

Klinik Araştırma

Primer Perkütan Girişim Uygulanan ST-Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü Hastalarında, Mortalite için Yeni Bir Ön Belirteç Olarak Eritrosit Dağılım Genişliğinin Hematokrite Oranı

Uzm.Dr. Tuncay KIRIŞ*, Uzm.Dr. Selçuk YAZICI**, Dr. Aykan ÇELİK*, Uzm.Dr. Eser VARIŞ***
Doç.Dr. Mehmet Serdar BAYATA*, Doç.Dr. Mustafa KARACA*, Prof.Dr. Cem NAZLI*

Öz

Amaç: Primer perkütan koroner girişim uygulanan ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastalarında eritrosit dağılım genişliğinin hematokrite oranının prognostik değerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya primer perkütan koroner girişim uygulanan 650 ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastası alındı. Hastalar bazal eritrosit dağılım genişliğinin hematokrite oranına göre iki gruba ayrıldılar; yüksek eritrosit dağılım genişliğinin hematokrite oranı grubu (eritrosit dağılım genişliğinin hematokrite oranı $> 0,3948$) ve düşük eritrosit dağılım genişliğinin hematokrite oranı grubu (eritrosit dağılım genişliğinin hematokrite oranı $\leq 0,3948$). Primer sonlanım noktası tüm nedenlere bağlı mortalite olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çok değişkenli analiz; yüksek eritrosit dağılım genişliğinin hematokrite oranının, tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsü olduğunu gösterdi (HR: 2,175, 95%CI:1,393-3,397, $p=0,001$). Eritrosit dağılım genişliğinin hematokrite oranının ayırıcı performansı, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmek için hem eritrosit dağılım genişliği hem de hematokritten daha iyiydi (eritrosit dağılım genişliğinin hematokrite oranı - eritrosit dağılım genişliği: $z = 2,55$, $p=0,011$; eritrosit dağılım genişliğinin hematokrite oranı - hematokrit: $z=2,83$, $p=0,005$).

Sonuç: eritrosit dağılım genişliğinin hematokrite oranı, primer perkütan koroner girişim uygulanan ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastalarında mortalitenin faydalı, yeni bir belirteçidir.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit dağılım genişliği hematokrit oranı, ST-elevasyonlu miyokard enfarktüsü

The Ratio of Red Blood Cell Distribution Width to Hematocrit as a Novel Predictor for Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention

Abstract

Objective: We investigated prognostic value of red blood cell distribution width to hematocrit ratio in ST-elevation myocardial infarction patients who were treated with primary percutaneous coronary intervention.

Material and Method: A total of 650 ST-elevation myocardial infarction patients underwent primary percutaneous coronary intervention were included in this study. The patients were divided into two groups according to baseline red blood cell distribution width to hematocrit ratio: the high red blood cell distribution width to hematocrit ratio group (red blood cell distribution width to hematocrit ratio >0.3948) and low red blood cell distribution width to hematocrit ratio group (red blood cell distribution width to hematocrit ratio ≤ 0.3948). Primary endpoint was all-cause mortality.

Results: Multivariate analysis showed that high red blood cell distribution width to hematocrit ratio was an independent predictor of all-cause mortality (HR: 2.175, 95%CI:1.393-3.397, $p=0.001$). The discriminatory performance of red blood cell distribution width to hematocrit ratio was better than both red blood cell distribution width and hematocrit for predicting all-cause mortality (Red blood cell distribution width to hematocrit ratio vs red blood cell distribution width: $z=2.55$, $p=0.011$; red blood cell distribution width to hematocrit ratio vs hematocrit: $z=2.83$, $p=0.005$).

Conclusions: Red blood cell distribution width to hematocrit ratio may be a new, useful, novel predictor of mortality in ST-elevation myocardial infarction patients who underwent primary percutaneous coronary intervention.

Keywords: Red blood cell distribution width to hematocrit ratio, Mortality, ST-elevation myocardial infarction

* İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir. **S.B.Ü. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul. *** Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastahanesi Kardiyoloji, Lefkoşa, K.K.T.C.

Yazışma Adresi: Tuncay Kiriş, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İzmir
e-posta: drtkiris@hotmail.com

Geliş Tarihi: 20.11.2017 Kabul Tarihi: 15.12.2017

Giriş

Eritrosit dağılım genişliği (EDG), eritrositlerin boyut varyasyonunun bir ölçüsüdür ve aneminin ayırıcı tanısında kullanılır.¹ EDG, artmış enflamasyon, oksidatif stres, inefektif eritropoez ve bozulmuş eritrosit membran özellikleri ile ilişkilidir.^{2,4} Son yıllardaki araştırmalar, artmış EDG'nin kalp yetmezliği ve akut koroner sendrom hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^{5,6}

Önceki çalışmalar, anemisi bulunan akut koroner sendrom (AKS) hastalarının hastane içi ve uzun dönem mortalitelerinin belirgin olarak daha kötü olduğunu göstermiştir.⁷ Anemi, perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda yüksek advers olay insidansı ile ilişkilidir.^{9,10-12} Akut koroner sendromda, hematokrit (HCT) ile mortalitenin ilişkisi gösterilmiştir.¹³ Sun ve ark.'nın¹⁴ yakın zamanlı bir çalışması, kanser hastalarında hemoglobinin EDG oranının prognostik önemini göstermiştir.

Yukarıda belirtildiği gibi bir dizi çalışma, EDG ve HCT'nin akut koroner sendromlu hastalarda değerli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, PKG ile tedavi edilen ST-elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarında, EDG HCT oranı (EDGHCTo) ek maliyet gerektirmeyen, kolaylıkla kullanılabilen yeni prognostik belirteç olarak kullanmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma popülasyonu

Bu çalışma, retrospektif bir çalışma olup, 1 Ocak 2010 - 31 Mayıs 2015 tarihleri arasında hastanemizde PKG ile tedavi edilen 665 ardışık STEMI hastası analiz edilmiştir. Enfeksiyöz veya diğer enflamatuvar hastalık (n=4), eksik veya kullanılmayan EDG/HCT (n=6), izlemi olmayan (n=5) hastalar dışlanmıştır. Kalan 650 uygun hasta çalışmaya dahil edildi. Receiver-operating characteristic (ROC) eğrileri ile EDGHCTo oranı için eşik değer 0,3948 olarak bulundu. EDGHCTo'ya göre hastalar yüksek EDGHCTo (> 0,3948, n = 260) ve düşük EDGHCTo (≤ 0.3948, n = 390) gruplarına ayrıldı.

ST-elevasyonlu miyokard enfarktüsü; 30 dk'dan fazla süren tipik göğüs ağrısına eşlik eden elektrokardiyografik olarak dökümanente 12 saatten daha kısa süreli 2 veya daha fazla ardışık derivasyonda, 1 mm veya daha fazla gözlenen ST-segment elevasyonu (veya V1, V2 derivasyonlarında 1 mm veya daha fazla resiprokal ST-segment depresyonu) veya yeni geliştiği varsayılan sol dal bloğu

ve miyokardiyal nekrozu gösteren artmış belirteçler (CK-MB, troponin) olarak tanımlanmıştır.¹⁵ Hipertansiyon (HT), daha önce anti-hipertansif ilaç kullanımı, sistolik basıncın 140 mmHg veya diyastolik basıncın 90 mmHg'den fazla olması olarak tanımlanmıştır. Diabetes mellitus, insülin veya anti-diyabetik ajan kullanımı veya açlık glukoz düzeyinin 126 mg/dL'den fazla olması olarak tanımlanmıştır. Kalp yetersizliği (KY), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) %40'dan az olması olarak tanımlanmıştır. Hiperkolesterolemi, total kolesterol değerinin 200 mg/dL veya daha fazla olması olarak tanımlanmıştır. Sigara içiciliği, mevcut sigara kullanımı olarak tanımlandı. Anemi, hasta kabulü sırasında, Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre erkeklerde <13 mg/dL ve kadınlarda <12 mg/dL bazal hemoglobin değeri olarak tanımlandı.

Çalışmanın primer sonlanım noktası, uzun dönem tüm nedenli mortalite olarak alındı. Uzun dönem mortalite, STEMI tanısından sonra takipte herhangi bir nedenle ölümü tanımlar. Ek olarak; kardiyak ölüm (takipte akut miyokardiyal enfarktüsü (MI), KY veya aritmi nedeniyle ölümü tanımlar), MI, inme/geçici iskemik atak (GİA), hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) ve kalp yetmezliği ile başvuru da değerlendirildi. Re-enfarktüs, üçüncü evrensel MI tanımına göre tanımlandı.¹⁶ HDR, baypas cerrahisi de dahil olmak üzere, ilk tedavi edilen arteri kapsayan herhangi bir revaskülarizasyon prosedürü olarak tanımlandı.¹⁷ İnme/GİA, beyin görüntülemesi ile birlikte mevcut olan yeni bir iskemik ya da hemorajik olay eşliğinde akut nörolojik defisit olarak tanımlandı.¹⁸ Kanama olayları, Akademik Araştırma Konsorsiyumu (Academic Research Consortium) tanımının kriterlerine göre tanımlandı.¹⁹ Takip verileri, hastane kayıtları ya da hastalar, aileleri veya kişisel hekimleri ile görüşülerek (şahsen veya telefon ile) elde edildi. Çalışma protokolü, kurumun etik kurulu tarafından onaylandı.

Koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişim prosedürü

Tüm hastalara, koroner anjiyografi öncesinde çiğnenabilir 300 mg asetil salisilik asit (ASA) (kontrendikasyon olmadıkça) ve 600 mg klopidogrel (yükleme dozu) verildi. Anjiyografik veriler kardiyak kateterizasyon laboratuvarı kayıtlarından elde edildi. Tüm koroner anjiyografi ve PCI prosedürleri standart protokol ve kılavuzlar kullanılarak yapıldı. Enfarkt ilişkili arter (EİA), thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) sınıflamasına göre değerlendirildi.²⁰ Hastalara STEMI tanısı konulduktan

sonra 100 U/kg olacak şekilde heparin uygulandı. Balon anjiyoplasti/stent implantasyonu da dahil olmak üzere primer PKG lezyon anatomisine göre sadece EİA için yapıldı. Her prosedür için, akut evredeki girişimsel başarı, primer PKG'den hemen sonra, TIMI 3 akım ile EİA tıkanıklığının %20'nin altına inmesi olarak tanımlandı. Anjiyoplastiden sonra tüm hastalar koroner yoğun bakım ünitesine alındı ve tüm hastalara 100 mg ASA ve 75 mg klopidogrel tedavisi devam edildi. Stent tipi ve trombektomi cihazları kullanımı, predilatasyon, stentleme sonrası yardımcı balon şişirilmesi, intravasküler ultrasound, intraaortik balon veya glikoprotein IIb/IIIa inhibitör kullanımı operatörlerin takdirine bırakılmıştır. İkili antiplatelet tedavi, beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I), anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ve statinler mevcut kılavuzlara göre uygulandı.¹⁵

Tüm hastalar için ekokardiyografik inceleme yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, modifiye Simpson's yöntemi kullanılarak, apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntülerde diyastol sonu ve sistol sonu sol ventrikül (LV) hacimlerinin ölçümünden sonra hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Normal dağılım gösteren nicel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak ve bağımsız örneklem T-testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen kantitatif değişkenler medyan (interquartile aralık, IQR) ve Mann-Whitney U-test ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler sayı ve oranlar (%) olarak gösterildi ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı. EDGHCTo ve total mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri uygulandı. Uzun dönem sağ kalıma etki eden tüm nedenler Kaplan-Meier metodu ile tahmin edildi ve log-rank testi ile karşılaştırıldı. EDGHCTo ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. ROC eğrileri, EDG, HCT ve EDGHCTo için hesaplandı. EDGHCTo'nun uzun dönem mortaliteyi ön görmesi için eşik değeri ROC analizi kullanılarak hesaplandı. Mortalitenin ön görülmesi için EDG, HCT ve EDGHCTo'nun doğruluğu, ROC (ROC-EAA) eğrileri altında

kalan alana göre değerlendirildi ve DeLong ve ark.²¹ tarafından geliştirilen parametrik olmayan bir test kullanılarak Analise-it (Analyse-it Software Ltd., UK) yazılımı kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler, Statistical Package for Social Sciences versiyon 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tüm testler iki taraflıydı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Temel özellikler

Temel özellikler tablo 1'de verilmiştir. Ortalama takip süresi 28,4 (10,5-43) aydır. Yüksek EDGHCTo grubu, düşük EDGHCTo grubundan daha yaşlıdır ($66,2 \pm 12,2$ - $58,2 \pm 11,6$, $p < 0,001$). Düşük EDGHCTo grubu ile karşılaştırıldığında, başvuru sırasındaki, DM, inme/GİA ve yüksek killip sınıfı yüksek EDGHCTo gru-

Tablo 1: Çalışma grubunun temel karakteristik özellikleri

Değişken	Düşük EDGHCTo (n = 390)	Yüksek EDGHCTo (n = 260)	p değeri
Yaş (yıl)	58.2 \pm 11.6	66.2 \pm 12.2	< 0.001
Erkek n (%)	335 (86)	153 (59)	< 0.001
KY Öyküsü n (%)	5 (1)	3 (1)	0.821
Hipertansiyon n (%)	158 (41)	125(48)	0.057
Diabetes mellitus n (%)	89 (23)	81 (31)	0.018
Hiperlipidemi n (%)	53 (14)	37 (14)	0.817
Sigara Kullanımı n (%)	151 (39)	65 (25)	< 0.001
Eski KAH n (%)	80 (21)	52 (20)	0.873
Eski inme/GİA n (%)	10 (3)	15 (6)	0.037
Killip Sınıf \geq 2 n (%)	27 (7)	41 (16)	<0.001
Major Kanama n (%)	4 (1)	16 (6)	<0.001
Anjiyografik Bulgular			
EİA			0.002
LAD n (%)	200 (51)	104 (40)	
CX n (%)	54 (14)	29 (11)	0.690
RCA n (%)	120 (31)	118 (45)	0.394
Diğer n (%)	16 (4)	9 (4)	
Final TIMI-3 akım n (%)	346 (89)	228 (88)	0.013
Tirofiban kullanımı n (%)	161(45)	105 (42)	0.604
Taburculuktaki Medikasyon			0.001
Beta-bloker n (%)	339 (87)	207 (80)	
Statin n (%)	290 (74)	198 (76)	0.001
ACEI-ARB n (%)	326 (84)	228 (88)	<0.001
Sonlanımlar			0.130
Hastane içi mortalite n (%)	11 (3)	23 (9)	0.685
Kardiyak ölüm n (%)	18 (5)	34 (13)	0.106
KY ile başvuru n (%)	20 (5)	21(8)	1
Miyokard Enfarktüsü n (%)	31 (8)	23(9)	<0.001
İnme/GİA n (%)	8 (2)	11 (4)	
HDR n (%)	39 (10)	26 (10)	
Uzun dönem mortalite n (%)	44 (11)	89 (34)	

EDGHCTo: Eritrosit dağılım genişliği-Hematokrit oranı, KY: Kalp yetersizliği, KAH: Koroner arter hastalığı, GİA: Geçici iskemik atak, ACE-I: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, EİA: Enfarkt ilişkili arter, TIMI: Miyokard enfarktüs trombolizi, LAD: Sol ön inen arter, CX: Sirkümler arter, RCA: Sağ koroner arter, HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu

bunda daha yaygındı. Hiperlipidemi, KY ve HT öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Yüksek EDGHCTo grubunda, düşük EDGHCTo grubuna göre majör kanama insidansı anlamlı derecede yüksekti. Taburculuk sonrası ACE-I/ARB, beta-blokör kullanım oranları yüksek EDGHCTo grubunda daha düşüktü.

Laboratuvar bulguları

Laboratuvar değişkenleri tablo 2'de sunulmuştur. Düşük EDGHCTo grubu ile karşılaştırıldığında, başvuru hematokrit düzeyi, yüksek EDGHCTo ($32,2 \pm 4,3 - 41,1 \pm 3,8$, $p < 0,001$) grubunda düşüktü. Bazal EDG değerleri, yüksek EDGHCTo ($15,5 \pm 2,1 - 13,9 \pm 1,1$, $p < 0,001$) grubunda daha yüksekti.

Klinik sonuçlar ve eritrosit dağılım genişliği hematokrit oranı

Uzun dönem mortalite oranı, düşük EDGHCTo grubunda %11 iken, yüksek EDGHCTo grubunda %34 idi ($p < 0,001$, tablo 1). Kardiyak nedenli mortalite, düşük EDGHCTo grubuna kıyasla yüksek EDGHCTo grubunda daha yüksekti (Tablo 1). HDR, KY ile başvuru ve inme sıklığı gruplar arasında karşılaştırılabilir düzeydedir. MI oranı ile ilgili olarak gruplar arasında fark yoktu (Tablo 1).

Tüm nedenlere bağlı uzun dönem mortalite için bağımsız risk faktörleri; yaş, DM öyküsü, Killip sınıfı, LVEF, total bilirubin, NLR, taburculukta ACE-I/ARB ve beta-blokör kullanımı ve yüksek EDGHCTo grup (HR: 2.175, %95 CI:1.393-3.39, $p=0,001$) idi (Tablo 3). Uzun vadeli mortaliteyi tahmin etmek için EDGHCTo, EDG ve HCT'nin ROC-eğrisi altındaki alan sırasıyla 0,718, 0,655 ve 0,682

idi (Şekil 1A). EDGHCTo'nun ayrımcı performansı, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi tahmin etmek için hem EDG hem de HCT'den daha iyiydi (fark $p < 0,05$). Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri şekil 2A'da gösterilmiştir.

Yüksek EDGHCTo grubunda hemogloblin seviyeleri düşük ve anemi daha sıktı. Bu nedenle, başvuru sırasında anemik olmayan hastalar için ek analizler yaptık. Toplam 362 (%55,7) hasta anemik-olmayan olarak sınıflandırıldı. Bu alt hasta grubunda, takip sırasında toplam 56 ölüm gerçekleşti. Kovaryantlar için düzeltme yapıldıktan sonra, yüksek EDGHCTo, uzun vadeli toplam mortalite riskinde 1,88 kat artış ile ilişkiliydi (HR: 1.878, %95 CI: 1.007-3.502, $p=0,048$) (Tablo 4). Grubun tamamına benzer şekilde, anemik olmayan hasta alt popülasyonunda mortaliteyi tahmin etmek için EDG, HCT ve EDGHCTo'nun ROC-EAA'ı sırasıyla 0,648, 0,668 ve 0,715 idi (Şekil 1B). Ayrıca, EDGHCTo, bu hastalardaki uzun vadeli mortaliteyi öngörmede tek başına EDG ve HCT'den (fark $p < 0,05$) daha üstündü. Anemik olmayan popülasyondaki toplam mortalite için Kaplan-Meier hayatta kalma grafiği, yüksek EDGHCTo grubunda anlamlı şekilde azalmış bir hayatta kalma oranı gösterdi (Şekil 2B).

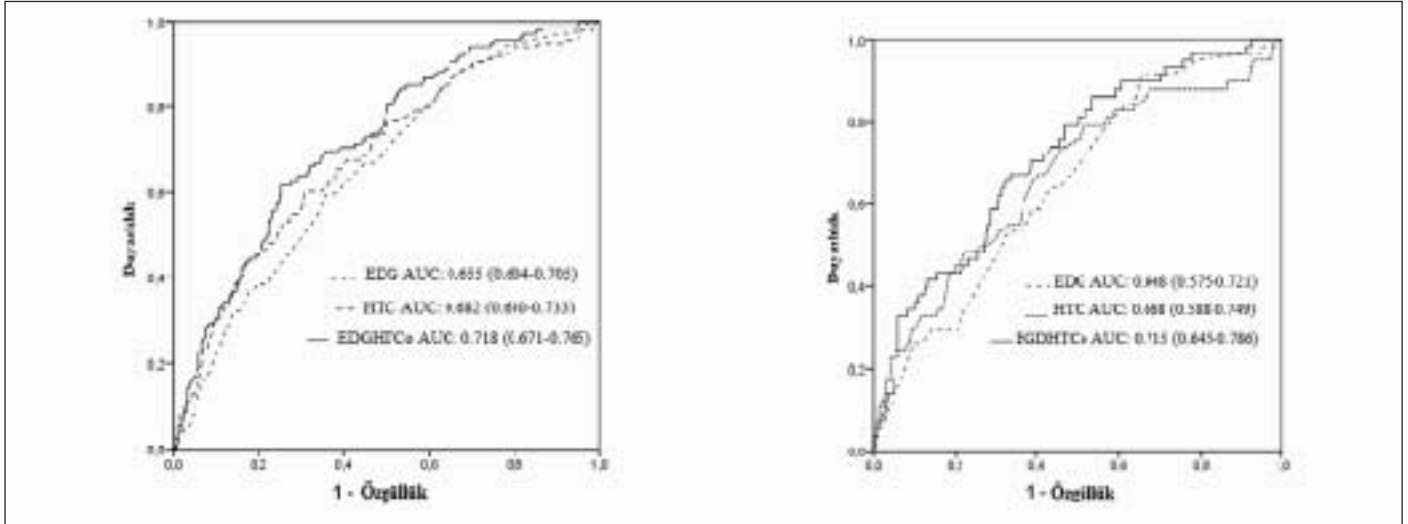
Tablo 3: Eritrosit dağılım genişliği-hematokrit oranı ile değişkenler arasındaki korelasyon

Değişkenler	EDGHCTo	
	r	p-değeri
Yaş (yıl)	0.345	<0.001
Serum kreatinin (mg/dl)	0.140	<0.001
Total bilirubin (mg/dl)	-0.079	0.027
LVEF (%)	-0.094	0.022
NLO	0.075	0.056

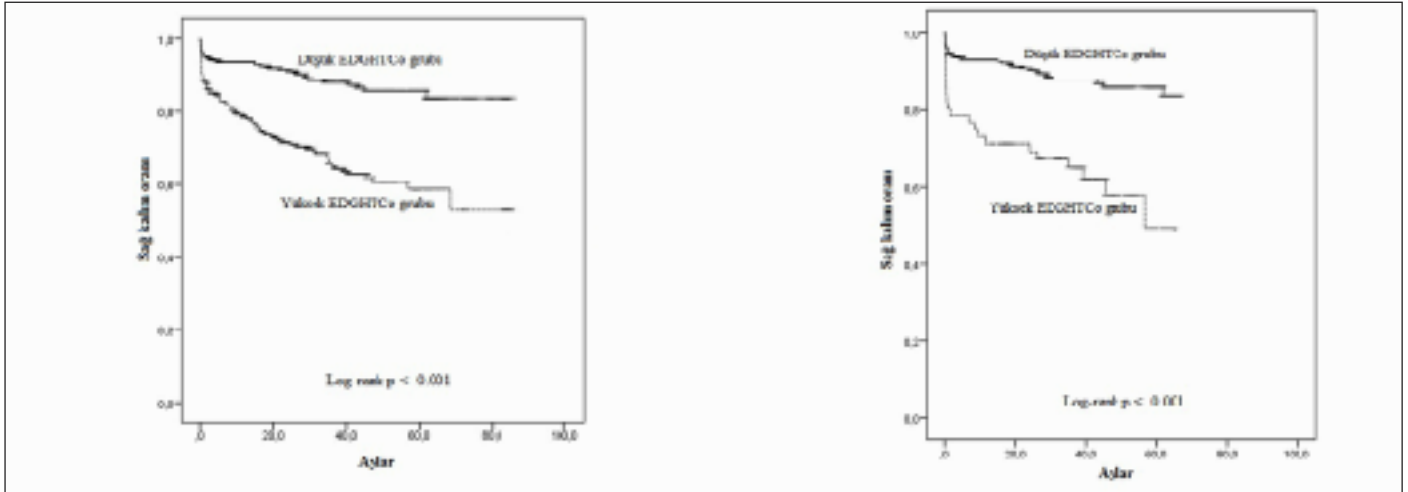
Tablo 2: Çalışma gruplarının biyokimyasal verileri

Değişkenler	Düşük EDGHCTo (n = 390)	Yüksek EDGHCTo (n = 260)	p değeri
Total Kolesterol (mg/dL)	186 ± 48	167 ± 42	< 0.001
HDL (mg/dL)	35 ± 9	34 ± 9	0.034
LDL (mg/dL)	117 ± 35	103 ± 34	<0.001
Trigliserid* (mg/dL)	150 (111-196)	126 (97-171)	0.012
SCr* kabul (mg/dL)	0.81 (0.73-0.97)	0.85 (0.73-1.21)	0.119
EDG (%)	13.9 ± 1.1	15.5 ± 2.1	< 0.001
Hemoglobin (g/dL)	12.6 ± 2	11.7 ± 2.1	0.028
Hematokrit (%)	41.1 ± 3.8	32.2 ± 4.3	< 0.001
EDGHCTo	0.34 ± 0.03	0.49 ± 0.11	< 0.001
LVEF (%)	45 ± 9	44 ± 9	0.121
Total bilirubin* (mg/dL)	0.60 (0.42 ± 0.80)	0.55 (0.40-0.80)	0.469
NLO	6.4 ± 4.9	6.1 ± 7.3	0.494

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, SCr* kabul: Başvuru serum kreatini, EDG: Eritrosit dağılım genişliği, EDGHCTo: Eritrosit dağılım genişliği-Hematokrit oranı, NLO: Nötrofil-Lenfosit oranı. *Karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak, $p < 0,05$ kabul edilerek yapılmış ve interkuartil aralıkta medyan değerler olarak tanımlanmıştır. (25th and 75th persantil).



Şekil 1: Eritrosit dağılım genişliğinin hematokrite oranının uzun dönem mortalite öngördürücülüğünün ROC eğrisi, (A) Tüm kohort hastaları, (B) Anemik olmayan alt popülasyon



Şekil 2: Eritrosit dağılım genişliği hematokrit oranının uzun dönem mortalite için Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi; (A) Tüm kohort hastaları, (B) Anemik olmayan alt popülasyon

Tablo 4: Tüm hasta grubunda, tüm nedenlere bağlı mortalite için tek değişkenli ve çok değişkenli cox analizi

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	RO (95% GA)	p değeri	RO (95% GA)	p değeri
Yaş (yıl)	1.047 (1.031-1.062)	< 0.001	1.026 (1.007-1.045)	0.007
Cinsiyet (Erkek)	0.730 (0.505-1.056)	0.095		
İnme/GİA öyküsü	1.122 (1.066-1.180)	< 0.001		
DM öyküsü	1.760 (1.239-2.499)	0.002	1.557 (1.015-2.389)	0.042
Çoklu damar hastalığı	2.076 (1.468-2.936)	< 0.001		
Killip sınıf ≥ 2	8.465 (5.891-12.164)	< 0.001	4.442 (2.801-7.042)	< 0.001
LVEF (%)	0.957 (0.940-0.975)	< 0.001	4.442 (2.801-7.042)	< 0.001
NLO	1.027 (1.018-1.037)	< 0.001	1.026 (1.006-1.046)	0.009
Serum kreatinini (mg/dl)	1.381 (1.233-1.547)	< 0.001		
Total bilirubin (mg/dl)	2.020 (1.305-3.128)	< 0.001	3.047 (1.850-5.021)	< 0.001
Taburculukta beta-blokör kullanımı	0.443 (0.303-0.646)	< 0.001	0.575 (0.360-0.917)	0.020
Yüksek EDGHT ₀	3.240 (2.257-4.650)	< 0.001	2.175 (1.393-3.397)	0.001

RO: Risk oranı, GA: Güven aralığı, GİA: Geçici iskemik atak, DM: Diabetes mellitus, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, NLO: Nötrofil-Lenfosit oranı, EDGHT₀: Eritrosit dağılım genişliği-Hematokrit oranı

Tablo 5: Hastaların anemik olmayan alt popülasyonunda uzun dönem total mortalitenin çok değişkenli öngördürücülerini

Değişkenler	RO (95% GA)	p değeri
DM öyküsü	2.124 (1.076-4.195)	0.030
Killip sınıfı ≥ 2	3.706 (1.693-8.116)	0.001
NLO	1.027 (1.003-1.052)	0.028
Taburculukta beta-blokör kullanımı	0.474 (0.237-0.949)	0.035
Taburculukta ACEİ/ARB kullanımı	0.322 (0.163-0.637)	0.001
Yüksek EDGHCTo	1.878 (1.007-3.502)	0.048

RO: Risk oranı, GA: Güven aralığı, DM: Diabetes mellitus, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, NLO: Nötrofil-Lenfosit oranı, EDGHCTo: Eritrosit dağılım genişliği-Hematokrit oranı

EDGHCTo: Eritrosit dağılım genişliği-Hematokrit oranı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, NLO: Nötrofil-Lenfosit oranı

Tartışma

Çalışmamız öncelikli olarak primer PKG ile tedavi edilen STEMI hastalarında EDGHCTo'nun uzun vadeli prognoz üzerindeki ön gördürücü değerini araştırmıştır. Temel bulgular şöyleydi: (1) yüksek EDGHCTo tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsüdür; (2) EDGHCTo'nun bu hastalarda mortaliteyi tahmin etmedeki öngördürürlüğü hem EDG hem de HCT'den daha iyidir. Bildiğimiz kadarıyla bu, PKG uygulanan STEMI hastalarında EDGHCTo'nun prognostik etkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

Birçok çalışma artmış EDG düzeylerinin kardiyovasküler olaylarda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^{5,6,22,23} Dabbah ve ark.'nın²⁴ daha önceki bir çalışması STEMI'de artmış EDG ve mortalite arasında bir ilişki olduğunu göstermiş, EDG'de bir artışın mortalite için ön gördürücü değere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Hastaların tedavilerinde heterojenlik bildirilmiş, reperfüzyon terapisi %24,5 ve primer anjiyoplasti %28,6 hastaya uygulanmıştır. Bununla birlikte bizim çalışmamızda tüm hastalara primer anjiyoplasti uygulanmıştır.

Artmış EDG, inefektif eritrosit üretiminden kaynaklanan kırmızı kan hücresi boyutlarındaki artmış değişkenliğin göstergesi olan anizositozun işaretidir. Artmış EDG, beslenme yetersizlikleri (örneğin demir, folat veya B12 vitamin eksiklikleri) olduğunda sık görülür. Artmış EDG, oksidatif stres ve enflamasyon ile ilişkilidir. Oksidatif stres doğrudan eritrositlere zarar verebilir ve eritrosit sağ kalımını kısaltır ve EDG'yi yükseltir.²⁵ Akut ve kronik kardiyovasküler hastalıkta enflamatuvar sitokinler ve nörohumoral medyatörlerin etkinliği gösterilmiştir.²⁶ Lippi ve ark.²⁷ EDG ve enflamasyon (örneğin, artmış eritrosit

sedimentasyon hızı [ESR] ve yüksek sensitiv C-reaktif protein [hs-CRP]) göstergeleri arasındaki korelasyonu göstermişlerdir. Ayrıca yüksek EDG, tümör nekroz faktörü α ve interlökin 6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin artmış seviyeleri ile de ilişkilidir.²⁸ Bu sitokinler, eritropoetin aktivitesini arttırdığından, inefektif kırmızı kan hücrelerinin üretimine, bu da EDG'nin yükselmesine neden olur.^{29,30} Nörohumoral durumlar eritropoezi hızlandırabilir.^{31,32} Hümorale medyatörler ile olumsuz klinik durumlar arasında bir ilişki olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{33,34} Örneğin, anjiyotensin II, eritropoetin düzeyleri ve eritroid öncü hücreler üzerinden eritropoezi etkileyebilir.³¹ Adrenerjik aktivasyon da, STEMI hastalarında kemik iliği yanıtını etkileyebilir.³⁵ Böylece EDG beslenme yetersizlikleri, efektif olmayan eritrosit üretimi ve kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesini arttıran kronik enflamasyon, nörohumoral aktivasyon ve oksidatif stres ile eritrosit ömrünü kısaltmak gibi çoklu patolojik süreçlerin bir yansıması olabilir. Çalışmamızda, hs-CRP düzeylerini ölçmemize rağmen, enflamatuvar bir belirteç olarak nötrofil - lenfosit oranı (NLO) hesaplanmıştır. İlginç bir şekilde, sonuçlarımız gruplar arasında NLO'nun bir farkının olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda EDGHCTo ve mortalite arasındaki ilişki, enflamasyonun biyolojik belirteci olan NLO'dan bağımsız olarak gözlenmiştir.

Bulgularımız, akut miyokard enfarktüsünde aneminin prevalansını araştıran önceki çalışmalarla uyumlu idi.³⁶ Çalışmamızdaki hastaların %44,3'ü anemik idi. PKG uygulanan hastalarda aneminin artmış kardiyovasküler olay riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{11,37} Aneminin PKG ile tedavi edilen hastalarda, yüksek inme riski ve mortalite ile kuvvetli ilişkiye sahip olduğu CADILLAC çalışmasında gösterilmiştir.¹¹ Lee ve ark.³⁸ ayrıca, PCI sonrası anemi ile artmış MACE ve mortalite riskini ortaya koymuşlardır. Cho ve ark.³⁹ çalışmasında, primer PKG uygulanan STEMI hastalarında, he-

mogloblin düzeyi ile nötrofil-lenfosit (N/L) oranının kombinasyonunun olumsuz klinik sonuçları öngörmede önemli bir ön gördürücü olduğu gösterilmiştir. Mamas ve ark.⁴⁰ akut koroner sendromlu hastalarda aneminin ~%50 oranında artmış kısa ve uzun vadeli mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Akut MI'da düşük hematokrit ve olumsuz klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi açıklayan çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Oksijen sunumu önemli oranda hemoglobin/hematokrit ve kardiyak çıkışa bağlıdır. Sıklıkla akut koroner sendromlu hastalarda; hipoperfüzyon, tıkanık bir koroner arter alanında lokal olarak veya ventriküler sistolik veya diastolik fonksiyon bozukluğuna yol açacak şekilde global olarak gelişir.⁴¹ Doku oksijen istekleri tam olarak karşılanamıyorsa, refleks olarak kalp hızı ve atım hacmi⁴¹ artar, bunlar esas olarak sempatik sinir sisteminin aktivasyonu yoluyla ve renin-angiotensin-aldosteron sistemi^{42,43} aracılığıyla kardiyak işi arttırabilir ve potansiyel olarak miyokarttaki⁴¹ oksijen arz talep arasındaki dengesizliğe yol açabilir. Ayrıca anemi, eritrositler kanda önemli bir antioksidan bileşen olduğundan artmış oksidatif stres ile de ilişkilidir.⁴⁴ Ek olarak, eğer anemi uzun sürerse ventriküler remodeling ve kardiyak disfonksiyon ile sonuçlanabilir.⁴⁵ Ayrıca, anemisi bulunan hastaların AKS tedavisinde kanıta dayalı tedavileri almasının daha az olası olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ Çalışmamızda da yüksek EDGHCTo olan hastalar taburcu olurken, bu hastalara ACE-İ/ARB ve B-blokör daha az reçete edilmişti. Bu çalışmada, EDGHCTo ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasındaki ilişki, anemik olmayan hastalarda bile anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışmadaki sonuçlar, primer PKG ile tedavi edilen STEMI hastalarında, yüksek EDGHCTo'nun 2,18 kat daha fazla mortalite ile ilişkili olduğunu ve bu hastalar için EDGHCTo'nun prognostik değerinin EDG veya HCT'den daha güvenilir olduğunu göstermiştir. Bu yeni

belirteç, beslenme ve enflamasyon durumunu ve immün fonksiyonu yansıtabilir. EDGHCTo değeri yüksek olan hastalar daha yaşlı idi. Yaşlı hastalarda enflamatuvar yük, anemi, kötü beslenme durumu ve yaşla ilişkili hastalıkların görülme sıklığı daha fazladır. Ayrıca bu hastalarda, DM, inme/GIA gibi komorbid durumların prevalansı da daha yüksektir. Ayrıca, EDGHCTo yüksek hastaların Killip sınıfı daha yüksekti. Yukarıda bahsedilen tüm bu ilişkiler, primer PKG uygulanan STEMI hastalarında mortaliteyi tahmin etmek için neden EDGHCTo'nun kullanılacağını açıklayabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çoğu değişken, çoklu değişken analizinde ele alınmış olsa da, potansiyel rolleri retrospektif çalışmalarda yüksek olabilir. Bu nedenler STEMI hastalarında EDGHCTo'nun mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi için ileriye dönük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada sadece hemoglobin ölçümü yapılırken, serum demir, ferritin, vitamin B12 düzeyleri gibi anemiyi etkileyen diğer faktörler ele alınmamıştır. Bu nedenle EDGHCTo'nun anemik durumlardan bağımsız etkilerini değerlendirmek zordu. Çalışmamızda enflamatuvar belirteç olarak sadece NLR alınmış, hs-CRP gibi diğer enflamatuvar belirteçler ölçülmemiştir. Ayrıca çalışmada EDGHCTo'nun prognostik değerini doğrulamak için dış popülasyon kullanılmamıştır. Bu nedenle, tüm bu kısıtlamaların üstesinde gelebilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bu çalışma, primer PKG uygulanan STEMI'li hastalarda EDGHCTo'nun uzun dönem mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca kolay ve ucuz bir biyolojik belirteç olarak EDGHCTo; MI sonrası advers olaylar açısından yüksek riskli hastaların belirlemede yararlı bir araç olabilir.

Kaynaklar

1. Lin CK, Lin JS, Chen SY, Jiang ML, Chiu CF. Comparison of hemoglobin and red blood cell distribution width in the differential diagnosis of microcytic anemia. Arch Pathol Lab Med 1992;116(10):10302.
2. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352(10):1011-23.
3. Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru B, Hesdorffer C, Ershler WB, Rifkind JM. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability. Adv Exp Med Biol 2013;765:211-6.
4. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. Am J Med 2005;118(11):1288.
5. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM program and the Duke databank. J Am Coll Cardiol 2007;50(1):40-7.
6. Sangoi MB, Da Silva SH, da Silva JE, Moresco RN. Relation

- between red blood cell distribution width and mortality after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011;146(2):278-80.
7. Anker SD, Voors A, Okonko D, et al. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J* 2009;30(11):1331-9.
 8. Kunadian V, Mehran R, Lincoff AM, et al. Effect of anemia on frequency of short- and long-term clinical events in acute coronary syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *Am J Cardiol* 2014;114(12):1823-9.
 9. Tsujita K, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONSAMI trial). *Am J Cardiol* 2010;105(10):1385-94.
 10. Sudarsky D, Sudarsky M, Matezky S, Goldenberg I, Farcas A, Nikolsky E. Impact of early invasive approach on outcomes of patients with acute coronary syndrome and baseline anemia: analysis from the ACSIS registry. *J Interv Cardiol* 2015;28(4):315-25.
 11. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):547-53.
 12. Nikolsky E, Mehran R, Aymong ED, et al. Impact of anemia on outcomes of patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2004;94(8):1023-27.
 13. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand F, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease-the Framingham study: a 34-year followup. *Am Heart J* 1994;127(3):674-82.
 14. Sun P, Zhang F, Chen C, et al. The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study from southern China. *Oncotarget* 2016;7(27): 42650-60.
 15. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
 16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126(16): 2020-35.
 17. Kereiakes DJ, Ellis SG, Popma JJ, et al. Evaluation of a fully bioresorbable vascular scaffold in patients with coronary artery disease: design of and rationale for the ABSORB III randomized trial. *Am Heart J* 2015;170(4):641-51
 18. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(7):2064-89.
 19. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123(23):2736-47.
 20. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76(1):142-54.
 21. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL, Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44(3):837-45.
 22. 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(2): 163-8.
 23. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009; 169(5):515-23.
 24. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;105(3):312-17.
 25. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111(16):2042-49.
 26. Lee KH, Park HW, Cho JG, et al. Red cell distribution width as a novel predictor for clinical outcomes in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2015;17 Suppl 2:ii69-75.
 27. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(4):628-32.
 28. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: The Women's Health and Aging Study I. *Clin Nutr* 2010;29(5):600-4.
 29. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med* 2005;118(11):1288.
 30. Yeun JY, Kaysen GA. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9(6):621-30.
 31. Kato H, Ishida J, Imagawa S, et al. Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system

- via angiotensin II type 1a receptor. *FASEB J* 2005;19(4):2023-25.
32. Vlahakos DV, Kosmas EN, Dimopoulou I, et al. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1999;106(2):158-64.
33. Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, Mehilli J, Niemo"ller K, von Beckerath N, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide and C-reactive protein in stable coronary heart disease. *Am J Med* 2006;119(4):355.e1-355.e8.
34. Omland T, Richards AM, Wergeland R, Vik-Mo H. B-type natriuretic peptide and long-term survival in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 95(1):24-28.
35. Mladenovic J, Adamson JW. Adrenergic modulation of erythropoiesis: in vitro studies of colony-forming cells in normal and polycythaemic man. *Br J Haematol* 1984;56(2):323-32.
36. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-6.
37. Kurek T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, et al. Effect of anemia in high-risk groups of patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010;105(5):611-18.
38. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, et al. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):541-6.
39. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K, et al. Value of early risk stratification using hemoglobin level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011;107(6):849-56.
40. Mamas MA, Kwok CS, Kontopantelis E, et al. Relationship Between Anemia and Mortality Outcomes in a National Acute Coronary Syndrome Cohort: Insights From the UK Myocardial Ischemia National Audit Project Registry. *J Am Heart Assoc* 2016;19;5(11):pii003348
41. Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1971;27(4):416-32.
42. Hébert PC, Van der Linden P, Biro G, et al. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin* 2004;20:187-212.
43. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, et al. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 1993;70(4):357-62.
44. Grune T, Sommerburg O, Siems WG. Oxidative stress in anemia. *Clin Nephrol* 2000;53 (Suppl 1):18-22.
45. Von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(11):659-69.
46. Kunadian V, Mehran R, Lincoff AM, et al. Effect of anemia on frequency of short- and long-term clinical events in acute coronary syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *Am J Cardiol* 2014;114(12):1823-9.