chest Pain. *Int J Cardiol*. 2013: 168(2);795-802.

43. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MA, Mast EG, Mosterd A, et al.; A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. 2013 3;168(3):2153-8.

44. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97 (7): 993-996.

45. Faria S, Fernandes P, Silva M, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:702.

46. Ma J, Kuzman J, Ray A et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio (NLR) as a predictor for recurrence in patients with stage III melanoma. *Scientific reports*, 2018: 8(1), 4044.

47. Wang X, Zhang G, Jiang X et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):206-213.

48. Afari M, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(5):573-577.

49. Kundi, H., Balun, A., Cicekcioglu, H et al. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. *Heart & Lung*, 2015: 44(4), 340-343.

50. Zhou, X, Du Y, Huang Z et al. (2014). Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PloS one*, 9(6), e101119.
51. Azab B, Shah N, Akerman M et al.. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of allcause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34:326-34.
52. Tonelli M, Sacks F, Arnold M et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*, 2008; 117: 163–168.
53. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker S et al.(2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*, 2014, 14(8), 803-869.
54. Bancroft AJ, Abel W et al. Mean thrombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000; 11:379-387.
55. Estevez-Loureiro R, Salgado-Fernandez J, Marzoa-Rivas R et al. Mean platelet volume predicts patency of the infarct-related artery before mechanical reperfusion and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*, 2009; 124: 536–540.
56. Fesmire, FM, Martin EJ, Cao Y et al. Improving risk stratification in patients with chest pain: the Erlanger HEARTS3 score. *The American journal of emergency medicine*, 2012;Sepsis 30(9), 1829-1837.
57. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: A TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and

determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1761–1768.

58. Weisenthal BM, Chang AM, Walsh KM et al. Relation between thrombolysis in myocardial infarction risk score and one-year outcomes for patients presenting at the emergency department with potential acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*, 2010; 105(4), 441-444.

59. Holly J, Fuller M, Hamilton D et al. Prospective evaluation of the use of the thrombolysis in myocardial infarction score as a risk stratification tool for chest pain patients admitted to an ED observation unit. *The American journal of emergency medicine*, 2013; 31(1), 185-189.

60. Ilkhanoff L, O'Donnell CJ, Camargo CA et al. Usefulness of the TIMI risk index in predicting short-and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology*, 2005; 96(6), 773-777.

11. ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	NSTEMI Hastalarında Prognozun Değerlendirilmesinde Hematolojik Parametreler ile TIMI Risk Skoru Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehtap BULUT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLmayan KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	14.09.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	14.09.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 327		Tarih: 15/09/2017			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLmayan KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

12. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ulaş KARAOĞLU
Doğum Tarihi ve Yeri: 06.07.1990 İSTANBUL
Medeni Durumu: Evli
Adres: Göztepe mah. Medipol Mega Üniversite Hastanesi
Acil Tıp A.B.D. Bağcılar 34212 İstanbul)
Telefon: 0212 460 77 77
E-posta: karaogluulas@gmail.com
Mezun Olduğu Fakülte: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri: Vize Toplum Sağlığı Merkezi (2013-2014)
İstanbul Medipol Üniversitesi (2014-halen çalışıyor)
Yabancı Diller: İngilizce