



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**GÖĞÜS AĞRISI İLE BAŞVURAN HASTALARDA AKUT
KORONER SENDROM TANISI KOYMADA ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİNİN TANISAL DEĞERLİLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ARZU NAKIŞ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. UMUT GÜLAÇTI

ADYAMAN – 2019

Bu çalışma, Doç. Dr. Umut Gülaçtı danışmanlığında Arş. Gör. Dr. Arzu Nakış tarafından yapılan “Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda akut koroner sendrom tanısı koymada ortalama trombosit hacminin tanısal değeri” başlıklı tez çalışması 09/09/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
12/09/2019**

Prof. Dr. Ali AYDIN

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında her türlü desteğini benden esirgemeyen ve yol gösteren danışman hocam Sn. Doç. Dr. Umut Gülaçtı'ya, kliniğimiz anabilim dalı başkanı Sn. Doç. Dr. Uğur Lök'e, kliniğimiz öğretim üyesi Sn. Doktor Öğretim Üyesi İrfan Aydın'a,

3 yılımı geçirdiğim ve acili sevmemde büyük emekleri olan Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği ailesine ve eğitim sorumlusu hocam; Prof.Dr Özge Ecmel Onur'a,

Her konuda yanımda olan eşim Burak Nakış'a, ömrüm boyunca desteklerini esirgemeyen aileme ve birlikte çalıştığımız acil servis çalışanlarına,

Rotasyonlarım süresince karşılaştığım ve beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm sağlık çalışanlarına sonsuz teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Göğüs Ağrısı.....	3
2.1.1. Anjina Pektoris.....	4
2.1.1.1. Stabil Anjina Pektoris.....	4
2.1.1.2. Prinzmetal Anjina.....	4
2.1.1.3. Anstabil Anjina Pektoris.....	4
2.2. Akut Koroner Sendrom.....	5
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	5
2.2.1.1. Evrensel Miyokard Enfarktüsü Tanımlaması.....	6
2.2.2. Sınıflandırma.....	6
2.2.3. Patogenez.....	10
2.2.4. Risk Faktörleri.....	11
2.2.5. Tanı.....	14

2.2.5.1. Fizik Muayene.....	14
2.2.5.2. Elektrokardiyografi (EKG).....	14
2.2.5.3. Laboratuvar Bulguları.....	16
2.2.5.4. Ekokardiyografi (EKO).....	17
2.2.5.5. Egzersiz Testi.....	17
2.2.5.6. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS).....	17
2.2.5.7. Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arteriografi.....	18
2.2.5.8. Koroner Anjiyografi- Perkütan Koroner Girişim.....	18
2.2.6. Tedavi.....	19
2.3. Trombositler.....	20
2.3.1. AKS Patofizyolojisinde Trombositlerin Rolü.....	21
2.3.2. Ortalama Trombosit Hacmi (<i>mean platelet volume</i> , MPV) ve Trombosit Fonksiyonlarının Belirlenmesi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇLAR.....	40
7. KAYNAKLAR.....	42
8. EKLER.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association

ADP: Adenozin Di Fosfat

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

AKS -ACS: Akut koroner sendrom

aPTT: akitve Parsiyel Tromboplastin Zamanı

BNP: Brain-Natriüretik Peptid

CCS: Kanada Kardiyovasküler Derneği

CK: Kreatin Kinaz

CRP: C-Reaktif Protein

cTnI: Kardiyak Troponin I

cTnT: Kardiyak Troponin T

DM: Diyabetes Mellitus

DVT: Derin Ven Trombozu

EAA: Eğri altında kalan alan

EKG-ECG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

HT: Hipertansiyon

hs-TnI: Yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin I

IPF: İmmatür Platelet Fraksiyonu

KABG: Koroner Arter Bypass Greftleme

KAH: Koroner Arter Hastalığı

LBBB: Sol Dal Bloğu

LVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

MPS: Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

MPV: Mean Platelet Volume

NEG: Negatif

NGAL: Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin

NSTEMI: ST Elevasyonu Olmaksızın Miyokard İnfarktüsü

OCT: Optik Koherens Bilgisayarlı Tomografi

PKG: Primer koroner girişim

POS: Pozitif

PTX-3: Pentraxin-3

STEMI: ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

SYNTAX: SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery

USAP: Kararsız Anjina Pektoris

vWF: vonWillebrand Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Plateletlerin Pıhtılaşma Mekanizmasındaki Yeri.....	11
Şekil 2: EKG Derivasyonlarının Bölgesel Dağılımı.....	15
Şekil 3: AKS Tanısına Göre Hastalarda MPV Dağılımı	28
Şekil 4: MPV Sensitivite ve Spesifitesinin Analizi.....	29
Şekil 5: MPV değerlerine göre cTnI dağılımı.....	30
Şekil 6: EKG Bulgusuna Göre MPV Dağılımı.....	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Akut Göğüs Ağrısının Nedenleri.....	3
Tablo 2: Kanada Kardiyovasküler Derneği Anjina Sınıflaması.....	5
Tablo 3: Akut Koroner Sendromlar.....	7
Tablo 4: Miyokard İnfarktüsünün Evrensel Sınıflaması.....	9
Tablo 5: AKS için Önemli Risk Faktörleri.....	12
Tablo 6: TIMI Skoru Bileşenleri.....	12
Tablo 7: TIMI Skoru ve 14 Günlük AMI ve Ölüm Risklerinin İlişkisi.....	13
Tablo 8: GRACE Skorlaması Bileşenleri.....	13
Tablo 9: AKS Tanısına Göre Hastaların Dağılımı.....	26
Tablo 10: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Özellik Dağılımı	26
Tablo 11: Akut Koroner Sendromda HT Dağılımı.....	27
Tablo 12: Akut Koroner Sendromda DM Dağılımı.....	27
Tablo 13: MPV için ROC Analizi Sonuçları.....	28

ÖZET

Göğüs Ağrısı ile Başvuran Hastalarda Akut Koroner Sendrom Tanısı Koymada Ortalama Trombosit Hacminin Tanısal Değerliliği

Dr. Arzu Nakış

Uzmanlık Tezi, Acil Tıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Umut Gülaçtı

Göğüs ağrısı, erişkin acil servislerde ileri değerlendirme gerektiren ve altta hayati tehlike oluşturan sebepler barındırabilen ciddi bir başvuru sebebidir. Göğüs ağrısının en ciddi sebebi kardiyak kökenli sebepler içinde sınıflandırılan akut koroner sendromlar (AKS)'dır. AKS şüphesi ile değerlendirilen hastalarda seri EKG ve kardiyak enzim takibi gerekebilir. Bu çoğu zaman 24 saati bulabilen bir süreci kapsar ve bazen AKS tanısı bazen gözden kaçabilir. Bu yüzden seri EKG ve kardiyak enzim takiplerinin dışında daha kolay bir şekilde AKS tanısı koymada ek biyobelirteçlerin araştırılması gereksinimi ortaya çıkar. Çalışmamız, AKS tanı sürecinde platelet hücrelerinin fonksiyonlarını belirlemede kullanılan ortalama trombosit hacmi (*mean platelet volume*, MPV) parametresinin tanıya katkı sağlayabileceği görüşü ile planlanmıştır.

Bu retrospektif çalışmaya, 01.01.2017-31.10.2018 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine göğüs ağrısı yakınması ile başvuran toplam 681 yetişkin hasta dahil edildi. AKS tanısı yapılan perkütan koroner girişim (PKG) sonuçlarına göre netleştirildi. PKG'de 3 ana koroner damardan herhangi birinde %70 ve daha fazla darlık saptanan hastalar AKS tanısı alanlar olarak Grup-1 (n= 589, %86), bu kriteri karşılamayanlar ise Grup-2 (n= 92, %14) olarak sınıflandırıldı. İki grup arasında ortalama MPV değerlerini karşılaştırdık ve Grup-1'de Grup-2'ye göre ortalama MPV değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek idi. (Grup-1 ortalama MPV: 7,92 fL; Grup-2 ortalama MPV: 7,65 fL; p<0,01). AKS tanısı koymada MPV değerliliğini belirlemek için yapılan ROC analizinde MPV ortalama sınır değeri 7,40 fL alındığında sensitivitenin %50; spesifitenin %65

olduğunu tespit ettik. Grup-1 içinde MPV ile cTnI arasında ise anlamlı istatistiksel ilişki bulamadık ($p=0,417$). Grup-1’de EKG’de iskemik bulgusu olan hastalarda MPV değerlerinde anlamlı artış tespit ettik ($p<0,01$).

Sonuç olarak, MPV parametresi AKS tanısı koymada kullanılabilir bulunmuştur. Yapılacak ileri araştırmalar ile MPV değerinin; klinik kullanıma kazandırılacak ölçümü kolay bir araç olduğunu söylemek mümkündür.

Anahtar kelimeler: MPV, akut koroner sendrom, troponin I, göğüs ağrısı, EKG



SUMMARY

Utility of Mean Platelet Volume (MPV) for Diagnosing Acute Coronary Syndrome in Patients with Chest Pain

Dr. Arzu Nakış

Master Thesis, Department of Emergency Medicine

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Umut Gülaçtı

Chest pain is one of the serious reasons need to be interest and evaluate that most of them life threatening at adults emergency departments. The life threatening reasons are mostly about cardiac events. Acute coronary syndromes are the most serious reasons that cause chest pain among the cardiac etiologies. ACS is a challenging situation to evaluate according the type of chest pain and subgroup of acute coronary syndrome. Mostly, it needs to get serial ECG and serial measurement of cardiac enzyme level that the duration of evaluation the patient takes at least 24 hours and sometimes the diagnosis can be missed out. At this point, it needs to be necessary to research some new biomarkers for realizing ACS earlier. Our study was planned with the idea that mean platelet volume (MPV) which is useful to determine the functions of platelets can contribute the course diagnosing ACS.

This retrospective study included 681 patients that was admitted to Adıyaman University Research and Training Hospital Emergency Department with chest pain between 01.01.2017- 31.10.2018. ACS diagnosis was clarified according to the results of percutaneous coronary intervention (PCI). Patients with coronary obstruction > %70 was diagnosed as ACS and put in Group-1 (86%), coronary obstruction < %70 did not have ACS diagnose and put in Group-2 (14%). MPV values were investigated between groups and we found that MPV parameter had an increasing pattern at AKS patients (mean value of MPV in Group-1= 7,92 fL; mean value of MPV in Group-2= 7,65 fL; $p < 0,01$). MPV's diagnosing performance for ACS was analysed with ROC curve. We determined cut-off value as 7,40 fL with sensitivity %50 and specificity %65. We also found increased mean MPV value in patients with ischemic findings in ECG are

positive in Group-1 ($p < 0,01$). There is not an relationship between cTnI and MPV statistically ($p = 0,417$).

Consequently, MPV is one of the biomarkers that can be used to diagnose ACS. There are some difficulties at standardization of MPV for clinical usage. It needs to get some comprehensive researchs to bring in this biomarker that is easy to measure, to use in clinical cases.

Key Words: MPV, acute coronary syndrome, troponin I, chest pain, ECG



1. GİRİŞ

Akut koroner sendromlar (AKS), koroner arter patolojileri ile oluşan miyokard iskemisi sonucu ortaya çıkan semptom ve klinik durumlarla karakterizedir. Son dönemlerde tanısında ve tedavisinde yaşanan büyük gelişmelere rağmen erişkinlerde morbidite ve mortalite oranları yüksek seyretmekte olup erişkin ölümlerinin sebepleri arasında en başta gelen neden olarak gösterilmektedir (1). AKS yönetiminde tanısal olarak halen bazı problemler yaşanmaktadır. Kullanılan birçok spesifik enzim varlığına rağmen tanıda başarısızlıklar yaşanması yardımcı yöntemleri araştırma gerekliliği doğurmaktadır.

Tablonun ortaya çıkışından koroner arterdeki aterosklerotik plakların rüptürü sorumlu tutulmaktadır. Rüptüre plaklar üzerinde oluşan pıhtılaşma koroner arter akımını kısıtlar ve ilgili bölgedeki miyokardın iskemik kalmasına yol açar. Plak üzerinde oluşan pıhtılaşma sürecinde trombositler aktif rol oynamaktadır. Pıhtının yanı sıra belirli derecelerde koroner vazospazm da bu iskemiye katkıda bulunabilir. Tüm bunların sonucunda klinik olarak ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ST segment elevasyonu olmaksızın miyokard infarktüsü (NSTEMI), ve kararsız anjina pectoris (Unstable Angina Pectoris; USAP) ortaya çıkabilir (2, 3).

Koroner arterdeki plak rüptürü sonrası AKS'ye yol açan trombüs formasyonunda trombositler oldukça önemli bir rol oynar. Trombositlerin hacmi, dağılımı, dansitesi ve aktivitesi ile ilgili değişiklikler AKS sürecinin başlangıcı ve yayılımı ile yakından ilişkili olup patogeneizde trombosit aktivasyon ve agregasyonu önemli role sahiptir (4). Ortalama trombosit hacmi (*mean platelet volume*, MPV), trombosit fonksiyonlarının kolay ölçülebilir göstergelerindendir. MPV yüksekliği daha reaktif ve büyük trombosit varlığında meydana gelir; bu AKS için risk faktörü teşkil edebilir (5). Plak yapısından bağımsız olarak daha büyük ve reaktif trombositlerin trombüs oluşumuna ve gelişimine katkısı yadsınamaz bir gerçektir (6). Trombositlerin süreç içinde aldığı yer düşünülürse AKS hastalarının tanı ve yönetim sürecinde hekimlere yol gösterici bir parametre olarak kullanılması gündeme gelebilir. Gerek ilk tanıda gerekse trombolitik /anjiyografik süreçlerde var olan endotelial

alandaki değişikliklere vaktinde müdahale edilebilmesi için trombosit fonksiyon parametreleri yardımcı olarak kullanılabilir. Geniş kitleleri etkileyen AKS gibi bir hastalık için tanıyı kolaylaştıracak trombosit fonksiyon parametrelerinin tıbbi pratiğe kazandırılmasının önemli bir kazanım olacağı düşünölmektedir.

Plateletler, birçok metabolik süreçte rol oynayan hücresel elemanlardır. Literatürde DM, KAH, otoimmün süreçlerle meydana gelen Romatoid Artrit ve Behçet gibi hastalıklar, HT, metabolik sendromlar, serebrovasküler olaylar gibi patogeneğinde karmaşık ve çoğu sistemi ilgilendiren süreçler barındıran hastalıklarda MPV anlamlılığı açısından çalışmalar yapılmıştır (7-13).

Ayrıca, literatürde koroner arter hastalığı ile MPV arasındaki ilişkiyi araştıran yayınlar mevcuttur. Bu yayınlarda koroner arter hastalarında MPV arasındaki ilişki araştırılmış fakat klinik kullanım için standart bir değer elde edilememiştir (14-27). 2012 yılında MPV ile ilgili multidisipliner bir derleme Avi Leader ve ark. (26) tarafından yayınlanmış olup, yapılan çalışmalarda elde edilen verilerde MPV yüksekliğinin koroner arter hastalığı, tip-2 DM, bozulmuş glukoz intoleransı, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik sendrom ve sigara içiciliği durumlarında risk faktörü olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Danimarka’da yapılan 39,531 kişiyi kapsayan kesitsel çalışmada, risk faktörü için MPV sınır değeri 7,4 fL olarak belirlenmiş, sağlıklı insanlarda dahi bu değerin üzerindeki değerlerin AKS için risk faktörü kabul edilebileceği gösterilmiştir; fakat bu çalışmalarda MPV’nin AKS tanısında kullanımının standardize edilebilmesi için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda, trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılabilen güvenilir bir gösterge olan MPV’nin, AKS tanısı koymada bir belirteç olarak önemini ve kullanılabilirliğini araştırdık. Ek olarak MPV’nin klinik kullanıma kazandırılabilmesi için sınır değer belirleyebilmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 GÖĞÜS AĞRISI

Göğüs ağrısı, acil servis başvurularının en sık rastlanan sebeplerinden biridir. Acil servis başvurularının yaklaşık %5-6'sını oluşturur. Acil hekimlerinin başa çıkması gereken en ciddi yakınmalardan biridir. Hayati tehlike oluşturan durumlarla ilişkili olabileceğinden ileri tetkik edilmesi gerekir. Tanı ve yönetimde ortaya çıkabilecek başarısızlıklar, mortalite ve morbiditenin önlenebileceği durumlar olması nedeni ile ciddi malpaktis sorumluluğu da doğurur. Kardiyak nedenli göğüs ağrısı nedenlerinin en çok karşılaşılan sebebi ise akut koroner sendromlardır.

Tablo 1 : Akut göğüs ağrısı nedenleri (28)	
İskelet-Kas sistemi	Musküler gerilim
	Epidemik miyalji
	Tietze sendromu
Kardiyak	Miyokard enfarktüsü
	Unstabil anjina
	Stabil anjina
Perikardiyal	Pnömomediastinum
	Perikardit
Gastro-özofagial	Gastroözofagial reflü
	Gastroözofagial spazm
Psikojenik	Anksiyete / Panik atak
	Hiperventilasyon
	Kardiyak nörosiz
Plorötik	Pulmoner emboli
	Pnömontoraks
	Plörezi
	Pnömoni
Nörolojik	Servikal sinir kökü kompresyonları
	Herpeszoster
Abdominal	Peptik ülser
	Biliyer kolik / Kolesistit
	Pankreatit
Diğer nedenler	Aort diseksiyonu

2.1.1. Anjina Pektoris

Angina pektoris, retrosternal ya da substernal bölgede görülen, boyuna, omuza, kola, dirseğe, interskapuler alana veya alt çeneye yansıyabilen, bunun yanı sıra sırt ağrısı veya epigastrik ağrı tarzında kendisini gösterebilen, nitratlarla kısmen ya da tamamen düzelen, ağrı, yanma, ağırlık, baskı, sıkışma ya da rahatsızlık hissidir. Angina pektoris ek olarak terleme, bulantı, kusma, nefes darlığı, çarpıntı, halsizlik, sıkıntı, huzursuzluk, endişe gibi semptomlarda eşlik edebilir.

Angina pektoris stabil (kararlı), unstabil (kararsız) ve Prinzmetal angina olarak 3 gruba ayrılabilir:

2.1.1.1. Stabil Anjina Pektoris

Tetikleyici bir faktör sonucu gelişen, genellikle eforla oluşan, ağrının sıklığı ve süresi değişmeyen, 20 dk'dan az süren, istirahat halinde geçen anginadır. İstirahatte EKG değişikliği yoktur; ama angina başladığında çekilen EKG'de iskemik değişiklikler görülebilir.

2.1.1.2. Prinzmetal Anjina

Genellikle sabit bir aterosklerotik plağı olan ya da bazen normal koroner arterlerde de vazospazma bağlı olarak gelişir. İstirahat sırasında ağrı oluşur. Geçici ST segment elevasyonu ile karakterize, ağrı ve EKG değişiklikleri spontan olarak ya da nitratla gerileyen veya ortadan kalkan anginadır. Kardiyak enzimler yükselmez.

2.1.1.3. Anstabil Anjina Pektoris (USAP)

Unstabil Angina Pektoris (kararsız angina pektoris); istirahatte iken gelen ve 20 dakikayı geçen veya son 2 ay içinde yeni başlayan ve şiddet olarak Kanada Kardiyovasküler Derneği (CCS) sınıflamasına göre (Tablo 2) en az sınıf III olan angina veya son 2 ay içinde karakter değiştirerek şiddetlenme gösteren ve CCS sınıflandırmasına göre en az sınıf III şiddete ulaşan anginadır. İnfarktüs geçirenlerde infarktüs sonrası 1 ay içinde oluşan anginadır.

USAP, klinik bakımdan stabil değildir ve AMI'nın veya aritmilerin öncüsüdür. USAP özellikle yeni başlamışsa ya da istirahatte de görülebiliyorsa tedavi edilmediği takdirde, Akut Miyokard Enfarktüsü (AMI)'ne ilerleyebilir. Unstabil angina pektoriste EKG'de hastaların çoğunda ST segment depresyonu, T dalgası negatifliği ve daha az sıklıkta ST elevasyonu saptanabilir. CK-MB yükselmez, troponin ise hafifçe yükselebilir.

Tablo 2: Kanada Kardiyovasküler Derneği (CCS) Anjina Sınıflaması	
Sınıf I	Yürüyüş, merdiven çıkma gibi günlük fiziksel aktiviteler anginaya neden olmaz. Ağır aktivitelerde angina ortaya çıkar.
Sınıf II	Günlük aktivitelerde hafif kısıtlanma vardır. Hızlı yürüyüş veya merdiven çıkma, yokuş çıkma, yemek sonrası yürüme, rüzgar veya soğukta yürüme veya yokuş çıkma, emosyonel durumlarda veya sadece uykudan uyandıktan sonraki birkaç saat içindeki günlük etkinliklerde ağrı oluşmaktadır. Normal hızda veya normal koşullarda 200 metreden fazla yürüyüş veya bir kattan daha fazla merdiven semptomsuz çıkılabilmektedir
Sınıf III	Günlük fiziksel etkinliklerde belirgin kısıtlanma vardır. Normal hızda ve normal koşullarda 100-200 metre yürüyüş ve bir kat merdiven çıkışta semptom oluşmaktadır.
Sınıf IV	En ufak fizik etkinlikte, bazen istirahatte de semptom ortaya çıkabilmektedir.

2.2. AKUT KORONER SENDROM (AKS)

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

AKS, koroner arterlerdeki aterosklerotik plakların ile karakterize olan ve koroner arter hastalığı olarak bilinen durumlarla karakterizedir. Dünya genelinde erişkinlerde ölüme sebebiyet veren durumların en başında koroner arter hastalıkları gelmektedir. AKS, tüm dünyada oldukça yüksek ölüm oranına

sahiptir. Amerika Birleşik Devleti (ABD)'nde yılda 6 milyonun üzerinde hasta, AKS ön tanısı ile için değerlendirilmekte, 3 milyondan daha fazla kişi akut göğüs ağrısının primer tanısı ile acil servisleri ziyaret etmektedir. AKS'nin sebep olduğu hastaneye yatış, iş gücü kaybı, morbidite ve mortalite nedeniyle toplumunun en önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı (disability-adjusted life years – DALYs) göz önüne alındığında erkeklerde oran %6,8; kadınlarda %5,3 olarak görülmektedir. Dünya genelinde koroner arter hastalıkları için, 1990 yılında hesaplanmış 47 milyon yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılının, gelişmiş ülkeler başta olmak üzere, 2020 yılında 82 milyon yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılına çıkması beklenmektedir (28).

2.2.1.1. Evrensel Miyokard Enfarktüsü Tanımlaması

Hs-cTn'in (high sensitivity cardiac troponin), en az birisi 99th percentilin (üst sınırın) üzerinde olmak üzere artışı veya azalışına ek olarak, aşağıdan en az birisinin olması (29):

- İskemi semptomları
- Yeni veya devam eden ST-T değişiklikleri veya sol dal bloğu (LBBB)
- Patolojik Q dalgası
- Yeni veya devam eden miyokard kaybını veya bölgesel duvar hareket kusurunu görüntülemek
- Anjiyo veya otopside intrakoroner trombüsü görüntülemek

2.2.2. Sınıflandırma

Çoğu insanda aterom plakları vardır ancak koroner arterdeki kan akımını etkilemedikçe bu durum asemptomatik seyreder. Koroner arterlerdeki plakların rüptüre olması ya da üzerinde yırtıklar oluşması sonucu tablo AKS ile sonuçlanır. Çoğu zaman plak içine kanama ve o bölgede trombüs formasyonu oluşması ile durum şekillenir. AKS, ST segmentelevasyonu ile seyreden miyokard enfarktüsü (STEMI), ST segmentelevasyonu olmaksızın seyreden miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ve

unstabil anjina pektoris durumlarını içermektedir. Yavaş ilerleyen bir plak içi kanama ya da tam stenoza yol açmayan trombüs formasyonu unstabil anjina şeklinde görünebilir. Bu durumda istirahatte bile azalmayan bir anjina söz konusudur. Ani plak rüptürü sonrası, koroner arterlerde tama yakın tıkaçıcı trombüs formasyonu ile sonuçlanan durumlarda ise şiddetli anjina ile karakterize miyokard enfarktüsü (MI) (STEMI veya NSTEMI) ortaya çıkar. Bu durumda ciddi aritmiler, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve ani kardiyak ölüm gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir.

Tablo 3: Akut Koroner Sendromlar (AKS) (28)
• STEMI (ST segment elevasyonu ile beraber)
• NSTEMI (ST segment elevasyonu olmaksızın)
• Anstabil Anjina Pektoris (USAP)

Koroner oklüzyonlar her zaman aterom plaklarına bağlı olmayabilir. Prinzmetal Anjina, koroner arter spazmı ile oluşan ve elektrokardiyogramda (EKG) geçici ST segment elevasyonu ile karakterize bir sendromdur. Aterom plakları olmaksızın koroner oklüzyona yol açan diğer sebeplerden biri de Kawasaki hastalığıdır. Koroner arterlerdeki inflamasyona bağlı gelişen bir tablodur.

Ek olarak, AMI patolojik, klinik ve prognostik farklılıklara ve farklı tedavi stratejilerine göre çeşitli tiplere sınıflandırılmaktadır (Tablo 4).

2.2.2.1. Spontan miyokard infarktüsü (AMI Tip 1):

Bir veya daha fazla koroner arterde miyokard kan akımında azalma ya da lümen içi trombüs oluşumu ile sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, fissürü, erozyonu veya diseksiyonu ile ilişkili bir olaydır. Hastanın altta yatan ciddi KAH'ı olabileceği gibi genellikle kadınlarda anjiyografide tıkaçıcı olmayan KAH saptanabilir veya hiç KAH hastalığı saptanmaz (2).

2.2.2.2. İskemik bir dengesizliğe bağlı miyokard infarktüsü (AMI Tip 2):

KAH dışında bir durumun miyokardda oksijen sunumu ve/veya oksijen ihtiyacının dengesizliğine neden olduğu nekrozlu miyokard hasarı durumudur. Anstabil hastalarda veya majör cerrahi (kalp dışı) uygulanan hastalarda dolaşımdaki yüksek endojen veya ekzojen katekolamin seviyeleri troponin değerlerinde yükselme etkisi yaratır. Koroner vazospazm, koroner emboli ve/veya endotel işlev bozukluğunun da MI'ya yol açma olasılığı vardır (30-32).

2.2.2.3. Biyobelirteç değerleri olmadan ölümle sonuçlanan miyokard infarktüsü (AMI Tip 3):

Yeni olduğu düşünülen iskemik EKG değişiklikleri veya yeni başlangıçlı göğüs ağrısı ve nefes darlığının ardından ani kardiyak ölümün eşlik ettiği miyokard iskemisi düşündüren durumlarda karşımıza çıkan; ancak biyobelirteç değerleri olmayan, kardiyak ölüm gerçekleşen hastalar bu grubu oluşturur. Bu bireyler biyobelirteçler için kan sonuçları çıkmadan, troponin değeri yükselmeden veya kan örnekleri alınmadan önce ölmüş olabilir.

2.2.2.4. Perkütan koroner girişim ile ilişkili miyokard infarktüsü (AMI Tip 4a):

Perkütan Koroner Girişim (PKG) ilişkili AMI, bazal troponin değeri normal olan hastalarda troponin değerinin 5 kattan fazla yükselmesi veya başlangıç değeri yüksek, sabit veya düşüşte ise troponin değerinde %20'den fazla artış şeklinde tanımlanır. Ek olarak aşağıdakilerden birinin görülmesi ile saptanır (33):

- AMI düşündüren semptomlar
- EKG'de yeni iskemik değişiklikler veya yeni sol dal bloğu
- Anjiyografik bulgular
- EKO'da canlı miyokard dokusu kaybı veya yeni gelişen bölgesel duvar hareket bozukluğu

2.2.2.5. Stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsü (AMI Tip 4b):

Stent trombozu ile ilişkili AMI, miyokardiskemisi zemininde troponin değerlerinde en az bir ölçümün yüksek olup, yükselme veya düşme gözlenmesi durumunda anjiyografi veya otopsi ile tespit edilen AMI'dır (34, 35).

2.2.2.6. Koroner arter bypass greftleme ile ilişkili miyokard infarktüsü (AMI Tip 5):

KABG ile ilişkili Mİ, bazal troponin değeri normal olan hastalarda troponin değerinin 10 kattan fazla yükselmesi olarak tanımlanır. Ek olarak yeni patolojik Q dalgaları veya yeni sol dal bloğu ya da anjiyografik olarak belgelenmiş yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığı veya görüntülemeye canlı miyokard dokusu kaybı veya yeni gelişen bölgesel duvar hareket bozukluğu görülmesi ile saptanır (36, 37).

Tablo 4: Miyokard enfarktüsünün evrensel sınıflaması(29)
Tip 1: Spontan MI
Aterosklerotik plak rüptürü/ ülserasyonu/ fissürü/ erozyonu veya diseksiyonu ile ilişkili spontan miyokard infarktüsüdür.
Tip 2: İskemik bir dengesizliğe bağlı MI
Miyokardda oksijen sunum ve/veya ihtiyaç dengesizliğine sebep olan koroner endotel işlev bozukluğu/ koroner arter spazmı/ emboli/ taşı-bradiaritmi/ anemi/ solunum yetersizliği/ hipotansiyon/ SoVH ile birlikte olan veya olmayan hipertansiyon gibi durumlardır.
Tip 3: Biyobelirteç değerleri olmadan ölümle sonuçlanan MI
Kan örnekleri alınamadan veya kardiyak biyobelirteçler yükselmeden önce miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni SoDB ile birlikte gerçekleşen kardiyak ölümdür.
Tip 4a: Perkütan koroner girişim (PKG) ile ilişkili MI
Bazal cTnI seviyesi normal [≤ 99 . Persantil] üst referans sınırında olan hastalarda cTnI'nın $> 5 \times 99$. Persantil üst referans sınırına yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ya da düşmekte cTnI değerinde $> \%20$ artış şeklinde tanımlanır.

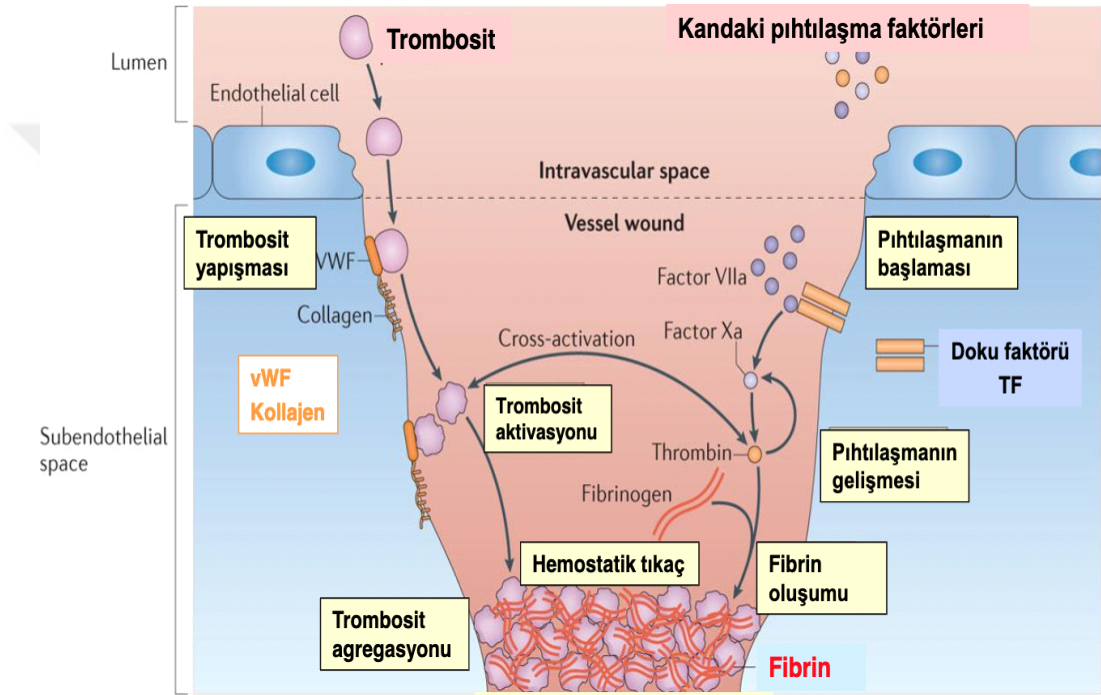
Tip 4b: Stent trombozu ile ilişkili MI
Miyokard iskemisi ve cTnI değerlerinde en az bir ölçümün > 99. Persantil üst referans sınır olup yükselme ve/veya düşme gözlenmesi durumunda anjiyografi veya otopsi ile tespit edilir.
Tip 5: Koroner arter bypass greftleme (KABG) ile ilişkili MI
Bazal cTnI değerleri normal (≤ 99 . Persantil üst referans sınırında) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin > 10 X 99. Persantile kadar yükselmesidir

2.2.3. Patogenez

AKS patofizyolojisinde oluşan miyokardiyal iskemi miyokardın oksijen ihtiyacı ve miyokarda sunulan oksijen arasındaki dengeye bağlıdır. Miyokardiyal oksijen ihtiyacını karşılamak için yetersiz koroner perfüzyon söz konusu olduğunda miyokardiyal iskemi meydana gelmektedir. Miyokardın oksijen ihtiyacı kalp hızı, kalbin ard yükü ve miyokardın kasılabilirlik durumlarına göre değişkenlik göstermektedir. Koroner perfüzyon yetersizliği genelde koroner arterlerdeki ateroskleroza bağlı gelişir. Stabil anjina öyküsü olan hastalarda sabitlenmiş aterosklerotik plaklar miyokarda kan akımını kısmi olarak kısıtlar; oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda (örn; egzersiz) oksijen ihtiyacı yeterince karşılanmamış olur ve miyokardiyal iskemi meydana gelir, anjinal semptomlar baş gösterir.

AKS patofizyolojisinde olayın başlangıç noktası koroner arterlerdeki aterosklerotik plağın, plak rüptürü ya da plak içine kanama sonucu anstabil hale gelmesidir. Var olan aterosklerotik plak çoğu zaman anstabil hale gelmeden önce kritik darlığa sebep olmaz. Plak rüptürü ya da hemorajisi sonucu plağın lipidce zengin çekirdeği ve kan damarlarının membran proteinleri açığa çıkar. Tetiklenen inflamatuvar kaskad ile beraber trombositler lipidden zengin çekirdeğe tutunup trombosit agonisti maddeler salgılamaya başlar; adenosin difosfat, trombin ve epinefrin gibi. Salgılanan bu agonist maddeler trombosit yüzeyinde var olan glikoprotein IIb/IIIa aracılıklı trombosit aktivasyonunu tetikler. Kanda serbest halde bulunan fibrinojen glikoprotein IIb/IIIa ile bivalan olarak bağlanır ve en son trombositler ve koagülasyon kaskadı aracılıklı açığa çıkarılan trombin ile fibrin stabil hale getirilir.

Trombosit-fibrin tutunması arttıkça eritrosit ve löksotiler koroner arterlere göç ederek büyük bir trombüs formasyonu oluşturmaya başlar. Aynı zamanda oluşan inflamatuvar yolak ile salgılanan vazoaktif maddeler, vazospazma yol açar ve koroner perfüzyonunun bozulmasına katkıda bulunur. Bu aşamda koroner arterde tam oklüzyon gelişirse STEMI ortaya çıkacaktır. Trombüs kısmi koroner obstrüksiyona yol açmışsa NSTEMI ya da USAP ortaya çıkacaktır.



Şekil 1: Plateletlerin Pıhtılaşma Mekanizmasındaki Yeri (38)

2.2.4. Risk Faktörleri

Koroner arter hastalıkları için ana risk faktörleri sigara içiciliği, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, erken yaşta ailede koroner arter hastalığı tanısı almış yakın akraba varlığı olarak gösterilmektedir. Bunlarla beraber obezite ve sedanter yaşam da durumu tetikleyici sebeplerden olabilir. Yaş ve cinsiyet de önemli rol oynamaktadır. Erkek cinsiyet için >40 yaş olmak risk faktörü iken kadın cinsiyette >60 yaş olmak risk faktörü sayılmaktadır (Tablo 5) (28).

Acil servis başvurusu sırasında koroner arter hastalığı için var olan risk faktörleri göz önüne alınarak hastaların AKS olasılığını değerlendirmek amaçlı bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan geçerliliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanılanlardan bir tanesi TIMI skorlamasıdır. Bu sistemde hastalar 0-7 puan arasında her faktörden 1 puan alacak şekilde skorlanmıştır (Tablo 6).

Tablo 5 : AKS için önemli risk faktörleri(28)
Yaş, erkek cinsiyet için >45 yaş, kadın cinsiyet için >55 yaş veya erken menapoz
Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkeklerde 55 kadınlarda 65 yaş öncesi koroner arter hastalığı bulunması)
Sigara içiyor olmak
Hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mmhg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
Hiperkolesterolemi (total kolesterol> 200 mg/dl, LDL> 130 mg/dl olması)
Düşük HDL/kolesterol değeri (<40 mg/dl)
Diyabetes mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanı sıra, koroner arter hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

TIMI skorlamasında yüksek puan alan hastalar yüksek risk grubuna dahil olacak şekilde belirlenmiştir. Bu skorlama hangi hasta grubunun erken invaziv tedaviden fayda göreceğini ön görmek amaçlı kullanılabilir.

Tablo 6 : TIMI skoru bileşenleri (28)
Yaş> 65 (1 puan)
Geçmiş koroner arter stenozu varlığı (> %50) (1 puan)
Koroner arter hastalığı için 3 ve fazla risk faktörü bulunması (1 puan)
ST segmentdeviasyonu (1 puan)
Önceki 7 gün aspirin kullanımı varlığı (1 puan)
Son 24 saatte 2 veya daha fazla anjina atağının varlığı (1 puan)
Yükselmiş kardiyak biyomarker varlığı (1 puan)

Buna göre TIMI skoru 3 ve daha yüksek olanlar erken invaziv tedavi açısından değerlendirilmelidir. Skorlama sonucuna göre hastaların 14 günlük süreçteki mortalite ve morbidite sonuçları da öngörülebilir (Tablo 7).

Tablo 7 : TIMI skoru ve 14 günlük MI veya ölüm risklerinin ilişkisi (%) (28)	
0 veya 1	3
2	3
3	4
4	6
5	11
6 veya 7	19

TIMI skortlama sistemine alternatif olarak kullanılan sistemlerden biri de Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) skortlama sistemidir (Tablo 8). Bileşenlerinin klinik gidişata dayalı olması hesaplanmasını biraz zorlaştırır da hastane içi ve 6 aylık süreçteki ölüm ve MI risklerini daha ayrıntılı değerlendirmesi yönü ile öne çıkmaktadır.

Tablo 8 : GRACE skortlaması bileşenleri (28)
• Yaş
• Kalp hızı
• Sistolik kan basıncı
• Kreatinin düzeyi
• KILLIP sınıflaması
• Hastanın kardiyak arrest ile başvurusu
• ST segment deviasyonu
• Yükselmiş kardiyak enzimler

2.2.5. Tanı

2.2.5.1. Fizik Muayene

Akut koroner sendrom (AKS) için tanı koydurucu özel bir fizik muayene bulgusu bulunmamakla beraber göğüs ağrısı ile acil servislere başvuran hastalarda altta yatan diğer hastalıkların ayırıcı tanı sürecinde bulgular önem arz etmektedir. Akut koroner sendrom şüphesi ile değerlendirilen hastalarda dikkat edilmesi ve ayrıntılı değerlendirme gerektiren en önemli nokta hastanın başvuru anındaki vital bulgularıdır. Stabilitenin belirlenmesi açısından hastanın solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayenesi mutlaka yapılmalıdır. AKS sürecinde hastada otonomik fonksiyon artışı ve sempatik deşarja bağlı olarak soluk/terli cilt, anksiyöz patern, taşikardi, ritm anomalileri görülebilir. Yapılan fizik muayenede sol ventrikül yetmezliği bulgularının varlığı (S3 gallop ritmi, ral vb.) kötü prognoz için göstergedir.

Fizik muayene aşamasında yapılması gereken en önemli basamak hastanın genel durumunun değerlendirilip var olan vital bozukluklarına karşı hastayı bir an önce güvenlik çemberine almaktır. Kurtarıcı tedavilerin başlanması geciktirilmemelidir.

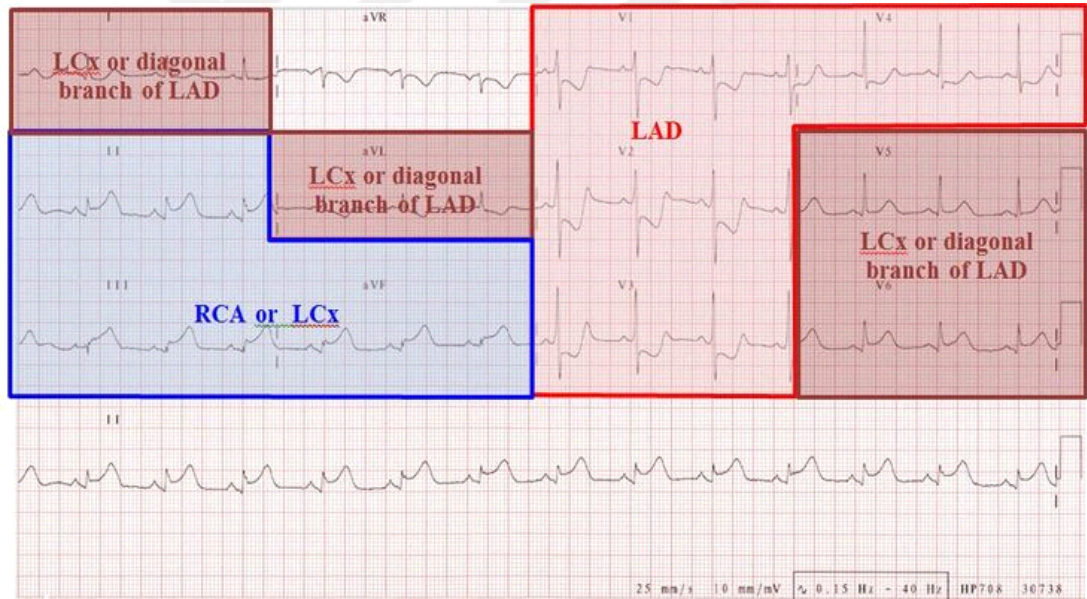
2.2.5.2. Elektrokardiyografi (EKG)

AKS şüphesi ile başvuran hastada güvenlik çemberi şartlarını sağladıktan sonra yapılması gereken ilk değerlendirme 12 derivasyonlu EKG çekmektir. Kardiyak değerlendirme için ST segment değişikliğinin var olup olmadığının tespitinde EKG önem arz eder. AHA/ACC kılavuzlarında göre göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda EKG'nin ilk 10 dakika içinde değerlendirilmesi gerekliliği vurgulanmıştır (1).

Acil servislere göğüs ağrısı yakınması ile başvurup AKS tanısı alan hastaların %20 kadarında başvuru anındaki EKG bulguları normal olarak tespit edilmiştir (39). EKG bulgularının varyant bulguları içerebileceği düşünüldüğünde değerlendirme aşamasında ideal olanın hastanın asemptomatik döneminde çekilmiş bir EKG'si ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir. Daha önce koroner arter hastalığı nedeni hadise geçirmiş hastalarda da yeni oluşan durumun tespiti açısından önceki EKG ile karşılaştırma önemlidir.

EKG değerlendirmede AKS açısından temel olarak dikkat edilen ve sınıflamada göz önünde bulundurulan ST segmentidir. ST segmentinde akut dönemde oluşan yükseklikler, T dalgasında meydana gelen hiperakut sivrileşmeler ve var olan resiprokal değişiklikler STEMI tanısı koymada belirleyicidir. T dalgası değişiklikleri de NSTEMI açısından anlamlı öneme sahiptir. Birbirine komşu iki derivasyonda yeni gelişen horizontal veya downslopping tarzda 0,5 mm'den fazla ST segment depresyonu ve/veya 1 mm'den fazla T dalga inversiyonu NSTEMI açısından anlamlıdır (40).

Yaygın anterior MI'da V1-V6, anterior duvarı etkileyen MI'da V1-V2, anteroseptal MI'da V1-V4, lateral MI'da DI-aVL-V5-V6, yüksek lateral MI'da DI-aVL, inferior MI'da DII-DIII-aVF derivasyonlarında ST segment ve T dalga değişikliği görülür (şekil 2).



şekil 2: EKG derivasyonlarının bölgesel dağılımı (41)

LCx: sol koroner circumflex arter; LAD: sol koroner inen arter; RCA: sağ koroner arter

Tüm bunların yanında acil servise göğüs ağrısı ile başvurup EKG bulguları tamamen normal olan ve taburcu edilen hastaların %5'inde AKS tespit edilmiştir (42).

Göğüs ağrısı ile başvurup EKG’de ST segment elevasyonu tespit edilen ve nitrogliserin ile şikayetleri ve EKG bulguları düzelen hastalarda Prinzmetal Anjina düşünülmelidir.

2.2.5.3. Laboratuvar Bulguları

Kardiyak hasarı belirlemek amaçlı bazı biyokimyasal belirteçlerden yararlanılabilir. Bunlarda en yaygın olarak kullanılan ve geleneksel hale gelmiş olan kardiyak Troponin-T (cTnT) ve kardiyak Troponin-I (cTnI)’dır. Miyoglobinin artık sınıflamada ve klinikte yeri yoktur. Kreatinin kinaz (CK) ve izoenzimi olan MB takip için hala kullanılsa da troponin belirteçlerinden daha sensitif ve spesifik değildir. Son yıllarda daha düşük sınır değerlere sahip ve kardiyak kas hasarını erken tespiti yönelik high-sensitif troponin I (hsTn-I) kitlerinin kullanımı ön plana çıkmıştır. Bu kitlerin AKS’yi erken tanımda ve mortalite oranları üzerine etkisini araştıran çalışmalar halen devam etmektedir. Son olarak 2018 yılında yayımlanan Orsini ve ark. (43) tarafından yapılan bir çalışmada düşük sınır değerlere sahip olmasına rağmen 1 yıllık mortalite üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı ve kullanımının sorgulanabilir durumda olduğu bildirilmiştir.

Troponin değerlerinde tespit edilen yükseklik koroner arterde meydana gelen plak rüptürü sonrası ortaya çıkan trombüsün ilgili bölgede kan akımını etkileyip miyokard beslenmesini etkileyişini göstermektedir. Göğüs ağrısı ile beraber EKG’de ST segment değişikliği ve/veya kardiyak troponinlerde yükselme görülmesi AMI’nın tanısını oluşturur (44). Troponin için göğüs ağrısını takip eden ilk 24 saatte troponin değerlerinin 99. persentil üzerinde tespit edilmesi anlamlıdır. CK-MB için de en az iki ölçümde referans değer 99. persentil üzerinde tespit edilen değerler tanı koydurucudur (45). Semptomların başlamasını takiben CK-MB piki 10-18. saatlerde ,cTnI piki ise nekrozun başlamasını takiben 3-12. saatlerde görülmektedir. Oluşan cTnI yüksekliği 10-14. günlere kadar sebat edebilir (45).

Bahsedilen klasik biyokimyasal belirteçlerin yanında araştırma aşamasında olan ve klinik kullanıma henüz dahil edilmemiş C-reaktif protein (CRP), brain-natriüretik peptid (BNP), miyeloperoksidaz, fosfolipaz A2, Pentraxin 3 (PTX-3),

nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) gibi biyokimyasal belirteçler de AKS patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi açısından umut vericidir (46).

2.2.5.4. Ekokardiyografi (EKO)

Ekokardiyografi non-invaziv, kolay ve yatak başı uygulanabilir olması açısından AKS tanısında önemli bir yere sahiptir. Ancak kullanıcı bağımlı olması dezavantaj haline dönüşebilmektedir. Deneyimli bir kullanıcı tarafından yapılan ekokardiyografi, iskemi sonucu oluşan sol ventrikül duvarındaki hareket bozukluklarını tespit edebilir. Ayrıca aort darlığı, aort diseksiyonu ve pulmoner emboli gibi diğer tanıların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (47). Bu bilgiler ışığında, acil servis hekimlerinin EKO kullanabilecek yeterlilikte olması ve EKO kullanımının yaygınlaştırılması kritik hastaların yönetimini kolaylaştıracaktır.

2.2.5.5. Egzersiz Testi

Düşük risk grubunda yer alan ve tekrarlayan biyokimyasal belirteç ölçümlerinde anlamlı sonuç elde edilemeyen hastalarda ileri araştırma amaçlı kullanılan bir testtir. İskemik semptom varlığında uygulanması kontrendikedir. Bu açıdan bakıldığında acil hasta grubunda kullanımı bulunmamaktadır. Düşük eforda semptomatik iskemi olsun ya da olmasın ST segmentinde 1 mm'den fazla depresyon varlığı tanısal kabul edilmektedir.

2.2.5.6. MiyokardPerfüzyon Sintigrafisi (MPS)

Miyokardperfüzyon sintigrafisi (MPS), stabil hastalarda iskemiye objektif olarak değerlendirmek amaçlı başvurulabilecek nükleer bir tetkiktir. Yapılan bir çalışmada AKS tanısı alan hastalardan USAP alt grubuna dahil olanların %58'inde, STEMI ve NSTEMI alt grubuna dahil olanların ise tümünde perfüzyon defekti saptanmıştır (48).

2.2.5.7. Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arteriografi

Stabil olmayan vakalarda kullanım yeri olmamakla beraber bilgisayarlı tomografi ile koroner arteriografi tanısal doğruluğu artırmaktadır. Ayrıca

pulmoneremboli, aort diseksiyonu gibi hayati öneme sahip diğer tanıların ayırıcı tanısında fayda sağlamaktadır. Bilgisayarlı tomografi ile koroner arteriografinin sakıncalı noktaları AKS olabilecek hastalarda PKG süresini BT çekimi için zaman harcayarak uzatması, maruz kalınan radyasyonun fazlalığı ve opak madde kullanımı olarak sayılabilir (49). Düşük riskli hasta grubunda bilgisayarlı tomografi ile koroner arteriografinin faydalı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Düşük riskli hasta grubunda MPS ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, bilgisayarlı tomografi ile koroner arteriografinin en az MPS kadar faydalı olduğu gösterilmiştir (50). Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada da düşük ve orta risk grubundaki hastalarda KAH'yi tespit etmek için BT anjiyonun kullanılabileceği vurgulanmıştır (51).

2.2.5.8. Koroner Anjiyografi – Perkütan Koroner Girişim (PKG)

Koroner arter hastalığının tespiti için invazif bir yöntem olan koroner anjiyografi (PKG) halen altın standart olma özelliğini sürdürmektedir. Klinik bulgular ve miyokard iskemisinin gösterilmesi önemli olmakla birlikte; koroner kesit alanında %70 veya üzeri darlık olan veya 4 mm² altında lümen alanına sahip olan damarlarda revaskülarizasyon ihtiyacı vardır (52). Koroner anjiyografi halen obstrüktif koroner aterosklerozun ve diğer daha az sıklıkla görülen anjina nedenleri arasında sayılabilecek olan koroner arter spazmı, koroner anomalileri, Kawasaki hastalığı ve primer koroner arter diseksiyonu gibi tanımlar için en güvenilir ve kesin yöntemdir (53).

Koroner anjiyografide kazanılan deneyim ve kullanılan ekipmanın geliştirilmesi sayesinde komplikasyon oranları büyük oranda azalmıştır. Hastaların hospitalizasyon sürelerinde de belirgin azalma mevcuttur. Rutin diagnostik kateterizasyonda ortaya çıkabilecek komplikasyon oranı %1-2; ölüm ve inme oranları da %0,1-0,2 olarak bildirilmektedir (54). Bu verilere bakılarak PKG'nin tanısal değeri ve komplikasyon oranlarının azlığı göz önünde bulundurularak güvenli bir yöntem olduğu kabul edilebilir.

2.2.6. Tedavi

Düşük riskli hastalarda yeni gelişen efor anjinası, egzersiz ile hafif derecede artan ve nitrogliserinle çabuk düzelen göğüs ağrılı hastaların, yakın takip ile tedavileri

hastaneye yatırılmadan düzenlenebilir. Uzun süren ağrısı olan hastalarda AMI ayırımı hastanede tutularak yapılmalıdır.

Anti iskemik tedavi, hastanın istirahatının sağlanması ve nitrogliserin, kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörlerle ile üçlü antiiskemik tedavi protokolü başlanmalıdır. Dihidropiridin grubu kısa etkili kalsiyum kanal blokörlerinin kullanımından sakınılmalıdır.

Antitrombotik tedavi, trombosit kümelenmesini önleyen ilaçlar ve antikoagülanlar sebebe yönelik olarak kullanılmaktadır. Aspirin tedavisi mutlaka yapılarak trombosit aggregasyonu önlenmelidir. 160-325 mg başlangıç dozunu takiben günlük 80-160 mg ile idame sağlanmalıdır. Aspirin ölümcül ve ölümcül olmayan AKS riskini akut dönemde %71, 3 ay içinde %60 ve 2 yılda %52 azaltır (55).

Ticlodipin ve klopidoğrel, aspirinden farklı mekanizma ile trombosit aggregasyonunu engellemektedir. Aspirinsiz ilk 6 aylık dönemde AKS'den kaynaklanan ölüm riskini %46 azalttığı gösterilmiştir. Akut dönem etkilerine dair yeterli veri bulunmamaktadır.

Antitrombosit tedavi olarak glikoproteinIIb/IIIa inhibitörleri tedavi yaklaşımına önemli yenilik sağlamıştır. Abciximab, eptifibatide, lamifiban ve tirofiban sentetik olarak elde edilen glikoproteinIIb/IIIa inhibitörleridir.

Antikoagülan tedavi olarak heparinin AKS'deki yararı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bolus dozu takiben aPTT kontrolü ile infüzyon tedavisi verilir. İstenen düzey aPTT'nin normalin 2 katına çıkması ile elde edilir. FRISC, FRIC, ESSENCE çalışmaları ile düşük molekül ağırlıklı heparinin de en az standart heparin kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Direkt trombin inhibitörü olarak hirudinin etkisi son zamanlarda popüler araştırma konularındandır. Çünkü antikoagülanlar erken dönemde etkili olmasına rağmen uzun vadede etkileri azalmaktadır.

Anti-inflamatuvar ve antienfeksiyöz tedavi, aterosklerotik plaktaki inflamasyonu gidermeyi hedef almaktadır. Plaktaki inflamasyonu gidermek plağın stabilizasyonunu sağlamak açısından faydalı olabilir.

PKG ile uygulanan balon teknolojisindeki gelişmeler hem tedavi için faydalı olmuş hem de komplikasyon oranlarını %9,3'lerden %1,6'lara kadar düşmesini sağlamıştır. Koroner stentlerin AKS'de kullanımının kısa süreli sonuçlarına bakıldığında, stent implantasyonunun güvenilir, işlem komplikasyonu çok az ve iskemi açısından mükemmel sonuçlar verdiğini göstermektedir.

2.3. TROMBOSİTLER

Trombositler hemostazın sağlanmasında görevli hücrelerdir. Bu görevlerini dört adımda gerçekleştirirler. Damar endotel yüzeyinde bir hasar meydana geldiğinde, trombositler yüzeylerinde taşıdıkları glikoprotein reseptörleri ile endotel alt tabakasındaki kollajen, fibronektin, vonWillebrand faktör (vWF), trombospondin ve fibrinojene bağlanırlar. Böylece hasar bölgesinde trombosit adezyonu gerçekleşir. Trombosit reseptörlerinin ilgili ligandlarına bağlanması trombosit aktiflenmesine yol açar. Bu aktivasyon, hücre içi kalsiyumuna bağlı olarak hücre iskelet sisteminde oluşan değişikliğin sonucunda meydana gelir. Hücre dışından gelen uyarının içeriye aktarılmasıyla, trombosit alfa granülleri içeriklerini salgırlar. Salınan adenosin-di-fosfat (ADP), trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIb/IIIa yapısında değişikliğe neden olur. Fibrinojen, yapısal değişikliğe uğrayan glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri aracılığıyla iki veya daha fazla trombositte bağlanarak trombosit aggregasyonunun oluşmasını sağlar. Sonuçta hasar bölgesinde trombosit tıkaçı oluşur. Trombositlerin aktivasyonu yüzeylerindeki fosfolipidlerde değişikliğe neden olur. Bu fosfolipidler de bazı pıhtılaşma faktörlerinin aktiflenmelerini sağlayarak trombosit prokoagülan aktivitesini yerine getirir.

2.3.1. AKS Patofizyolojisinde Trombositlerin Rolü

AKS patogenezinin temelinde koroner arterde var olan aterom plağının rüptürü yatmaktadır. Rüptür sonrası ortaya çıkan lipidden zengin çekirdek kısma

trombositlerin tutanması ile trombüs formasyonu oluşması ve salgılanan vasoaktif maddeler sürecin ilerlemesine katkıda bulunur (56). Trombositlerin hacmi, dansitesi ve aktivitesi ile ilgili değişiklikler AKS sürecinin başlatılması ve yayılması ile yakından ilişkili olup trombosit aktivasyon ve agregasyonu bu süreçte oldukça önemli bir rol oynar (4). Artmış trombosit hacminin AKS'de aterosklerotik plağın protrombotik eğiliminin artmasına katkı sağladığı ve trombosit fonksiyonlarının inhibisyonunun AKS tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Trombosit fonksiyonlarını belirlemek için kullanılan en yaygın laboratuvar belirteci Mean Platelet Volume (MPV)'dür (57, 58).

2.3.2. MPV ve Trombosit Fonksiyonlarının Belirlenmesi

MPV, ortalama trombosit hacmini ifade eder. Granüllerindeki içerik oranının daha fazla olması nedeni ile yüksek hacimli trombositler sıradan trombositlere göre daha reaktiftir (59). Bunun sonucu olarak daha fazla protrombotik faktör üretir, kollajen ya da adenosin di fosfata daha fazla bağlanma eğilimi gösterir ve daha fazla adrenalin ya da tromboksan A₂ (TxA₂) salgılar (60). MPV trombositlerin fonksiyonel durumu ile korele olan basit ve güvenilir bir platelet ölçü indeksidir. Literatürdeki bazı kanıtlar MPV'nin tekrarlayan AKS'lerde hipertansiyon, dislipidemi, artmış fibrinojen ve beyaz küre sayısı gibi bilinen risk faktörlerinde bağımsız bir parametre olduğunu ortaya koymuştur ve aterotrombotik süreçlerde yüksek MPV düzeylerine rastlanmıştır (61).

Hematoloji laboratuvarlarında otomatik kan hücre sayım cihazları ile tam kan sayımının bir parçası olarak trombosit sayısı da elde edilmektedir. Farklı teknikler kullanarak trombositler sayılmakta ve ek olarak trombositlerin boyutu ile ilgili elde edilen parametreler de sağlanmaktadır. Bu parametrelerden en yaygın kullanılanı ortalama trombosit hacmidir (MPV). Trombosit hacminin, tam kan hacmine bölünmesi ile elde edilen 'plateletcrit' değerinin; toplam trombosit sayısına bölünmesi ile elde edilir. Pek çok otomatize kan hücre sayım cihazında trombosit sayımı farklı teknolojiler ile sağlandığından, normal MPV aralığı, kullanılan metoda göre değişkenlik göstermektedir. MPV, femtolitre (fL) birimi ile belirtilmektedir (62).

Trombosit boyutu ile megakaryosit boyutu ve plöidisi arasındaki ilişki bilinmektedir. Trombosit hacmi, megakaryositlerdentrombosit üretimi sırasında düzenlenmekte ve belirlenmektedir (63). Trombosit fonksiyon ve aktivasyon göstergeleri olan agregasyon, tromboksan A2 (TxA2) salınımı, prokoagülan aktivite veya adezyon molekül ekspresyonu gibi; MPV de trombosit aktivitesi ile korelasyon göstermektedir.

Ortalama trombosit hacminin referans değeri kullanılan cihaza göre değişmektedir. 7,5-11,5 fL (1 fL 1 mikrometre küpe denktir) aralığındaki bir trombosit hacmi, 2,65-2,9 mikrometre (μm) çapındaki bir küre hacmine eşittir. Dolaylı olarak elde edilen trombosit parametrelerinin kullanılan teknolojiye (impedans veya optik ışık saçılım sistemi) bağımlı olduğu bilinmektedir. Parametreler pek çok değişkenden (kullanılan teknoloji, hasta popülasyonu, numunenin saklandığı sıcaklık, kullanılan antikoagülan, numunenin analiz edilmeden önceki bekleme süresi) etkilendiğinden; her laboratuvar kendi referans aralığını belirlemelidir (64). Ayrıca cihaz kalibrasyonları belirli aralıklarla yapılmalıdır.

Bilinen kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine sahip kişiler ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda, diyabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik sendrom ve sigara içimi öyküsüne sahip hastalarda MPV'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (65-70). Ayrıca çeşitli çalışmalarda pre-diyabet ve obezite ile MPV düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur (71-73). Yaşam tarzı değişiklikleri, diyet, antihipertansif ve lipid düşürücü tedaviler de MPV'yi etkileyebilmektedir. Bazı çalışmalarda artmış MPV, koroner arter hastalığı olan bireylerde miyokard infarktüsünün tekrarı açısından ve ayrıca miyokard enfarktüsü sonrasında ölüm veya rekürren iskemik olaylar için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Verilerin Toplanması

Bu araştırma, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20/11/2018 tarih ve 2018/8-23 numaralı karar sayısı ile onaylanmıştır. Çalışmada 01/10/2017- 31/10/2018 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine göğüs ağrısı yakınması ile başvurup akut koroner sendrom ön tanısı almış hastalarla ilgili veriler retrospektif olarak toplanmıştır.

Veriler hastane başhekimliği onayından sonra hastane bilgi sistemi aracılığı ile elde edilmiştir. Acil servise göğüs ağrısı yakınması ile başvurup koroner yoğun bakım ünitesine AKS ön tanısı ile yatırılan hastalardan R07.3 ICD kodlu “GÖĞÜS AĞRISI, DİĞER”, R07.4 ICD kodlu “GÖĞÜS AĞRISI, TANIMLANMAMIŞ” VE I21 ICD kodlu “MİYOKARD İNFARKTÜSÜ” tanıli hastalar retrospektif olarak taranmıştır

3.1.2. Verilerin Sınıflandırılması

Verilere hastaların yaşı, cinsiyeti, risk faktörü olarak HT ve DM hastalığının var olup olmaması dahil edilmiştir. Tanı için kullanılan verilerde EKG verileri, PKG sonuçları, hemogram ve biyokimya çalışmalarında toplam platelet sayısı, MPV değeri, cTnI değerleri Microsoft Office Excel 2007 aracılığı ile kayıt altına alınmış ve gruplandırılmıştır.

3.2. YÖNTEM

Çalışmaya; Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine göğüs ağrısı yakınması ile başvuran ve koroner yoğun bakıma yatış sonrası PKG yapılan 18 yaş üstü hastaların verileri dahil edildi.

Daha önce bilinen bir hastalığı nedeni ile (serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, DVT vb.) anti platelet tedavi alan hastalar ve koagülasyon bozukluğu tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

PKG sonucu 3 ana koroner arterden herhangi birinde %70'ten fazla darlık tespit edilmesi AKS açısından anlamlı sınır olarak kabul edildi. AKS ön tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırılıp PKG yapılan hastaların sonuçlarında 3 ana koroner arterden herhangi birinde %70 ve üzeri darlık saptanan hastalar Grup-1, saptanmayanlar Grup-2 olarak sınıflandırıldı. Ana hedef AKS tanısı alan ve almayan hastalar arasında MPV'de anlamlı farklılık bulunup bulunmadığının araştırılmasıydı. Bunun yanında MPV'nin cTnI ve EKG bulguları ile tanısal açıdan anlamlı ilişkisinin var olup olmadığına bakıldı.

Göğüs ağrısı ile başvurup AKS tanısı alan hastaların risk faktörleri sınıflandırılırken HT ve DM hastalıklarına hastane bilgi yönetim sistemi üzerindeki kayıtlardan ulaşılmış ve hastalık durumu "VAR/YOK" şeklinde kayıt altına alınmıştır. Hastaların başvuru anında çekilen EKG bulguları hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden epikrizler taranarak, AKS ile uyumlu bulgu olup olmamasına göre "POS/NEG" olarak kayıt altına alındı.

Trombosit fonksiyonlarını değerlendirme açısından ortalama platelet hacmi (MPV) kaydedildi. Bu değer hastaların acil servise göğüs ağrısı ile başvurusu anında, çoğunlukla antekübital bölgeden alınan 3 cc venöz kan örneğinin mor EDTA'lı tüp içinde laboratuvara transferi ile sağlanan numularda çalışıldı. H3000 kan sayım cihazında fotometrik yöntem kullanılarak Medonic M-series Lyse kiti ile MPV değerinin ölçümü yapıldı. Referans değerleri MPV için 8-11 fL arasındaydı. Hastaların başvuru anında çoğunlukla antekübital bölgeden alınan 2-3 cc venöz kann örneğinin sitratlı biyokimya numune tüplerinde laboratuvara transferi sağlandı ve cTnI ölçümü yapıldı. Biyokimya tüplerindeki örnekler 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi ve bu serumda cTnI değeri bekletilmeden çalışıldı. Serum cTnI düzeyleri Dimension (Dade Behring Diagnostic, Amersfoort, The Netherlands)

analizöründe sandviç prensibine dayanan tek adım enzim immün ölçüm yöntemiyle ölçüldü. cTnI için referans değerleri 0,010-0,023 mg/dl arasındaydı.

3.2.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Staistical Package for Social Sciences for Windows 22.0” programı (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, numerik değişkenler ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Çalışma grubu olarak belirlenen iki grup arasındaki farklılıklar değerlendirildi ve bağımsız değişkenler arasındaki farklılık ve benzerliklerin saptanmasında Kolmogorov-Simironov, Mann-Whitney U ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. AKS olan hastalar için MPV ile cTnI değerlerinin karşılaştırılmasında, Spearman’sRho korelasyon analiz testi kullanıldı. AKS’nin tanısında MPV için anlamlı sınır değer, spesifite ve sensitivitesinin araştırılması için ROC analizi yapıldı. Tüm analizler için $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Kliniği’ne 01.01.2017-31.10.2018 tarihleri arasında göğüs ağrısı yakınması ile başvuran ve AKS ön tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan ve PKG yapılan 908 hastanın verileri tarandı. 172 hasta (%18,9) anti-platelet kullanımı, 55 hasta (%6,1) ise koagülasyon bozukluğu tanısı nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 681 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan 681 hastanın genel yaş ortalaması $63,4 \pm 12,9$ yıl (yaş aralığı: 23-95 yıl) idi. Cinsiyet dağılımına göre 416 (%61) hasta erkeklerden; 265 (%39) hasta kadınlardan oluşuyordu. Erkek cinsiyet yaş ortalaması $61 \text{ yıl} \pm 11,9$ (yaş aralığı: 23-91 yıl) iken; kadın cinsiyet yaş ortalaması $65 \pm 12,2$ yıl (yaş aralığı: 35-95 yıl) idi.

Tüm çalışmaya alınan hastalara yapılan PKG sonucuna göre AKS tanısı alanlar Grup-1; almayanlar Grup-2 olarak sınıflandırıldı (Tablo 9).

PKG sonuçlarına göre 681 hasta içinden AKS tanısı alan 589 hasta (%86) Grup-1 içine, AKS tanısı almayan 92 hasta (%14) Grup-2 içine dahil edilmiştir. (Tablo-9).

Tablo 9 : AKS tanısına göre hastaların dağılımı			
	Sayı	Yüzde	Toplam
Grup-1	n=589	% 86	n=681
Grup-2	n= 92	%14	

Grup-1 içinde 381(%64,6) erkek cinsiyet mevcut ve yaş ortalaması 61±11 yıl (yaş aralığı :31-91 yıl) iken; 208 (%35,4) kadın cinsiyet mevcut ve yaş ortalaması 65±11,6 yıl (yaş aralığı 37-95 yıl) idi. Grup-2 içinde 49 (%53,2) erkek cinsiyet mevcut ve yaş ortalaması 42±13 yıl (yaş aralığı:23-85 yıl) iken; 43 (%46,8) kadın cinsiyet mevcut yaş ortalaması 49±13,1 yıl (yaş aralığı:35-94 yıl) idi. Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre özelliklerinin dağılımı		
	Grup-1 (n=589)	Grup-2 (n=92)
Yaş, ortalama/yıl (yaş aralığı)	Erkek: 61±11 (31-91) Kadın: 65±11,6 (37-95)	Erkek: 42±13 (23-85) Kadın: 49±13,1 (35-94)
Cinsiyet, n (%)	Erkek: 381 (64,6) Kadın: 208 (35,4)	Erkek: 49 (53,2) Kadın: 43 (46,8)
cTnI, mg/dl	0,42	<0,01
MPV, fL	Ortalama±SD: 7,92±1,64 Min-Max: 4,5–13,4 Ortanca: 7,5	Ortalama±SD: 7,65 ±1,96 Min-Max: 4,3-13,8 Ortanca: 6,9
EKG, n (%)	Pos :507 (86) Neg :82 (14)	Pos :39 (42) Neg :53 (58)
HT, n (%)	Var: 245 (93,9) Yok: 344 (81,9)	Var: 16 (6,1) Yok: 76 (18,1)
DM, n (%)	Var: 293 (93,6) Yok: 296 (78,3)	Var: 20 (6,4) Yok: 72 (21,7)

SD: standart deviasyon, cTnI: kardiyak troponin I, MPV: ortalama trombosit hacmi
fL: femtolitre, EKG: elektrokardiyografi, HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus,
min: minimum, max: maximum, Pos:pozitif, Neg: negatif

Çalışmaya dahil edilen toplam 33 hastanın (%4,8) PKG sonrası ex olduğu tespit edildi. 27 hasta (%4,5) Grup-1 içinde; 11 hasta (%1,1) Grup-2 içinde idi. Grup-1 içinde exitus olan hastaların ortalama MPV değerini 7,8 fL, exitus olmayan hastaların MPV ortalama değerini ise 8,1 fL olarak tespit ettik. Grup-1 hastalarda mortalite açısından ortalama MPV değerlerinde anlamlı bir fark yoktu ($p=0,721$).

Dahil edilen hasta grubunun 261 (%38,3) tanesine risk faktörü olarak HT eşlik etmekteydi ve 245 (%93,9) tanesine AKS tanısı kondu (Tablo 11).

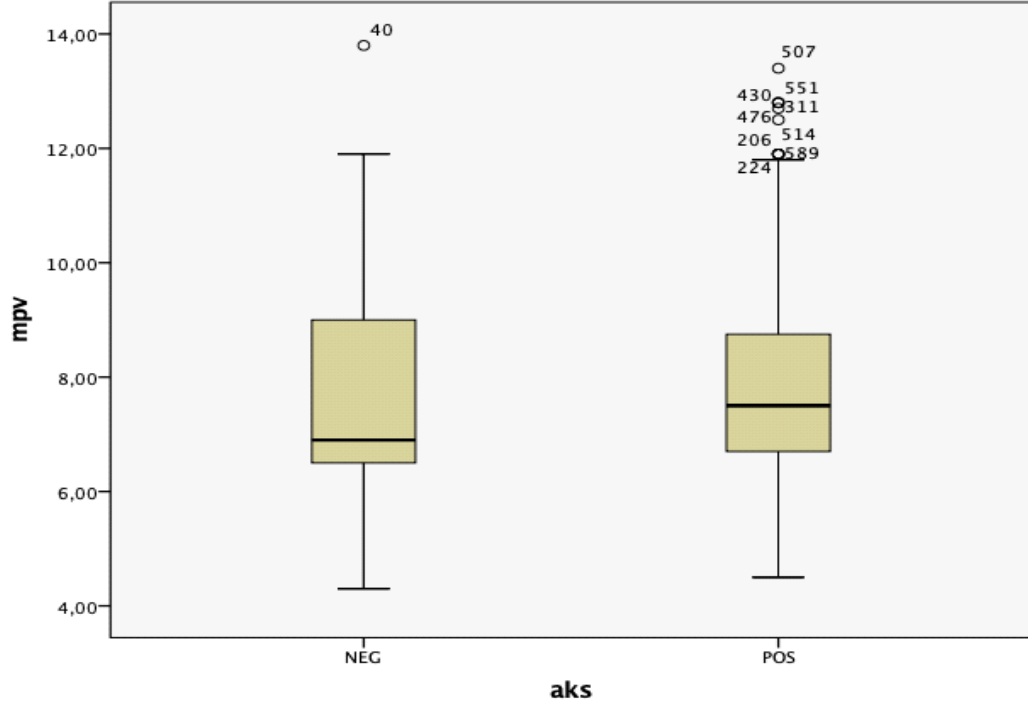
Tablo 11: Gruplara göre ek hastalık olarak HT dağılımı			
HT, n (%)	Grup-1	Grup-2	Toplam
	Var: 245 (93,9)	Var: 16 (6,1)	261 (38,3)
	Yok: 344 (81,9)	Yok: 76 (18,1)	419 (61,5)
Toplam	589 (86,5)	92 (13,5)	681 (100)

Çalışmaya dahil edilen 681 hasta içindeki DM varlığının dağılımına bakıldığında 313 hastada (%46) DM varlığı tespit edilmiştir. Bu hastaların 293 tanesine (%93,6) AKS tanısı konulmuştur (Tablo 12).

Tablo 12: Gruplara göre ek hastalık olarak DM dağılımı			
DM, n (%)			Toplam
	Grup-1	Grup-2	
	Var: 293 (93,6)	Var: 20 (6,4)	313 (46)
	Yok :296 (78,3)	Yok: 72 (21,7)	368 (54)
Toplam	589 (%86,5)	92 (%13,5)	681 (100)

İki grup arasında ortalama MPV değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0,05$). Grup 1'deki hastaların MPV ortalama değeri 7,92

fL $\pm$ 1,64 iken, Grup 2'deki hastaların ortalama MPV değeri 7,65 fL $\pm$ 1,96 olarak tespit edildi (Tablo 10, Şekil 3).

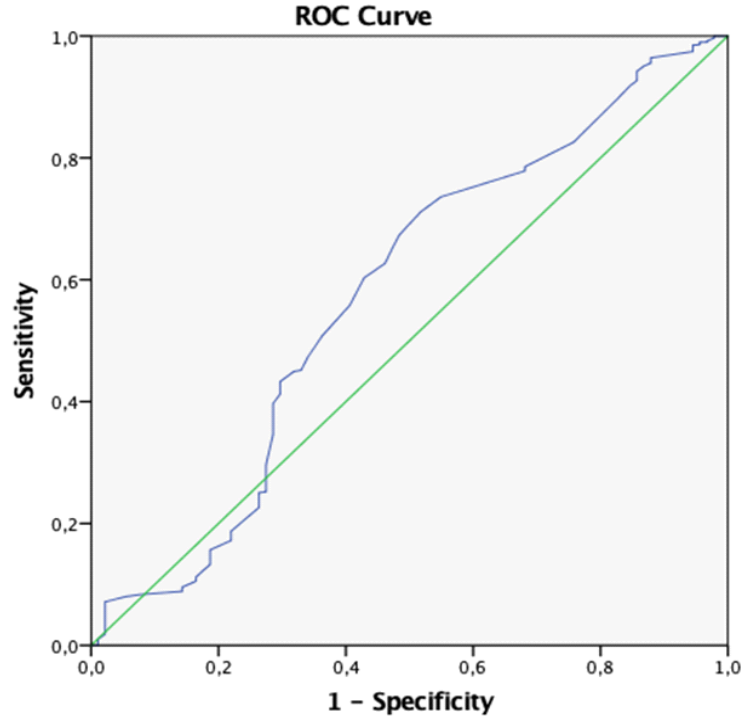


Şekil 3: AKS Tanısına Göre Hastalarda MPV Dağılımı

MPV parametresinin AKS tanısı koymadaki performansını belirlemek amacı ile yapılan ROC analizinde anlamlı sonuç elde edildi ($p=0,019$) (Şekil 4). MPV'nin sınır değeri 7,40 fL alındığında MPV'nin %50 sensitivite ve %65 spesifiteye sahip olduğu görüldü (Tablo 13).

Tablo 13: MPV için ROC analizi sonuçları						
MPV	EAA (%)	p değeri	Sınır değeri	Sensitivite	Spesifite	Youden indeksi
	0,576	0,019	7,4	50 %	65 %	0,15

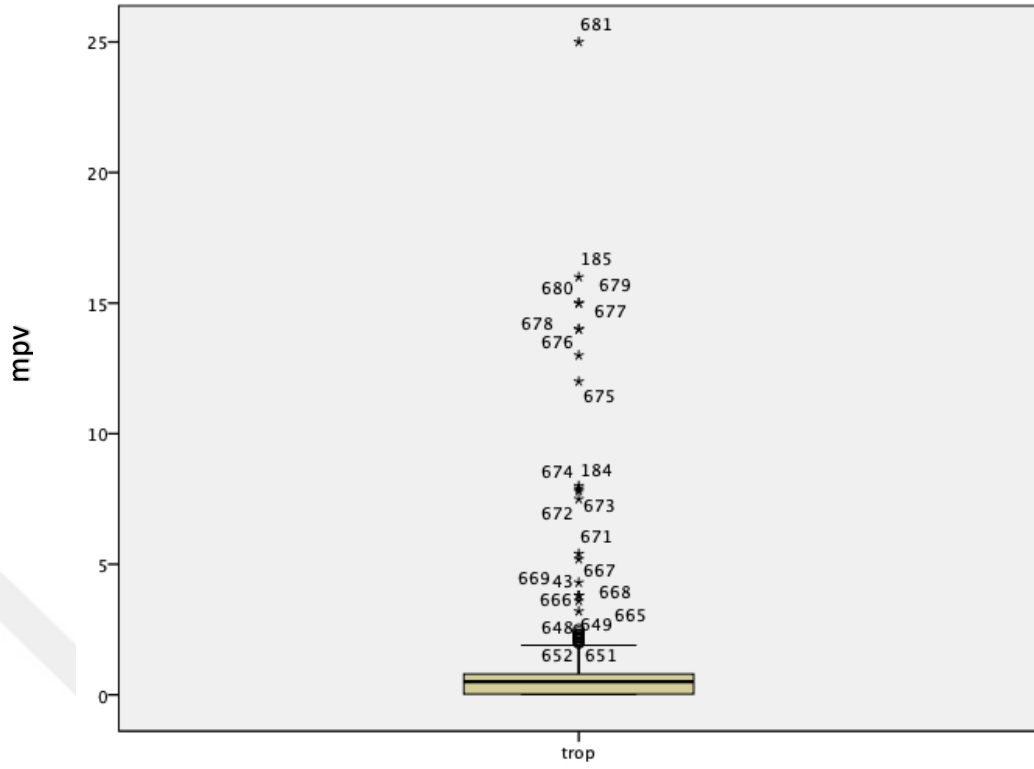
EAA: Eğri altında kalan alan



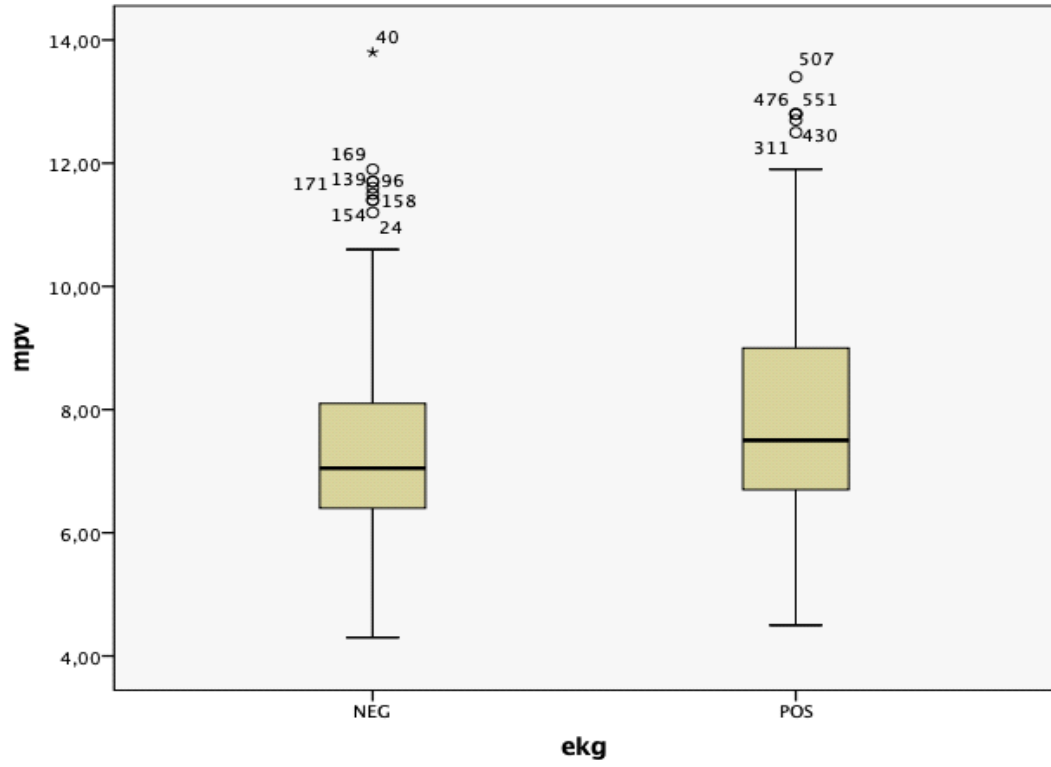
Şekil 4: Akut Koroner Sendrom Tanısı Koymada MPV'nin Tanısal Değerini Gösteren ROC Grafisi

Grup-1 hastalarda cTnI ile MPV arasındaki korelasyon araştırıldı. MPV ile cTnI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($r < 0,2$; $p = 0,417$). cTnI değeri yüksek olan hastaların MPV değer ortalaması 8 fL iken, cTnI değeri yüksek olmayan hastaların MPV değer ortalaması 7,8 fL olarak bulunmuştur (Şekil 5).

Grup-1 hastalarda EKG ile MPV arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; EKG bulgusu olan ve olmayan hastaların MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu görülmüştür ($p < 0,01$). EKG bulgusu olan hastaların MPV ortalaması 8 fL iken; EKG bulgusu olmayan hastaların MPV değer ortalaması 7,41 fL idi (Şekil 6).



Şekil 5 : MPV değerlerine göre cTnI dağılımı



Şekil 6: EKG Bulgusuna Göre MPV Dağılımı

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz yıllar içinde gelişen kronik inflamatuvar bir arteriyel hastalıktır. Bu süreçte bozulmuş immün mekanizmalar ve bozulmuş lipid metabolizması rol oynamaktadır (56). Endotelyal hücrelerde aktivasyon ve damarların intima tabakasına sürekli lökosit ve platelet göçü gerçekleşmektedir. Birçok AKS vakasının altında yatan mekanizmaya bakıldığında var olan aterosklerotik plakların rüptürü ya da erozyonu sonrası gelişen, koroner arter akımını tıkayan trombüslerin varlığı görülür. Aterogenez dinamik bir süreçtir ve seyir aşamaları literatürde tanımlanmıştır. Öncelikle ksantom denilen yağlı çizgiler oluşur. Bu yağlı çizgiler üzerinde gelişen inflamasyon sonrası koroner arteriyel plaklar meydana gelir. Gelişim aşamalarına bakıldığında AKS tipik bir steril inflamasyon süreci olarak değerlendirilebilir (15). Gelişen inflamasyon sürecinde hiperglisemi, inflamatuvar sitokinlerde ve platelet aktivasyonunda artış gibi sonuçlar meydana gelir. AKS’de inflamasyon sonrası vasküler hasarlanmanın tamiri sürecinde plateletler anahtar role sahiptir. Nording ve ark. (74) yaptığı çalışmada ateroskleroz sürecinde plateletlerin endotelyal disfonksiyona önemli katkı sağladığı gösterilmiştir.

Plateletler ateroskleroz patogenezinde ve koroner arterlerde oluşan plak rüptürü sonrası plak etrafında oluşan trombüs formasyonu sürecinde önemli role sahiptir. Büyük plateletlerin bu süreçte metabolik ve enzimatik olarak daha aktif olarak sürece katıldığı düşünülmektedir (75). Kazanılmış ya da genetiksel olarak büyük platelet hacmine sahip kişilerde akut trombotik olayların sıklığının arttığı bildirilmiştir.

Plateletlerin AKS patogenezinde oynadığı rolü aydınlatmak için platelet fonksiyonları ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu parametrelerden olan MPV, ortalama platelet hacmini gösteren ve platelet fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan ölçümü kolay bir parametre olarak öne çıkmaktadır. Tüm bunlar göz önüne alındığında artmış MPV düzeylerinin

kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği görüşü hakim olmuştur (5).

George Slavka ve ark. (76) tarafından yapılan bir çalışmada 206,554 hastanın verileri değerlendirilmiş ve MPV'nin vasküler kaynaklı hastalıklarda mortalite için prediktif bir gösterge olarak kullanılabileceği görüşü öne sürülmüştür. Yapılan analizlerde özellikle iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler olaylar ile MPV yüksekliği arasında anlamlı ilişki varlığı tespit edilmiştir. MPV'nin iskemik kalp hastalığı için prediktif değeri ve mortalite ile ilişkisinin serebrovasküler hastalık grubuna göre daha güçlü olduğu belirlenmiştir. Martin ve ark. (38) yaptığı bir çalışmada artmış MPV düzeylerinin geçirilmiş AKS sonrası rekürrens ve artmış mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bununla beraber bazı çalışmalar artmış MPV ile koroner arter hastalığı olan hastaların mortalitesi arasında anlamlı ilişki olmadığını öne sürmüştür. AKS hastalarında invaziv koroner girişim sonrası mortalite göstergesi olarak MPV'yi değerlendiren bir çalışmada ise birinci yıl ve üçüncü yıl mortalite oranları ile MPV arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (77). Lopez-Cuenca ve ark. (78) yaptığı bir çalışmada AKS değerlendirmesinde ve AKS sonrası 6 aylık mortaliteyi belirlemede bağımsız risk faktörü olarak MPV'nin zayıf bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Hsien-Li Huang ve ark. (79) AKS hastalarında MPV ve IPF (immatür platelet fraksiyonu) parametrelerini araştırmış ve AKS hastalarındaki mortalite oranları ile MPV ortalama değerleri arasında korelasyon bulunmadığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda akut koroner sendromu olan ve mortalite gelişen hastaların ortalama MPV değeri ile akut koroner sendromu olup mortalite gelişmeyen hastaların MPV ortalama değeri arasında anlamlı bir yükseklik veya düşüklük yoktu.

AKS için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içiciliği ve obezite başta gelen ve günümüzde kabul görmüş risk faktörleridir. Bu risk faktörleri, erken tanı koyma ve tedaviyi yönlendirmenin yanında AKS hastalarında prognozu belirleme açısından da öneme sahiptir (80). Çalışmamızda, AKS hastalarında, MPV'nin tanıdaki değerliliğini belirlemenin yanında risk faktörlerini tespit etmeye yönelik DM ve HT varlığı değerlendirilmiştir.

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için en önemli bir risk faktörlerinden birisidir. Tüm aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (81). Ülkemizde HT çok yaygın bir risk faktörüdür; 5 milyon erkekte ve 7 milyon kadında bulunduğu tahmin edilmektedir. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (82). Çalışmamızda AKS tanısı almış hastaların %93,9'una HT risk faktörünün eşlik ettiği tespit edildi.

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Tüm dünyada erkeklerde ve kadınlarda AKS riskini sırası ile iki ile dört kat artırır (83). Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları metabolik süreçleri etkileyerek endotelyal disfonksiyon oluşması ile ilişkilidir. Ortaya çıkan endotelyal disfonksiyon hastalarda aterotromboz eğilimini artırmaktadır (84). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta popülasyonu içinde DM tanısı olanların %93,6'sına AKS tanısı konulmuştur.

Göğüs ağrısı, erişkin acil servislere en sık başvuru sebeplerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 5 milyon kişinin göğüs ağrısı nedeni ile acil servis başvurusu mevcuttur. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda kardiyak kökenli patolojiler sıklıkla görülmektedir. Bunlar içinde en sık görüleni AKS'dir. AKS tanısı alan hastaları irdeleyen Özen ve ark. (85) tarafından yapılan bir çalışmada acil servise başvuru şikayetlerinin %72,6'sının göğüs ağrısı nedeni ile olduğu görülmüştür. AKS'li hastaların erken tanınması ve acil tedaviye başlanması hayati önem arz eder. Mevcut literatürde cTnI dışında AKS tanısı koymada yararlılığı kanıtlanmış bir biyobelirteç yoktur. Günümüz şartlarında bile AKS hastalarının yaklaşık %15'inin tanısının atlandığı bilgisi literatürde mevcuttur. Temelinde aterotromboz yatan bu süreç için platelet fonksiyonlarını yakından inceleyip klinik kullanıma kazandırmak

tanı koyma oranlarını artırabilir. Trombüs gelişim sürecinde aktif role sahip ve ölçümü kolay olan platelet parametreleri bu noktada öne çıkmaktadır. AKS sürecinde plak rüptürü sonrası platelet patofizyolojisinin iyi anlaşılması gerekmele beraber daha önceki literatür ile gösterilmiş AKS’de MPV artışının altında yatan mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı görüşler platelet kümelenmesinin kandaki trombopoetin düzeyini artırarak, megakaryositproliferasyonunu tetiklediğini ve kemik iliğinden tam olarak olgunlaşmamış daha büyük plateletlerin salınımının gerçekleştiğini savunmaktadır (86-89). Senaran ve ark. (90) yaptığı bir çalışmada AKS hastalarında artmış MPV düzeyleri ile beraber trombopoetin düzeylerinde de uyumlu artış tespit edilmiştir. Leader ve ark. (26) yaptığı bir meta-analiz değerlendirmesinde platelet volüm parametrelerinin klinik kullanılabilirliği sorgulanmış ve AKS hastalarında yapılan çalışmalar derlenmiştir. Bu derlemede, yapılan birçok çalışma ile göğüs ağrısı hastalarında MPV artışının kardiyak ilişkili tanıları desteklemekle beraber AKS grubu hastaları işaret ettiği vurgulanmıştır. AKS patogenezinde gerçekleşen, endotelial tabakadaki plateletekileşimi, o bölgeye daha yoğun platelet göçünü tetiklemekte ve platelet yaşam döngüsündeki değişiklikler sonucu kısa ömürlü ve daha büyük hacimli plateletler dolaşımda hakim olmaktadır (91). Buradan hareketle MPV’nin, plateletlerin fonksiyonlarını ölçmede kullanılan, kolay ölçülebilir bir parametre olarak AKS tanısı koymak için kullanılabilirliği gündeme taşınmıştır. Chu ve ark. (92) yaptığı bir çalışmada göğüs ağrısının değerlendirilmesinde artmış MPV düzeylerinin tanısal parametre olarak kullanılabilirliği araştırılmış ve yüksek düzeyler AKS tanısı için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir.

Yılmaz ve ark. (6) yaptığı bir çalışmada artmış MPV düzeyleri hem AKS hem de diğer trombotik süreçler için bağımsız bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür. Benzer bir amaçla yaptıkları prospektif bir çalışmada Pal ve ark. (91) sağlıklı bireyler ile AKS tanısı almış hastalar arasında MPV değerlerini karşılaştırmıştır. AKS tanısı almış kişilerde ortalama MPV değeri $11,44 \pm 1,23$ fL olarak bulunmuş; sağlıklı bireylerdeki MPV ortalama değeri ise $9,91 \pm 1,27$ fL olarak bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu anlaşılmıştır. J. Kaminska ve ark. (15) yaptığı prospektif bir çalışmada ise 93 AKS hastası ile sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol grubu MPV anlamlılığı açısından karşılaştırılmıştır. AKS’li hastaların ortalama MPV

değeri 11 fL (min-max: 10,1-11,3); kontrol grubunda ise ortalama MPV değeri 9,4 fL (min-max: 9,2-9,8) olarak bulunmuştur. Sonuç olarak tüm AKS hastalarında MPV düzeylerinde anlamlı artış gösterilmiştir. Adam ve ark. (14) yaptığı prospektif bir çalışmada AKS hastalarında hematolojik parametrelerin anlamlılığı araştırılmış ve AKS grubunda MPV ortalaması $11,1 \pm 1,37$ fL; kontrol grubunda ise MPV ortalaması $10,7 \pm 0,65$ fL olarak bulunmuştur ve MPV değerleri AKS grubunda anlamlı olarak farklılık göstermiştir.

Bu çalışmaların aksine Berny-Lang ve ark. (23) acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda MPV ve IPF (immatürplatelet fraksiyonu), kardiyak göğüs ağrılarını tespit etmede yardımcı parametre olarak kullanılabilirliğini araştıran bir çalışması mevcuttur. 280 hastada yapılan analizde, MPV değerlerinde ve olgunlaşmamış platelet sayılarında, kardiyak olan ve kardiyak olmayan göğüs ağrılı hastalarda anlamlı fark bulunamamıştır ve sonuç olarak da bu parametrelerin AKS tanısında yardımcı olmayacağı çıkarımı yapılmıştır. Ayrıca başka bir çalışmada düşük MPV düzeylerinin artmış koroner olay riski ile bağlantılı olduğunu öne süren MACE (majör kardiyak olumsuz olay skalası) ile kombine yapılmış bir çalışma mevcuttur. Hideki Wada ve ark. (16) tarafından yapılan ve 14 yıllık bir süreci kapsayan bu çalışmada 2872 stabil KAH tanılı hastanın verilerini gözlemlemiş ve ortalama MPV düzeyini 10,4 (min-max: 9,8-11) fL olarak bulmuşlardır. Düşük MPV düzeylerinin MACE (majör kardiyak olumsuz olay skalası) ile güçlü bir ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir. MPV düzeylerinin KAH grubunda tanısız ve bağımsız risk faktörü olarak kullanılabilmesi için ateroskleroz sürecindeki plak rüptürü ya da endotelial disfonksiyon sürecinin aktive olması gerekmektedir. Çalışmada elde ettikleri düşük MPV düzeylerini, AKS'de olanın aksine, ateroskleroz sürecindeki platelet aktivasyonu ve endotelial disfonksiyon kaskadının aktive olmamasıyla açıklamışlardır (16). Stabil KAH tanılı hastalarda PKG zamanını belirleme ve risk sınıflamasında düşük MPV düzeylerinin gösterge olarak kullanılabileceği tezini öne sürmüşlerdir. Karşıt olarak Nechita AC ve ark. (93) yaptığı retrospektif bir çalışmada da USAP ve stabil KAH olan hastalar karşılaştırılmıştır. USAP hastalarında MPV değerlerinde anlamlı yükseklik tespit edilmiş ve ortalama değer 9,34 fL olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada stabil KAH tanısı almış hastaların ortalama MPV değeri ise 8,72 fL olarak bulunmuştur.

Leader ve ark. (26) tarafından yayımlanan meta-analizde MPV klinik kullanımının kısıtlılığının en büyük nedeni yapılan çalışmalar sonucunda belirli bir sınır değeri belirlenememesi olarak gösterilmiştir. Mevcut literatürde MPV'nin AKS tanısı koymada kullanılacak sınır değerini belirlemek, sensitivite ve spesifite araştırmak için yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Klover ve ark. (94) 39,531 kişi üzerinde yaptıkları kesitsel bir çalışmada normal popülasyon içindeki MPV değerinin tanısız olarak anlamlı olabilmesi için belirlenen sınır değeri 7,40 fL olarak belirtilmiş ve bunun üzerindeki değerlerin koroner arter hastalığı için risk faktörü göstergesi olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Adam ve ark. (95) yaptığı çalışmada MPV ortalama değeri için 11,25 fL sınır değeri olarak belirlenmiş ve bu MPV değerleri için sensitivite %64,7 spesifite ise %63 olarak belirlenmiştir. Aterotrombozun patogenezi yatan temel mekanizma olmasına dayanarak yapılan başka bir çalışmada optik koherens bilgisayarlı tomografi ile (OCT) ile plak stabilizasyonu değerlendirilip bu hasta grubunda MPV değişikliklerine bakılmıştır. Jun Wang ve ark. (96) yaptığı bu çalışmada 94 NSTEMI hastası değerlendirilmiş ve 17 hastada OCT ile plak rüptürü tespit edilmiştir. Plak rüptürü gelişen hasta grubunda MPV'nin tanı koyma performansı değerlendirilmiş ve sınır değeri 10,5 fL olarak alındığında %88,2 sensitivite, %62,3 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür. Artmış MPV değerlerinin plak rüptürünü tahmin etmede bağımsız bir prediktör olarak değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır. Lippi ve ark. (21) yaptığı bir çalışmada artmış MPV değerlerinin AKS için önemini araştırmıştır. AKS hastalarında MPV düzeylerinde anlamlı artış olduğu sonucunu elde etmişlerdir. Ayrıca MPV için 9 fL değerini sınır değeri kabul ederek yaptıkları analizde, MPV'nin negatif prediktif değerini %83, pozitif prediktif değerini de %43 olarak tespit etmişlerdir (21).

Tek merkezli ve retrospektif olarak yapılmış başka bir çalışmada da 104 hastanın 63 tanesine AKS tanısı konulmuştur. AKS hastalarında ortalama MPV değerleri AKS olmayan hastalara göre daha yüksek izlenmiştir (10,7 fL ve 10 fL). Ayrıca MPV için tanı koyma performansı belirlemeye yönelik sınır değeri araştırması yapılmış ve 10,55 fL sınır değerinde MPV'nin %54,2 sensitivitesi; %82,6 spesifitesi olduğu belirlenmiştir (79). Çalışmamızdaki verilerden elde ettiğimiz sonuçlar

doğrultusunda AKS tanısı almış hasta grubunda anlamlı olarak artmış MPV düzeyleri bulundu. AKS tanısı almış hasta grubunda MPV ortalaması $7,92 \pm 1,64$ fL iken; AKS tanısı almamış hasta grubunda MPV ortalaması $7,65 \pm 1,96$ fL olarak tespit ettik. MPV değerindeki farklılık için sınır değeri 7,40 fL olarak alındığında AKS tanısı koymadaki MPV'nin sensitivite oranı %50, spesifite oranı %65 olarak belirlenmiştir.

AKS tanısı için kullanılan parametrelerde belirgin ilerlemeler kaydedilmiş olsa da kardiyak belirteçlerin kesinlik derecesi tanı koyma sürecinde hala yetersiz kalabilmektedir. Miyokard infarktüsü için yapılan evrensel tanımlamada anjiyografik yöntemlerle trombüs varlığının saptanması tanıda altın standart olarak gösterilmiştir (1). PKG'nin aynı zamanda miyokardiyal nekroza yol açan trombotik ya da non-trombotik süreçlerin ayırıcı tanısı da yapabilme yararı mevcuttur. Fakat bunlara rağmen PKG birçok yan etkiye sahip invaziv bir işlemdir. Nontrombotik AKS hastaları için PKG'nin herhangi bir yararı olmayacağı gibi kanama başta olmak üzere birçok yan etki potansiyeli bulunmaktadır. cTnI yaygın kullanımı olan ve miyokardın kasılabilir özellikteki kısmına spesifik bir kardiyak belirteçtir. AKS hastalarında kan düzeylerindeki değişimleri yüksek spesifiteye sahiptir. Diğer yandan cTnI düzeylerinin kanda tespit edilebilmesi için miyokardiyal hasarlanma gelişmesi gerekliliği bu belirtecin ancak AKS hadisesinin gelişiminden sonra tespitini mümkün kılmaktadır. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda erken tanı için cTnI'nın başka gereçlerle kombinasyonunun araştırılması gerekliliği buradan kaynaklanmaktadır.

Wang ve ark. (17) yaptıkları bir çalışmada AKS hastalarında MPV ile cTnI kombinasyonu ile tanı koyma etkinliğini araştırmışlardır. Toplam 1524 hastanın dahil edildiği AKS grubunda artmış MPV düzeyleri tespit etmişlerdir. Daha önceki literatür ile uyumlu olarak MPV'nin AKS hastalarında bağımsız bir erken tahmin aracı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir ve cTnI'nın MPV ile kombine edildiğinde tanısal etkinliğin belirgin şekilde arttığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalar cTnI sonuçlarına göre "cTnI pozitif" ve "cTnI negatif" olarak iki gruba ayrılmış ve bu hastaların MPV değerleri karşılaştırılmıştır. Pozitif grupta MPV ortalama değeri 9,92 fL (min- max: 7,5-13,4) olarak bulunurken; negatif grupta MPV ortalama değeri 9,57 fL (min- max: 5,7-13,9) olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak troponin pozitif olan göğüs ağrılı hastaların MPV değerlerinin negatif olanlara göre anlamlı yükseklik gösterdiği tespit edilmiştir(97). Hsien Li-Huang ve ark. (79) yaptığı yakın tarihli bir çalışmada ise MPV ve IPF (immatür platelet fraksiyonu) parametreleri ve cTnI ile korelasyonu incelenmiştir. 104 hastanın 63'üne AKS tanısı konulmuş ve hastaları değerlendirilirken cTnI ile artmış MPV'nin beraber kullanımının cTnI değerleri sınırın altında olan hastalarda tanı koymayı kolaylaştırdığı görülmüştür. Bu çalışmada MPV'nin cTnI ile kombine çalışılması durumlarında AKS'ye tanı koymada pozitif prediktif değer oranının %84,2'den %86,7'ye yükseldiği bildirilmiştir. 2013 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında kardiyak troponin ile MPV'yi karşılaştırılan 3 çalışma incelenmiştir. 3577 katılımcıyı içeren (566 hasta, 3011 kontrol grubu) bu derlemede MPV'nin göğüs ağrısı ile başvuran hastaların triyajını yapmada tek başına yetersiz olduğu kanaatine varılmıştır. Ancak yüksek duyarlılıklı troponin ile kombine edilirse tanıya fayda sağlayabileceği ve ileri çalışmalarla bunun ispatının gerektiği vurgulanmıştır (98). Çalışmamızda AKS grubu hastalarda yapılan analizler sonucunda cTnI ve MPV arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Yaptığımız literatür taramasında EKG ile MPV düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren tek bir çalışma bulabildik. Birincil amacı EKG ile MPV arasındaki ilişkiyi değerlendirmek olmayan bu çalışmada, STEMI tespit edilen DM hastalarının MPV düzeyleri değerlendirilmiş, sonuç olarak EKG bulgusu olan hastalarda MPV'nin ortalama değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. MPV'nin göğüs ağrılı hastalarda EKG çekimi ile erken dönemde tanı koyma ya da dışlamada yardımcı parametre olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (99). Bizim çalışmamızda EKG bulguları ile MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edildi. Bu bilgilerden hareketle acil servislere göğüs ağrısı ile gelen hastalara başvuru anında çekilen EKG ile MPV düzeyleri ortak değerlendirilip; erken tanı için MPV'nin, miyokard yıkım ürünü olan cTnI sonucu beklenmeksizin, yardımcı parametre olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusu gündeme gelebilir.

Göğüs ağrısı ya da eşî semptomlarla başvuran hastalarda AKS riskini belirlemek için risk skorlamaları kullanılmaktadır. Birçok çalışma MPV artışını AKS

için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirirken MPV parametresinin risk skorlaması için kullanılabilirliğini de gündeme taşımış olmaktadır. M.R. Dehghani ve ark. (19) AKS için hematolojik parametrelerin kullanılabilirliğini araştırdığı prospektif bir çalışmada AKS hastalarında MPV yüksekliğini göstermekle beraber göğüs ağrısı ile acil servislere ve polikliniklere başvuran hastalarda AKS olasılık oranını tespit etmek için kullanılan risk skorlamalarında kullanımının faydalı olacağını öne sürmüşlerdir. Bunun tam anlamda doğruluğunun saptanması için geniş çaplı prospektif çalışmaların gerekliliğinin aynı çalışmada vurgusu yapılmıştır. Literatürde klinik olarak kullanılabilen GRACE risk skorlaması ile MPV kombinasyonunu araştıran Z.-F. Wan ve ark. (25) tarafından yapılan prospektif bir çalışmaya 286 hasta dahil edilmiştir. Sonuç olarak, hem MPV hem de GRACE risk skorlamasının ayrı ayrı KAH riskini göstermede değerli olduğuna dikkat çekmişlerdir. Bu iki parametrenin skorlama için kombine edilmesinin daha keskin tahminler yapabilmeye yardımcı olabileceğini vurgulamışlardır. Abalı ve ark. (24) yaptığı bir çalışmada ise anjiyografik bulgulara göre hastaları skorlamaya el veren Gensini skorlama sistemi ve SYNTAX skorlama sistemi ile MPV korelasyonu araştırılmıştır. Literatüre benzer şekilde yüksek MPV değerlerinin yüksek skora sahip hastalarda varlığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda MPV, daha çok tanısal testlere yardımcı olabilecek bir parametre olarak araştırılmış olsa da bizim çalışmamızda elde edilen veriler MPV yüksekliğinin risk skorlamasına dahil edilmesinin yararlı olabileceği sonucunu çıkarmamıza neden olabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardır. Öncelikle bu çalışma tek merkezli, retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların DM ve HT dışındaki komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve mortalite gelişen hastaların mortalite sebepleri ayrıntılı olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca bu çalışmada koroner arter hastalığı alt tipleri ile MPV arasındaki ilişkinin araştırılamaması ve çalışmaya dahil edilen hastaların EKG değişikliklerinin ayrıntılı incelenememesi önemli bir kısıtlılıktır. Ek olarak MPV'yi etkileyebilecek birçok durum ve hastalık göz önüne alınarak dışlama kriteri oluşturulmasına rağmen, DM ve HT gibi MPV'yi etkilediği kesin olarak kanıtlanmamış diğer faktörler incelenememiştir. MPV'nin hem klinik olarak kullanıma girmesi hem de skorlama sistemlerine dahil olması için sayısal olarak daha

net sonuçlara sahip prospektif, kohort özellikte çalışmaların gerekliliği inkâr edilemez bir gerçektir.

6.SONUÇLAR

MPV kolay ölçülebilir bir tetkiktir. MPV'nin AKS tanısında klinik kullanıma kazandırılması göğüs ağrısı ile acil servislere başvuran hastalarda tanı koymayı kolaylaştıracaktır. Literatürde, AKS hastalarında MPV düzeylerindeki değişiklikler ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Fakat bu çalışmaların çoğunda MPV düzeyleri için bir sınır değeri belirlenememiş olması bu parametrenin klinik kullanımını kısıtlamaktadır.

Bu çalışmada AKS hastalarında AKS olmayan hastalara göre MPV ortalama değerlerinde artış olduğunu tespit edilmiştir. MPV'nin klinik kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerden olan sınır değeri belirlemeye yönelik 7,40 fL'yi sınır değeri olarak belirlenmiş olup; yaptığımız analizler sonucunda 7,40 fL sınır değeri ile MPV'nin %50 sensitivite ve %65 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür. Ek olarak kısa dönem mortalite açısından MPV ortalama değerlerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır.

AKS hastalarında görülen komorbid hastalıkları değerlendirmek açısından HT ve DM risk faktörlerine bakıldığında HT tanısı olan hastaların %93,9'una AKS tanısı konulduğunu ve DM tanısı olan hastaların %93,6'sına AKS tanısı konulduğu görüldü.

Günümüzde geçerliliği ve özgüllüğü kanıtlanmış kardiyak enzimlerden cTnI ile MPV arasında anlamlı ilişki olup olmadığını araştırıldı. İki parametre arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı sonuç tespit edilmemiştir.

AKS'li hastalarda EKG'de var olan değişikliklere göre MPV ortalama düzeylerini değerlendirdiğimizde ise EKG'de iskemi bulgusu olan hastaların MPV ortalama düzeylerinin daha yüksek seyrettiğini tespit ettik.

Sonuç olarak kardiyak enzim düzeylerinin yükselmesini beklemeden AKS sürecini ön görebilecek olabilen MPV parametresinin klinik kullanıma

kazandırılmasının hem hastalar hem de hekimler için büyük yarar sağlayacağı düşüncesindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-e228.
2. Van de Werf F. The European Heart Journal: parting thoughts after 6 years of editorship. *Eur Heart J*. 2008;29(24):2951-2.
3. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999;138(5 Pt 2):S419-20.
4. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*. 1991;338(8780):1409-11.
5. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol*. 2002;117(2):399-404.
6. Yilmaz MB, Cihan G, Guray Y, Guray U, Kisacik HL, Sasmaz H, et al. Role of mean platelet volume in triagging acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26(1):49-54.
7. Razak MKA, Akif AM, Nakeeb N, Rasheed JI. The relationship between mean platelet volume and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2633-9.
8. Sag S, Sag MS, Tekeoglu I, Kamanli A, Nas K, Acar BA. Relationship of hematologic markers with IL-17 and IL-1 beta in patients with rheumatoid arthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2018;31(4):703-7.
9. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kaminska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:9213074.
10. Lee YH, Song GG. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behcet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(12):2180-7.

11. Gurbuz AS, Ozturk S. Hematological indices in renovascular hypertension: A propensity score matching analysis. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(3):185-90.
12. Abdel-Moneim A, Mahmoud B, Sultan EA, Mahmoud R. Relationship of leukocytes, platelet indices and adipocytokines in metabolic syndrome patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):874-80.
13. Lok U, Gulacti U, Ekmekci B, Bulut T, Celik M. Predictive and prognostic role of mean platelet volume in patients with first-ever acute ischemic stroke. *Neurosciences (Riyadh).* 2017;22(2):119-26.
14. Adam AM, Rizvi AH, Haq A, Naseem R, Rehan A, Shaikh AT, et al. Prognostic value of blood count parameters in patients with acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* 2018;70(2):233-40.
15. Kaminska J, Koper OM, Siedlecka-Czykier E, Matowicka-Karna J, Bychowski J, Kemonia H. The utility of inflammation and platelet biomarkers in patients with acute coronary syndromes. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(7):1263-71.
16. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, Shitara J, Endo H, Doi S, et al. Mean platelet volume and long-term cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2018;277:108-12.
17. Wang X, Xu XL, Li XM, Zhao R, Yang X, Cong HL. Diagnostic Value of Mean Platelet Volume Combined With Troponin I for Acute Coronary Syndrome. *Am J Med Sci.* 2016;352(2):159-65.
18. Amraotkar AR, Song DD, Otero D, Trainor PJ, Ismail I, Kothari V, et al. Platelet Count and Mean Platelet Volume at the Time of and After Acute Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(8):1052-9.
19. Dehghani MR, Taghipour-Sani L, Rezaei Y, Rostami R. Diagnostic importance of admission platelet volume indices in patients with acute chest pain suggesting acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* 2014;66(6):622-8.
20. Balli M, Tasolar H, Cetin M, Cagliyan CE, Gozukara MY, Yilmaz M, et al. Relationship of platelet indices with acute stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome. *Postepy Kardiol Interwencyjne.* 2015;11(3):224-9.
21. Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC, et al. Increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(9):1441-3.

22. Seyyed-Mohammadzad MH, Eskandari R, Rezaei Y, Khademvatani K, Mehrpooya M, Rostamzadeh A, et al. Prognostic value of mean platelet volume in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(1):25-30.
23. Berny-Lang MA, Darling CE, Frelinger AL, 3rd, Barnard MR, Smith CS, Michelson AD. Do immature platelet levels in chest pain patients presenting to the emergency department aid in the diagnosis of acute coronary syndrome? *Int J Lab Hematol.* 2015;37(1):112-9.
24. Abali G, Akpınar O, Soylemez N. Correlation of the coronary severity scores and mean platelet volume in diabetes mellitus. *Adv Ther.* 2014;31(1):140-8.
25. Wan ZF, Zhou D, Xue JH, Wu Y, Wang H, Zhao Y, et al. Combination of mean platelet volume and the GRACE risk score better predicts future cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Platelets.* 2014;25(6):447-51.
26. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med.* 2012;44(8):805-16.
27. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, Michalak M, Roik M, Piatkowski R, et al. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study. *Thromb Res.* 2010;125(5):406-12.
28. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. *Emergency medicine : a comprehensive study guide.* 6th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2004. xxxix, 2043 p. p.
29. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Glob Heart.* 2012;7(4):275-95.
30. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation.* 1982;65(7):1299-306.
31. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000;101(9):948-54.

32. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*. 2004;109(21):2518-23.
33. Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood RA. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem*. 2000;37 (Pt 6):764-9.
34. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Reeder GS, Jaffe AS. Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention. *Chest*. 2004;125(1):275-80.
35. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(6):602-10.
36. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, Arraiz G, Violini R, Olivari Z, et al. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(5):431-5.
37. Liou K, Jepson N, Kellar P, Ng B, Isbister J, Giles R, et al. Prognostic Significance of Peri-procedural Myocardial Infarction in the Era of High Sensitivity Troponin: A Validation of the Joint ACCF/AHA/ESC/WHF Universal Definition of Type 4a Myocardial Infarction with High Sensitivity Troponin T. *Heart Lung Circ*. 2015;24(7):673-81.
38. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost*. 1987;58(2):714-7.
39. Kudenchuk PJ, Maynard C, Cobb LA, Wirkus M, Martin JS, Kennedy JW, et al. Utility of the prehospital electrocardiogram in diagnosing acute coronary syndromes: the Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI) Project. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):17-27.
40. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):133-40.
41. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(10):933-40.

42. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005;51(5):810-24.
43. Orsini E, Caravelli P, Dini FL, Marzilli M. High sensitivity cardiac troponins: Can they help in diagnosing myocardial ischaemia? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(6):544-52.
44. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):970-1062.
45. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148(4):574-81.
46. Kubena P, Spinar J, Dastyk M, Lokaj P, Parenica J. [Diagnostic and prognostic biomarkers in acute coronary syndrome]. *Vnitr Lek*. 63(12):935-44.
47. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106(14):1893-900.
48. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(21):2693-700.
49. Task Force for D, Treatment of Non STSEACSoESoC, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1598-660.

50. Dorgelo J, Willems TP, Geluk CA, van Ooijen PM, Zijlstra F, Oudkerk M. Multidetector computed tomography-guided treatment strategy in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a pilot study. *Eur Radiol.* 2005;15(4):708-13.
51. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(15):1469-75.
52. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation.* 2016;134(10):e123-55.
53. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest.* 1997;100(5):1230-9.
54. Noto TJ, Jr., Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR, Jr., et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1991;24(2):75-83.
55. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1822-34.
56. Adams J. *Emergency medicine : clinical essentials.* Second edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. xxviii, 1859 p. p.

57. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58.
58. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Toms TE, Douglas KM, Kitas GD. Association of mean platelet volume with hypertension in rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2010;9(1):45-50.
59. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med.* 1983;101(2):205-13.
60. Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets.* 1998;9(6):359-64.
61. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med.* 1984;310(18):1137-40.
62. Briggs C, Harrison P, Machin SJ. Continuing developments with the automated platelet count. *Int J Lab Hematol.* 2007;29(2):77-91.
63. Mangalpally KK, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M, Dong JF, Kleiman NS, Guthikonda S. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;30(3):251-62.
64. Zandecki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part II: white blood cells, red blood cells, haemoglobin, red cell indices and reticulocytes. *Int J Lab Hematol.* 2007;29(1):21-41.
65. Inanc T, Kaya MG, Yarlioglues M, Ardic I, Ozdogru I, Dogan A, et al. The mean platelet volume in patients with non-dipper hypertension compared to dippers and normotensives. *Blood Press.* 2010;19(2):81-5.
66. Kaya MG, Yarlioglues M, Gunebakmaz O, Gunturk E, Inanc T, Dogan A, et al. Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):278-82.
67. Boos CJ, Blann AD, Lip GY. Assessment of endothelial damage/dysfunction: a focus on circulating endothelial cells. *Methods Mol Med.* 2007;139:211-24.
68. Scuteri A, Cacciafesta M, de Propriis AM, di Bernardo MG, Recchi D, Celli V, et al. Platelet size and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients over 50 years of age. *Eur J Clin Invest.* 1995;25(11):874-6.
69. Nadar SK, Blann AD, Kamath S, Beevers DG, Lip GY. Platelet indexes in relation to target organ damage in high-risk hypertensive patients: a substudy of the

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):415-22.

70. Coban E, Adanir H, Bilgin D. The association of mean platelet volume levels with hypertensive retinopathy. *Platelets*. 2008;19(2):115-8.

71. Inui Y, Suehiro T, Kumon Y, Hashimoto K. Platelet volume and urinary prostanoid metabolites in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 1994;1(2):108-12.

72. Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets*. 2006;17(1):67-9.

73. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B, Group PC. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35(3):622-6.

74. Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Front Immunol*. 2015;6:98.

75. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7(2):157-61.

76. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, Greisenegger S, Marsik C, Wagner OF, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):1215-8.

77. Shah B, Oberweis B, Tummala L, Amoroso NS, Lobach I, Sedlis SP, et al. Mean platelet volume and long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):185-9.

78. Lopez-Cuenca AA, Tello-Montoliu A, Roldan V, Perez-Berbel P, Valdes M, Marin F. Prognostic value of mean platelet volume in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Angiology*. 2012;63(4):241-4.

79. Huang HL, Chen CH, Kung CT, Li YC, Sung PH, You HL, et al. Clinical utility of mean platelet volume and immature platelet fraction in acute coronary syndrome. *Biomed J*. 2019;42(2):107-15.

80. Mirza AJ, Taha AY, Khedhir BR. Risk factors for acute coronary syndrome in patients below the age of 40 years. *Egypt Heart J*. 2018;70(4):233-5.

81. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA*. 2000;283(23):3095-101.
82. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation*. 1991;83(5):1692-7.
83. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
84. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106(14):1883-92.
85. Demirkan B, Ozen A, Turhan N, Guray Y, Birincioglu L. Fever, dyspnea and chest pain with pericardial effusion. Primary cardiac angiosarcoma. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012;12(6):525, 33.
86. Erhart S, Beer JH, Reinhart WH. Influence of aspirin on platelet count and volume in humans. *Acta Haematol*. 1999;101(3):140-4.
87. de Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD, Malloy BE, Gurney AL, Spencer SA, et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature*. 1994;369(6481):533-8.
88. Rojnuckarin P, Drachman JG, Kaushansky K. Thrombopoietin-induced activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in normal megakaryocytes: role in endomitosis. *Blood*. 1999;94(4):1273-82.
89. van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):672-9.
90. Senaran H, Ileri M, Altinbas A, Kosar A, Yetkin E, Ozturk M, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2001;24(5):405-8.

91. Pal R, Bagarhatta R, Gulati S, Rathore M, Sharma N. Mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes: a supportive diagnostic predictor. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(8):MC01-4.
92. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):148-56.
93. Nechita A, Delcea C, Enache V, Ploesteanu RL, Cazacu C, Andronesu AM, et al. Metabolic syndrome and mean platelet volume variation in patients with chest pain and negative cardiac enzymes. *J Med Life.* 2013;6(2):156-60.
94. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard BG. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39,531 participants from the general population. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):49-56.
95. Adam AM, Ali MA, Shah AA, Rizvi AH, Rehan A, Godil A, et al. Efficacy of Hematological and Coagulation Parameters in the Diagnosis and Prognosis of Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Tehran Heart Cent.* 2018;13(3):115-25.
96. Wang J, Li X, Pu J, Jin S, Jia L, Li X, et al. Mean platelet volume and coronary plaque vulnerability: an optical coherence tomography study in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):128.
97. Mirzaie AZ, Abolhasani M, Ahmadinejad B, Panahi M. Platelet count and MPV, routinely measured but ignored parameters used in conjunction with the diagnosis of acute coronary syndrome: single study center in Iranian population, 2010. *Med J Islam Repub Iran.* 2012;26(1):17-21.
98. Lippi G, Mattiuzzi C, Comelli I, Cervellin G. Mean platelet volume in patients with ischemic heart disease: meta-analysis of diagnostic studies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(2):216-9.
99. Lekston A, Hudzik B, Hawranek M, Szkodzinski J, Gorol J, Wilczek K, et al. Prognostic significance of mean platelet volume in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Diabetes Complications.* 2014;28(5):652-7.



