

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA FARKLI
FORMÜLLERLE HESAPLANAN TAHMİNİ GLOMERÜLER FİLTRASYON
HIZI DEĞERLERİNİN UZUN DÖNEM PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gökhan ÖNER

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

KOCAELİ 2011

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA FARKLI
FORMÜLLERLE HESAPLANAN TAHMİNİ GLOMERÜLER FİLTRASYON
HIZI DEĞERLERİNİN UZUN DÖNEM PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gökhan ÖNER

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Teoman KILIÇ

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Dilek URAL

KOCAELİ 2011

Etik Kurul Onayının Tarih ve Numarası: 13.07.2010

Proje No: 7

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin ve kliniğimizin kurucusu büyük hocamız merhum Prof. Dr. Baki Komsuoğlu'na, yetiştirdiği ve bizlere miras olarak bıraktığı değerli hocalarımızdan ötürü kendisine teşekkür eder ve kendisini saygı ile anarım.

Kardiyoloji kliniğine başladığım ilk gün beni güler yüzü ile karşılayan, her anlamda benden desteğini hiçbir şekilde esirgemeyen, bilgisine ve kültürüne her zaman hayran kaldığım değerli hocam Prof. Dr. Dilek Ural'a, eğitimim süresince gece gündüz ayrımı yapmadan her daim bana birşeyler öğretme çabası içerisinde olan, asistanlığa başladığım ilk günden bu yana hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen ve kendisini bir hocadan ziyade ailemden biri olarak gördüğüm sevgili tez danışmanım, ağabeyim ve hocam Doç. Dr. Teoman Kılıç'a teşekkürlerimi sunarım.

Tüm asistanlık eğitimi boyunca, hem sosyal hemde bilimsel anlamda gelişmemde bana örnek olan ve girişimsel kardiyoloji alanında kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Ertan Ural'a, güler yüzünü benden hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki anlamda bana çok şey kazandıran ve her zaman kendisine minnet duyacağım değerli hocam Doç.Dr.Göksel Kahraman'a, eğitimimde emeği geçen, aritmi bilgisi ve yeteneği konusunda her zaman örnek aldığım, bir hocadan ziyade ağabey sıcaklığını sürekli hissettiğim değerli hocam Prof.Dr.Ahmet Vural'a, bilgisine ve tecrübesine her zaman güvendiğim, ekokardiyografi konusunda kendisini bir duayen olarak gördüğüm değerli hocam ve ağabeyim Doç.Dr.Tayfun Şahin'e, asistanlığa başladığım ilk günden buyana eğitimimde katkıları olan değerli hocalarım Doç.Dr.Güliz Kozdağ, Doç.Dr.Ayşen Ağır ve Yrd.Doç.Dr.Ulaş Bildirici'ye, asistanlık yıllarında beraber çalışmaktan çok zevk aldığım ve yüzünde gülümsemesi hiç eksik olmayan sevgili dostum Yrd.Doç.Dr.Umut Çelikyurt'a, acı tatlı nöbet günlerini birlikte paylaştığım, zaman zaman beraber uykusuz kaldığım, zaman zaman sırlarımı paylaştığım başta Dr.Metin Çetin ve Dr.Emre Erkal olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Kardiyoloji kliniğinde çalışmaya başladığım ilk günden itibaren benden yardımlarını ve güler yüzlerini hiçbir zaman esirgemeyen tanıdığım tüm hemşire ve diğer birimlerde görev yapan tanıdığım bütün dostlarımın her birine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımda benim için en değerli varlık olan sevgili eşim Tuğba Öner'e, yanlarında her zaman kendimi güçlü ve güvende hissettiğim, benim bu günlere gelebilmemde büyük emek sahibi olan babam Mehmet Öner, annem Neriman Öner ve sevgili kardeşlerime, beni kendi çocuklarından hiçbir zaman ayırmayan yeni ailem Kocabıyık ailesine teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
GRAFİK DİZİNİ.....	X
1. AMAÇ VE KAPSAM.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Akut Koroner Sendrom	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Patofizyoloji	8
2.1.3.1. Aterotromboz ve Ateroskleroz.....	9
2.1.4. Akut Koroner Sendromlarda Klinik Tanı ve Risk Derecelendirilmesi.....	15
2.1.5. Prognoz	23
2.1.5.1. EKG'nin Prognostik Önemi.....	23
2.1.5.2. Miyokardiyal Hasar Belirteçlerinin Prognostik Önemi	24
2.1.5.3. Enflamatuar Aktivite Belirteçlerinin Prognostik Önemi.....	25
2.1.5.4. Nörohumoral Aktivasyon Belirteçlerinin Prognostik Önemi	27
2.1.5.5. KBH, böbrek işlev belirteçleri ve glomerüler filtrasyon hızının prognostik önemi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	59
5.1. Çalışmanın sınırlayıcıları.	70
6. SONUÇLAR	71
ÖZET.....	72
SUMMARY	74
KAYNAKLAR	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AKS	Akut Koroner Sendrom
AMI	Akut Miyokard İnfarktüsü
AUC	Area Under the Curve
BNP	B tipi Natriüretik Peptid
CABG	Koroner Arter By-Pass Greftleme
CG	Cockroft - Gault
CI	Confidence Interval
CKD	Chronic Kidney Disease
CRP	C Reaktif Protein
EKG	Elektrokardiyografi
ESC	European Society of Cardiology
GA	Güven Aralığı
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GFR	Glomeruler Filtration Rate
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
GUSTO	Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries
HR	Hazard Ratio
HsCRP	Yüksek Duyarlıklı C reaktif Protein
IL	İnterlökin
K/DOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KOUAKSBS	Kocaeli Üniversitesi Akut Koroner Sendrom Bilgi Sistemi
KrKl	Kreatinin Klirensi
KVH	Kardiyovasküler Hastalık

LDL	Low Density Lipoprotein
LMWH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
MCP	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg/dl	Miligram/desilitre
MMP	Matriks Metalloproteinazları
NCVE	New Cardiovascular Events
NFK	National Kidney Foundation
NSTEMI	ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü
OO	Olasılık Oranı
PAPP-A	Pregnancy Associated Plasma Protein A
PKG	Perkütan Koroner Girişim
PIGF	Plasental Büyüme Faktörü
SAA	Serum Amiloid A
STEMI	ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
t-GFH	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
TIMI	Thrombolysis İn Myocardial Infarction
TNF	Doku Nekroz Faktör
USAP	Kararsız Angina Pektoris
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YKVO	Yeni Kardiyovasküler Olay

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akut koroner sendromun spektrumu ve tanımı	4
Şekil 2. Hassas plak gelişimi	10
Şekil 3. Aterosklerotik plak yapısı.....	11
Şekil 4. Plak hassaslığı, rüptür ve tromboz.....	12
Şekil 5. Koagülasyon kaskadı	14
Şekil 6. Kanamanın hastane içi mortalite üzerine etkisi	30



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Miyokardiyal iskemi bulguları	5
Tablo 2. Miyokard infarktüsü tiplerinin klinik sınıflandırılması	6
Tablo 3. Kararsız Angina'nın Sınıflaması (Braunwald - 2000)	17
Tablo 4. USAP/NSTEMİ hastalarında TIMI Risk Skorlaması.....	19
Tablo 5. GRACE risk skorlaması.....	20
Tablo 6. GRACE risk skoruna göre mortalite	21
Tablo 7. NSTEMİ-AKS hastalarda girişimsel yaklaşım önerileri	21
Tablo 8. STEMİ hastalarında TIMI risk skorlaması	22
Tablo 9. İnflamasyon belirteçleri	27
Tablo 10. Kronik böbrek hastalığı evreleri.....	29
Tablo 11. Tahmini glomerüler filtasyon hızı hesaplama formülleri	32
Tablo 12. Temel klinik özellikler	38
Tablo 13. İlaç kullanım öyküsü	39
Tablo 14. Fizik muayene bulguları	39
Tablo 15. EKG değişkenleri	40
Tablo 16. Koroner anjiyografi bulguları	40
Tablo 17. Biyokimya bulguları.....	41
Tablo 18. Hastanede yatış süresince uygulanan tedavi	42
Tablo 19. Bir yıllık takip içinde yeni gelişen kardiyovasküler olaylar	43
Tablo 20. Temel klinik özellikler ve yeni gelişen KVO'lar arasındaki ilişki	43
Tablo 21. Hastane öncesi tedavi ile yeni gelişen KVO'lar arasındaki ilişki.....	44
Tablo 22. Biyokimya parametreleri ile yeni gelişen KVO'lar arasındaki ilişki.....	45
Tablo 23. FM bulguları ile yeni gelişen KVO'lar arasındaki ilişki.....	45
Tablo 24. EKG bulguları ile yeni gelişen KVO'lar arasındaki ilişki	46
Tablo 25. Anjiyografik bulgular ile yeni gelişen KVO'lar arasındaki ilişki.....	46
Tablo 26. Hastanede yatış süresince uygulanan tedavi ve YKVO arasındaki ilişki .	47
Tablo 27. Farklı t-GFH formüllerinin yeni gelişen KVO ile ilişkisi.....	48
Tablo 28. t-GFH formüllerinin riskli kestirim değerlerinin YKVO ile ilişkisi	50
Tablo 29. Tek değişkenli Cox regresyon analizi	54
Tablo 31. Farklı t-GFH formülleri ile hesaplanan KBH evrelerinin 1 yıllık mortalite ile ilişkisi	56

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Farklı formüllere göre KBH evrelerinin sağ kalım üzerine etkisi..... 51



1. AMAÇ VE KAPSAM

Akut koroner sendromlar (AKS), dünyada toplum sağlığını en çok tehdit eden nedenlerden biri olarak gösterilen koroner arter hastalığının (KAH) geniş bir spektrumu olarak tanımlanan majör bir halk sağlığı problemidir. AKS, dünya genelinde yılda yaklaşık 7 milyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise yılda 1,5 milyon hastanın hastaneye yatış sebeplerinden biri olarak gösterilmektedir [1-5]. Gelişmiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde, mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olan AKS'ların, ülkemizde her yıl 200 bin hastada meydana geldiği ileri sürülmektedir. Türkiye Kalp Raporu'nda; AKS'lu her 10 hastanın yaklaşık 6'sının ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI), 4'ünün ST yükselmez miyokard enfarktüsü (NSTEMI) veya kararsız angina pectoris (USAP) olduğu belirtilmiştir [6, 7].

AKS'ların heterojen doğası nedeniyle prognoz birçok nedene bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Erken ve geç dönemdeki kardiyovasküler risk yönünden düşük ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi, gerek tedavi yaklaşımı gerekse de hastaların kısa ve uzun dönem izlemi açısından ayrı önem taşımaktadır. AKS'lu hastalarda riski belirlemede birçok farklı model ve parametre kullanılmaktadır. Bu model ve parametrelerin karşılaştırmalı olarak kullanıldığı klinik çalışmalarda, kısa ve uzun dönemde prognozu öngördürmede önemli bir belirteç olan ancak günlük uygulamada genellikle gözardı edilebilen böbrek işlev bozukluğu önemli bir prognostik faktör olarak dikkat çekmektedir [8].

Kronik böbrek hastalığı (KBH); dünya genelinde sıklığı giderek artan, özellikle de KAH olan bireylerde önemli mortalite ve morbidite nedenini oluşturan bir toplum sağlığı problemidir [8]. KBH'nın AKS'lu hastalarda kısa ve uzun dönem sonuçları açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar, renal disfonksiyonun, hafif dereceli dahi olsa, prognozu belirlemede önemli bir etken olduğunu ve glomerül filtrasyon hızındaki (GFH) ilerleyici azalmayla birlikte mortalitede kademeler halinde artış olduğuna dikkat çekmektedir [9-12]. Bu nedenle

Ulusal Böbrek Vakfı ve Amerikan Kalp Derneği, KBH'nın önemli bir prognostik faktör olduğunun yanı sıra KAH eş değeri olarak kabul edilmesi gerekliliğinin altını çizmektedir [3,13-17].

Böbrek işlevlerini belirlemede kullanılan tarama testleri erken tanı ve tedavi için büyük önem taşımaktadır. Böbrek hasarını belirlemeye yönelik öncelikle yapılması gereken testler, GFH'nın hesaplanması ve idrar analizinin yapılmasıdır [13]. GFH ölçümündeki altın standart inulin klirensidir. İnulin klirensinin ölçümü, maddenin intravenöz infüzyonunu ve idrar toplanmasını gerektirdiğinden klinik uygulamada hem masraflı hem de pratik olmayan bir yöntemdir. Bu nedenle günlük uygulamada en sık başvuru yöntemleri, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi hesaplanması veya serum kreatinin konsantrasyonunun ölçülerek yorumlanması esasına dayanmaktadır. Ancak serum kreatinin düzeyleri yaş, cinsiyet, kas kitlesi, diyet, ırk, vücut ağırlığı gibi bireysel farklılıklara bağlı birçok faktörden etkilenebilmektedir. Bu nedenle tek başına serum kreatinin konsantrasyonu gözönünde bulundurularak böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek hatalı ve yanıltıcı olabilmektedir [18]. Özellikle kreatinin seviyelerini etkileyebilecek bireysel farklılıkları ortadan kaldırmak için t-GFH olarak adlandırılan yine serum kreatinin ölçümüne dayanan ancak yaş, vücut ağırlığı, ırk cinsiyet gibi faktörleri de göz önünde bulunduran birçok formül geliştirilmiştir. Bu formüller arasında MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ve Cockcroft-Gault (CG) formülleri en sık kullanılanlarıdır. Bu formüllerde özellikle bireysel farklılıkları da dikkate alan değişkenlerin yer alması, tek başına serum kreatinin konsantrasyonu ölçümüne göre renal hasarı belirlemede ve kronik böbrek hastalığı evrelerinin tespitinde daha doğru bir değerlendirme yapılmasını sağlamaktadır [19]. 24 saatlik idrar toplanarak yapılan kreatinin klirensi ölçümü ise kullanılan ilaçlar, yetersiz veya fazla sıvı alımı gibi faktörlerden ve yine bireysel farklılıklardan etkilenebildiği için bu yöntemin de kreatinin tabanlı t-GFH hesaplama formülleri kadar güvenilir olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, t-GFH hesaplama formülleri renal fonksiyonları değerlendirmede ve KBH evrelerinin doğru bir şekilde tespitinde daha güvenilir yöntemler olarak ön plana çıkmaktadır [19].

Akut koroner sendromlu hastalarda, böbrek işlev bozukluğunun prognostik değerini araştıran birçok çalışma olmasına karşın bu çalışmaların çoğundaki veriler, gerçek hayattaki hasta populasyonlarından ziyade genellikle katı inklüzyon kriterleri olan ve ardışık olarak seçilmemiş çalışma populasyonlarından elde edilmiştir. Ek olarak, bu çalışmalarda böbrek işlev bozukluğunun göstergesi olarak kullanılan kıstas, genellikle kreatinin seviyesinin normalin üzerinde oluşu şeklinde tanımlanmış ve böbrek işlevlerinin daha iyi göstergesi olan tahmini GFH (t-GFH) üzerine yoğunlaşmamıştır [20-24]. AKS'lu hastalarda t-GFH ve prognoz arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar ise sayı olarak yetersiz olmalarının yanı sıra genellikle ya tek bir yöntemle (CG, MDRD veya CKD-EPI gibi) yada yalnızca iki yöntemin birbiri ile karşılaştırılmaları olarak tasarlanmıştır. Bu yöntemler dışında literatürde eski ve daha yeni formüllerin bulunması, bunlarla ilgili prognostik çalışmaların kısıtlı olması, en önemlisi hangi formülün prognozu belirlemede daha etkin olduğunu karşılaştıran kıyaslamalı çalışmaların olmaması konu üzerinde daha fazla durulması gerekliliğini gündeme getirmiştir.

Bu noktadan hareketle, çalışmamızda AKS'lu hastalarda farklı formüllerle hesaplanan t-GFH değerlerinin uzun dönem prognoz ile ilişkisini araştırmayı ve t-GFH değerlerinin prognostik etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

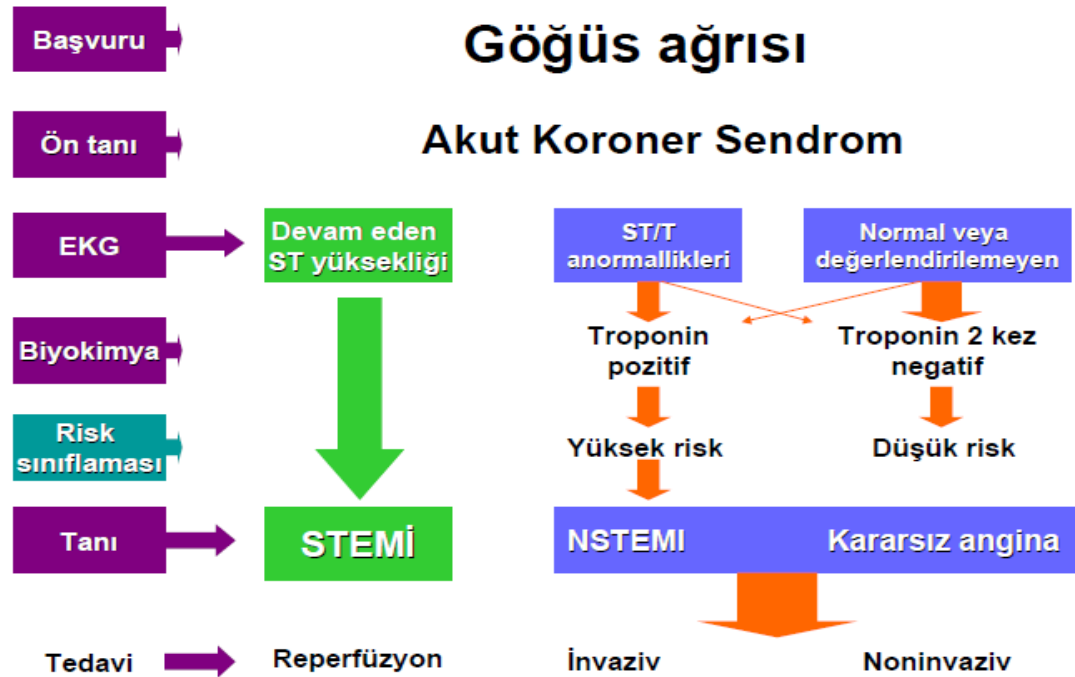
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Koroner Sendrom

2.1.1. Tanım

Akut koroner sendrom, aterosklerotik koroner kalp hastalığı zemininde gelişen aterosklerotik plakın, hassas ve kararsız hale gelmesi ile başlayan patofizyolojik olaylar zinciri sonucu, akut miyokard iskemisi ile sonuçlanan klinik durumları bir başlık halinde toplaya genel bir tanımlamadır. AKS tanımı içerisinde yer alan ve akut miyokard iskemisine neden olan klinik koşullar; özellikle elektrokardiyografik özellikler ve miyokard nekroz belirteçlerine göre ST segment yüksekliği ile birlikte görülen akut miyokard infarktüsü (AMI), ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü ve hafif düzeyde miyokardiyal hasar görülen veya görülmeyen kararsız angina pectoris olarak gruplandırılır [27].

Şekil 1: Akut koroner sendrom spektrumu ve tanımı



Kararsız angina pektoris (unstable angina pektoris veya kreşendo angina), kararlı angina veya angina eşdeğeri olan yakınmaların süre, sıklık ve şiddetinde artma ile karakterize bir klinik durumdur. İskemik tipte göğüs ağrısı ve eşlik eden diğer semptomlar, daha hafif eforla veya istirahat durumunda dahi ortaya çıkabilir. Hastanın başvuru elektrokardiyografi (EKG) tetkikinde, ST segment elevasyonu ve miyokard nekroz belirteçlerinde artış mevcut değildir. Tariflenen bulgularla birlikte miyokardiyal nekroz belirteçlerinde artış mevcutsa, klinik tablo NSTEMI olarak adlandırılır [26,27].

AMİ, ESC/ACC/AHA uzlaşısına göre 2007 yılında yeniden tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre AMİ, miyokard nekroz biyobelirteçlerinin 99. persantil dilimin üst referans değerinden en az bir birim daha fazla yükselmesi ve düşmesi ile birlikte miyokardiyal iskemi bulgularından (Tablo 1) en az birinin var olması ile tanımlanır [28].

Tablo 1. Miyokardiyal iskemi bulguları

- İskemik semptomların varlığı
- Yeni gelişen ST segment elevasyonu yada sol dal bloğu gibi iskemiye gösteren EKG değişiklikleri
- EKG’de patolojik Q dalgalarının gelişmesi
- Görüntüleme yöntemleri ile miyokard hasarının tespiti veya yeni bölgesel duvar hareketi anormalliğinin görüntülenmesi

Bu yeni tanımlamada; miyokard iskemisi kanıtının olduğu (yeni ST yükselmesi, sol dal bloğu veya koroner trombus) ani kardiyak ölüm, perkutan koroner girişim (PKG) sonrası miyokard infarktüsü (MI) (işlem sonrası biyobelirteçlerin 3 katından fazla yükselmesi) ve koroner arter by-pass greftleme (CABG) sonrası MI (biyobelirteçlerin 5 katından fazla yükselmesi) tanımlamaları da yer almaktadır [33]. Koroner anjiyografi ya da otopsi ile kanıtlanmış stent trombozu da bu yeni tanımlama içinde yerini almıştır (Tablo 2). Yerleşmiş MI ise seri EKG’lerde yeni patolojik Q dalgasının gelişmesi, görüntüleme yöntemleriyle MI’nın kanıtlanması, iyileşmiş veya

iyileşmekte olan MI'nın patolojik bulguları gibi kriterlerden herhangi birini sağlayan durum olarak tanımlanmıştır [28].

Tablo 2. Miyokard infarktüsü tiplerinin klinik sınıflandırılması

Tip 1	Plak erozyonu, rüptür veya diseksiyon gibi primer koroner olaya bağlı gelişen spontan MI
Tip 2	Koroner arter spazmı, anemi, hipo-hipertansiyon gibi durumlarda artmış miyokardiyal oksijen gereksinimi veya dokuya gelen azalmış oksijen sunumu nedeniyle gelişen MI
Tip 3	Miyokard iskemisini düşündüren semptomlar, yeni olduğu kabul edilen ST yükselmesi veya yeni gelişen sol dal bloğunun eşlik ettiği, anjiyografi ile tespit edilen koroner trombüs varlığında gelişen ani kardiyak ölüm
Tip 4a	Perkutan koroner girişim ile ilişkili miyokard infarktüsü
Tip 4b	Anjiyografi veya otopsi ile gösterilebilen stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsü
Tip 5	Koroner arter by-pass grefti ile ilişkili miyokard infarktüsü

2.1.2. Epidemiyoloji

Akut koroner sendromlar, gerek mortalite gerekse de morbidite yönünden tüm dünyada olumsuz sonuçlara yol açabilen ve endüstriyel toplumlarda sıklığı giderek artan majör bir sağlık problemidir. Çalışmalar 1990 ile 2020 yılları arasında tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan (KVH) ölüm oranının %28.9'dan %36.3'e yükseleceğini işaret etmektedir [27].

ABD'de USAP insidansı her yıl progresif artış göstermektedir. Her yıl USAP tanısı ile 800.000 kadar hasta hastaneye yatırılmakta ve benzer orandaki hasta ise ayaktan tedavi edilmektedir. Yıllık yaklaşık 1.500.000 kadar hasta ise AMİ tanısı almakta ve hastaların neredeyse 1/6'sı hastaneye ulaşmadan ölmektedir [29].

İngiltere'de her yıl 500 kişiden biri AMİ'ne maruz kalmaktadır. Avrupa genelinde yıllık AKS görülme sıklığı 1/80-1/170 arasında değişmekte olup AKS tanısı ile izlenen hastalar, hastaneden taburcu olurken %30'u STEMI, %25'i NSTEMI ve %38'i de USAP tanısını almaktadır [29].

Ülkemizde de TEKHARF çalışması verilerine dayanarak, erişkin nüfusta tüm nedeni bilinen ölümlerin yarıya yakınının (%42.6), koroner kalp hastalığına bağlı olduğu, her yıl 310 bin yeni koroner olay geliştiği ve buna bağlı olarakda 90 bin ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir [7].

2.1.3. Patofizyoloji

Akut koroner sendromların genel patofizyolojisi ortaktır. Hastalığın ortaya çıkmasında ve tetiklenmesindeki olaylar zinciri aterosklerotik ve aterotrombotik süreçlerin karışımını içeren dinamik bir süreci kapsamaktadır. Hemen hemen hepsinin ortaya çıkmasındaki tetikleyici olay, endotel disfonksiyonu zemininde gelişmiş, aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı olarak ortaya çıkan, koroner arteri kritik düzeyde daraltması gerekmeyen ancak kolay komplike olabilen ("vulnerable"= hassas) bir aterom plağının, çeşitli faktörlere bağlı olarak yırtılması veya erozyonu sonucunda hasar olan bölgede trombosit depolanması ve agregasyonu ile koagülasyon döngüsü aktivasyonunun başlayarak bunu trombüs oluşumunun takip etmesidir [30-32].

Damar endotelinde veya hassas plakta meydana gelen küçük bir hasarlanma sonucunda sıklıkla tek tabakadan oluşan, trombositten zengin, çoğu zaman anjiyografik veya klinik olarak tespit edilemeyen bir trombüs meydana gelebilir. Plak içi trombüs ve plak geometrisinde meydana gelen değişim, kan akımının lokal olarak azalmasına ve lümenal trombüs gelişmesine yol açabilir. Aterosklerotik hızlı plak progresyonu olarak adlandırılan bu olaylar zinciri, lümeninde ani bir şekilde kısmi yada tam tıkanma ile sonuçlanabilir. Plak içi trombüs, fibrin köprüleri ile birbirine bağlanmış trombositlerden oluşmaktadır fakat fibrin ağı ve eritrosit yönünden yoksundur. Plak içi trombüsün üzerinde biriken ve damar lümeninde kısmi tıkanmaya neden olan trombositten zengin beyaz mural trombüs, NSTEMI ve USAP'ın belirgin bulgusu iken, lümeninde tam tıkanmaya yol açan ve sıklıkla alttaki beyaz trombüs üzerine oturmuş, fibrin ağı ve eritrositten zengin kırmızı trombüs ise STEMI' nın temel özelliğini oluşturmaktadır [33,34].

Hassas plak üzerinde meydana gelen rüptürün yarattığı trombojenik uyarının zayıf olduğu veya sistemik trombolitik etkinin güçlü olduğu durumlarda, trombotik/trombolitik denge çoğu zaman trombolizis lehine sonuçlanabilir. Bu durum sonrasında aterotrombotik süreç tamamen tıkanmaya kadar ilerlemez yada geçici tıkanıklığa neden olarak USAP veya NSTEMI gelişimi ile sonuçlanabilir. Eğer

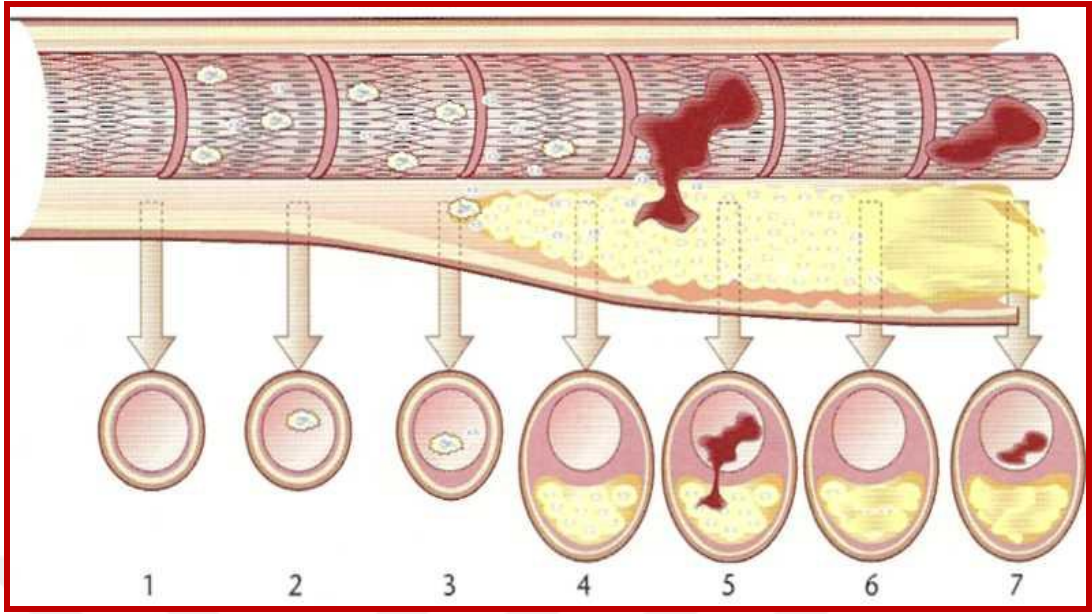
plak rüptürü güçlü trombotik sinyalleri tetikler ve/veya sistemik dolaşımında pıhtılaşma eğilimi yüksek olursa beyaz trombüs giderek genişler ve kırmızı trombüse dönüşür ve bunun sonunda tam kalıcı tıkanıklık oluşarak STEMI gelişebilir [33,34].

2.1.3.1. Ateroskleroz ve Aterotromboz

Ateroskleroz, çoğunlukla lipid toplanmasına bağlı olarak orta boyutlu ve büyük arterlerde meydana gelen, kronik ve multifokal immüno-inflamatuvar, fibro-proliferatif bir hastalıktır [35]. Ateroskleroz aslında yaşamın çok erken döneminde gelişmeye başlar ve zaman içinde yavaş veya hızlı bir şekilde ilerler. Ancak hastalığın ilerleme hızı öngörülemez ve farklı bireyler arasında oldukça değişiklik gösterebilir (Şekil 2).

Seri anjiyografik ve patoanatomik gözlemler, KAH'nın doğal ilerlemesinin aslında iki farklı süreç içerdiğini göstermektedir. Bu iki başkalaşım, yavaş yavaş on yıllar boyu kademeli olarak lümenin daralmasına neden olan sabit ve hemen hemen hiç geri dönüşü olmayan ilk süreç (ateroskleroz) ve hızlı koroner tıkanmaya neden olan, yavaş ilerleme sürecini aniden ve öngörülemez şekilde noktlayan, dinamik ve potansiyel olarak geri dönüşü olan ikincil süreç (tromboz veya vazospazm yada her ikisi) olarak tanımlanabilir [30,31,36].

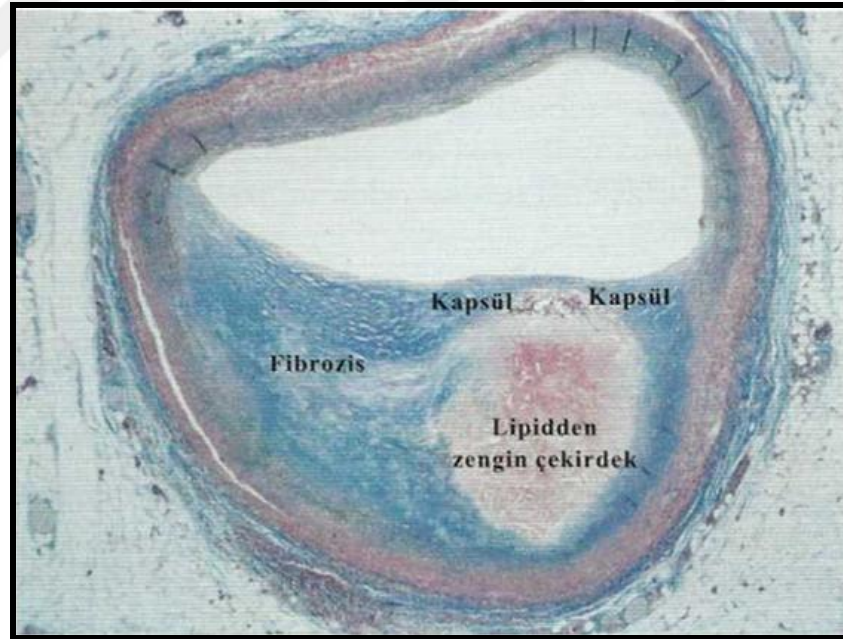
Semptomatik koroner lezyonlar, aslında hem kronik ateroskleroz hem de trombozun değişken karışımını içeren bir durum sonucu ortaya çıkmaktadır. Ancak bu iki sürecin kesin olarak hangi hastada ne zaman ortaya çıkacağı bilinemediğinden dolayı semptomlara yol açan olaylar zinciri çoğunlukla aterotromboz başlığı altında tanımlanmaktadır. Kronik kararlı anginadan sorumlu lezyonlarda genellikle ateroskleroz baskın iken, AKS'den sorumlu lezyonların önemli bileşenini aterotromboz oluşturmaktadır [34,35,37].



Şekil 2. Üstte, arterin uzunlamasına kesitinde, insan aterogenezinin normal arterden aterom plağına uzanan 'zaman çizgisi' görülmektedir. Altta ise aterom plağının farklı gelişim evrelerinde arterin kesitleri görülmektedir. 1: Normal arter. 2: Hiperlipoproteinemi gibi risk faktörleri tarafından aktive edilen endotel hücreleri, monositler ve T lenfositler gibi inflamatuvar lökositleri toplayan kemoatraktan moleküller ve adhezyon molekülleri eksprese edildiğinde yavaş yavaş aterom plağına doğru ilerleme süreci başlar. Bu evrede, ekstraselüler lipid intimada birikmeye başlar. 3: 'Fibrofatty' plak oluşumu sürecinde arter duvarında toplanan monositler makrofaja dönüşür ve lipoproteinlere bağlanan scavenger reseptörleri eksprese eder. Makrofajlar değişen lipoproteinleri yutarak lipid dolu köpük hücrelere dönüşür. Lökositler ve yerleşik endotel hücreleri, lökosit toplanmasını artıran ve düz kas hücrelerinin göçüne ve proliferasyonuna neden olan inflamatuvar sitokinleri salgılayabilir. 4: Hassas plağın oluşumu sürecinde, inflamatuvar mediatörler güçlü bir prokoagülan olan doku faktörünün ve plağın fibröz kapsülünü zayıflatan matris çözücü proteinazların ekspresyonuna neden olur. 5: Plak rüptürü gerçekleştiğinde, kanda bulunan koagülasyon faktörleri trombojenik, doku faktörü içeren lipid çekirdeğe geçerek tıkaçıcı olamayan aterosklerotik plakta tromboza neden olur. O sırada o bölgede hüküm süren protrombotik ve fibrinolitik mekanizmalar arasındaki denge elverişli değilse, AKS' lara yol açan tıkaçıcı trombus oluşabilir. 6: Trombus rezorbe olduğunda, trombin ve degranüle olan trombositlerden salınan mediatörler gibi trombozla ilişkili ürünler iyileşme yanıtına neden olarak kollajen miktarının artmasına ve düz kas hücre büyümesine yol açar. Bu şekilde, 'fibrofatty' lezyon kararlı angina pectoris semptomlarını oluşturan kalsifiye plağa dönüşebilir. 7: Bazı durumlarda, tıkaçıcı trombus fibröz kapsüldeki ruptürden değil de endotel tabakasının yüzeysel erozyonundan kaynaklanır. Bu şekilde ortaya çıkan ve yine bölgesel protrombotik ve fibrinolitik dengeye bağımlı olan trombus, akut miyokard infarktüsüne neden olabilir. Yüzeysel erozyonlar, burada da görüldüğü gibi çoğunlukla ilerlemiş ve daraltıcı lezyonları komplike hale getirir. Fibröz kapsül ruptüründen sonra her zaman yüzeysel lezyonlar oluşacak diye bir kaide yoktur. [Libby'den alınmıştır].

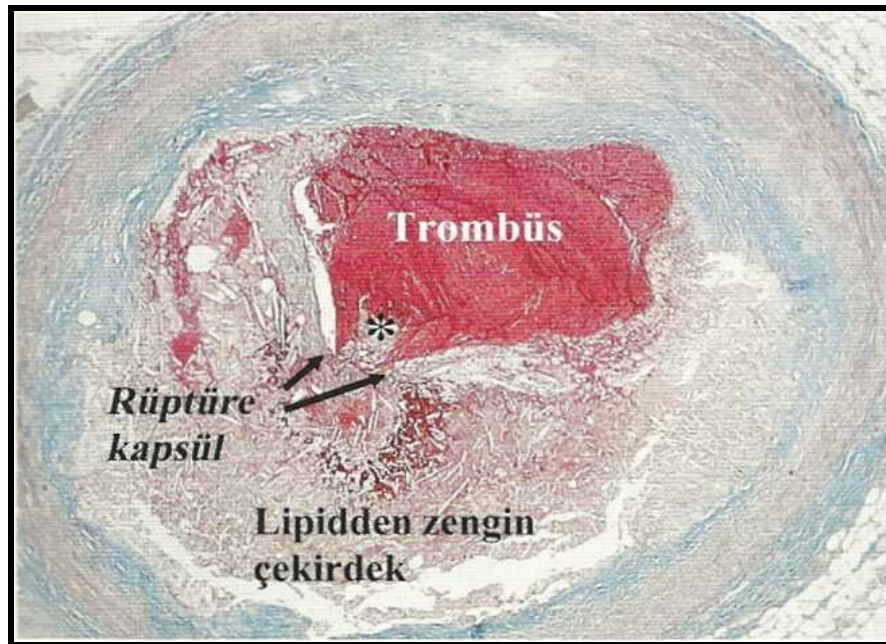
Klinik olarak semptomatik aterosklerotik plak, fibromusküler kapsül ve bunun altındaki lipitten zengin çekirdekten ibarettir. Metaloproteinazlar ve diğer salınan kollajenaz ve proteaz gibi enzimler, plak erozyonuna ve bunun sonucunda fibromusküler kapsülde incelmeye neden olabilir. Arteriyel segmente uygulanan hemodinamik güçlere ilaveten proteazların etkisi ile fibromusküler kapsülde fissür/rüptür veya endotelde yırtılma ortaya çıkabilir. Plağın yapısal stabilitesinin bozulması genellikle fibromusküler kapsül ile damar duvarı birleşim bölgesinden kaynaklanır ve burası aynı zamanda plağın 'omuz bölgesi' olarak adlandırılmaktadır. Endotel yüzeyinin yırtılması, koagülasyon kaskatının trombosit aracılı aktivasyonu yoluyla trombus oluşumuna yol açabilir [32,37-41, Şekil 3].

Şekil 3-Hassas Aterosklerotik plak yapısı. Geniş lipidden zengin çekirdek ile bunu kaplayan ince ve kırılgan fibröz kapsülden oluşan ve rüptüre eğilimli plağı gösteren koroner arter kesiti



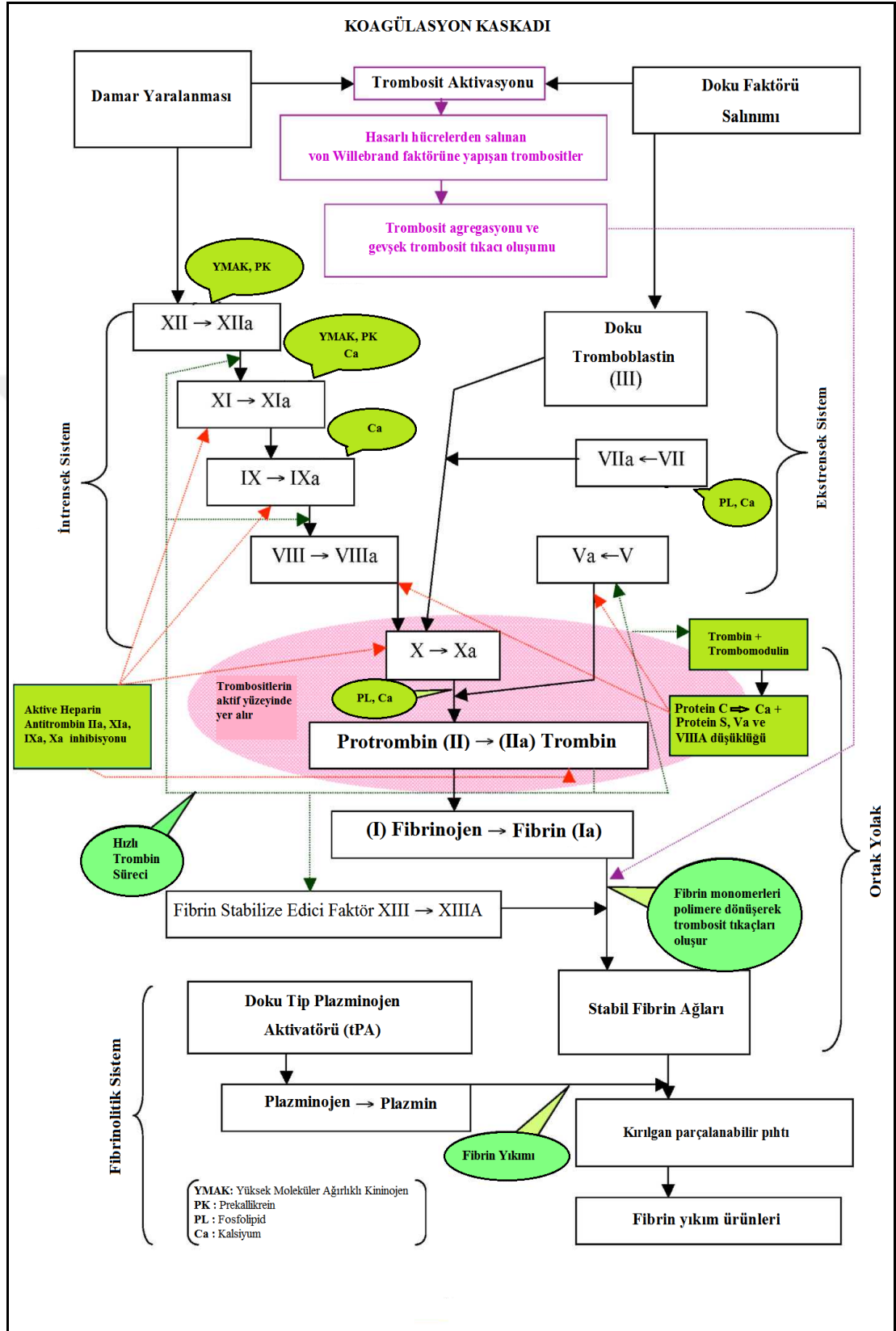
Hassas plak, iç ve dış etkiler ile komplike olduğunda, yüzeyini örten endotel tabakası hasar görür. Nitrik oksid ve prostasiklin gibi trombüs oluşumunu engelleyen maddeler salgılayan endotel tabakasındaki hasarlanma, trombositleri bağlayıcı özellikleri olan kollajen, fibronektin, laminin ve subendoteliyal von Willebrand faktörü gibi maddeleri açığa çıkarır. Trombositler, glikoprotein (Gp) Ib reseptörleri aracılığı ile bu maddelere tutunur ve hasarlı endotel bölgesini sıra biçiminde örter. (Adhezyon). Adhezyon sonrası trombositler aktive olur ve aktive olmuş trombositlerin yüzeyinde birtakım değişiklikler meydana gelir. Kollajen, ADP, serotonin, trombin, adrenalin ve tromboksan A₂ gibi maddeler, GP IIB/IIIa reseptörlerini uyarır ve her bir trombosit yüzeyinde yaklaşık 80000 kadar GP IIB/IIIa reseptörü belirir. Uyarılmış bu reseptörlerin fibrinojen ve von Willebrand faktörünü bağlama yeteneği artar. Fibrinojen ve von Willebrand faktörünün birden fazla bağlanma yerine sahip olmaları nedeniyle bu moleküller, çok sayıda trombosit tutunarak trombositlerin kümeleşmesine neden olur [43-46].

Şekil 4 Plak rüptürü. Üzerine yerleşen tıkaçıcı trombüs ile birlikte lipidden zengin aterosklerotik plağı içeren koroner arter kesiti. Lipidden zengin çekirdeği kaplayan fibröz kapsül rüptüre olup trombojenik çekirdeğin lümen içinde kana karışmasına neden olur. Ateromatöz plak içeriği, kapsül içindeki açıklıktan lümeneye çıkarak (asteriks işaretli yerdeki kolesterol kristalleri) ard arda tetiklenen olayları başlatır, plak rüptürünü takiben trombüs oluşumuna kadar giden süreç tetiklenir.



Aterom plağının yüzeyindeki yaralanma, trombositlerin adezyonu, aktivasyon ve agregasyonunun yanında pıhtılaşma kaskadını da harekete geçirir. Yaralanma ile açığa çıkan doku faktörü, faktör V ile etkileşerek ekstrinsek, kollajen ise faktör XII'yi aktive ederek intrinsek pıhtılaşma kaskadını başlatır. Her iki yol da aslında faktör X'u aktive etmeye yöneliktir. Faktör X aktive olarak aktive Faktör X'a (Faktör Xa) dönüşür. Faktör Xa, faktör V ile birleşerek, aktive olmuş trombositlerin yüzeyinde protrombinaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks, protrombinin (F II) trombin (F IIa)'e dönüşmesini sağlar. Trombin, trombosit aktivasyonu ile birlikte trombus oluşumunu başlatan temel öğedir ve trombosit agregasyonunun da en güçlü uyarılarından birisidir. Ek olarak, FVIII ve FX'u da aktive ederek pıhtılaşma kaskadını hızlandırır ki bu durum giderek daha da fazla trombin oluşumunu tetikler. Trombin aynı zamanda fibrinojeni fibrine dönüştürerek oluşan trombusu stabilize eder [42-44, Şekil 5].

Şekil 5. Koagülasyon kaskadı



2.1.4. Akut koroner sendromlarda klinik süreç ve risk derecelendirmesi

Akut koroner sendromların klasik belirtisi tipik iskemik göğüs ağrısıdır. Bu ağrı, retrosternal yerleşimli, her iki omuza, kollara, sırtta, epigastriyuma veya alt çeneye yayılım gösterebilen karakterdedir [45]. Ağrının tipi, süresi, yerleşimi ve tedaviye yanıtı AKS'ların ayırıcı tanısında kullanılabilecek olan en önemli klinik özelliktir. AMI ve diğer AKS'ların ayırıcı tanısında kullanılabilecek en önemli klinik özellik, AMI'lı hastalarda ağrı süresinin genellikle 20 dakikadan uzun sürmesi, ağrının eforla ilişkisinin olmaması ve dilaltı nitratlara yanıt vermemesidir. Ancak AMI'lı olguların ancak %40 ila %50 kadarı bu tipik bulgular ile başvurabilmektedir. Geri kalan hastalar nefes darlığı, üst sindirim sistemi belirtileri, aşırı halsizlik veya senkop gibi atipik bulgularla başvurabilirler. Kadın hastalar, yaşlılar ve diyabetli olgular atipik belirtilerin görüldüğü hasta grubunu oluştururlar [24,46].

AKS'ların ayırıcı tanısında kullanılacak ikinci önemli özellik ağrı ile birlikte oluşan EKG değişikliklerinin izlemidir. EKG'de oluşan değişiklikler aslında fizyopatoloji ile tamamen ilintili bulgulardır. AKS, aterom plağındaki yaralanmanın büyüklüğüne bağlı olarak farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilmektedir. Aterom plağındaki yaralanma çok büyük değil ise üzerinde trombosit içeriğinin fazla fakat fibrin içeriğinin az olduğu bir trombüs oluşur. Beyaz trombüs de denilen bu oluşum lümeni ileri derecede daraltarak kan akımını önemli ölçüde azaltsa bile genellikle tam tıkanmaya neden olmaz. Bu tür komplike plağın oluşturduğu klinik tabloda yüzey EKG'de sürekli veya geçici ST segment çökmesi, T dalgasının tersine dönmesi veya düz T dalgalarının yalancı normalleşmesi gibi değişiklikler görülebilir ve bu tür olgularda tanı genellikle NSTEMI-AKS şeklindedir. Eğer aterom plağında derin bir yaralanma gelişir ise oluşan trombüsün fibrin içeriği artarak beyaz trombüs kırmızı trombüse dönüşür. Bu durum, oluşan pıhtının koroner arter lümenini tam olarak tıkamasına ve kan akımının tam olarak kesilmesine yol açar. Bu tür olgularda çekilen EKG'de ST yükselmesinin görülmesi ile nihai tanı STEMI-AKS şeklindedir [33,34].

AKS tanısı konulan hastalarda, USAP ya da AMI ayırımında EKG' ye ek olarak miyokard nekroz belirteçlerinin tanıdaki önemi büyüktür. Bu belirteçlerdeki tipik yükselme ve düşme ya da yüksek saptanan bir belirtecin giderek düşmesi, miyokard infarktüsü için tipik sayılmaktadır ve bugün için özellikle troponin I ve T başta olmak üzere kardiyak enzimler infarktüs tanısının olmazsa olmazıdır [47].

AKS'ların fizik muayene bulguları spesifik olmasa bile hastanın risk düzeyini belirleme açısından çok yararlı bilgiler verebilir. Juguler ven basıncı yüksekliği, akciğer bazal kısımlarda ral duyulması, galo ritminin ya da yeni ortaya çıkan sistolik üfürümlerinin varlığı, inme bulgularının eşlik etmesi, sistemik hipoperfüzyon bulgularının saptanması gibi bulgular hastanın yüksek riskli olduğunu işaret edebilir [47].

Hasta başında koroner arter hastalığının temel risklerinin ve tromboz risklerinin birleştirilmesi, potansiyel olarak zordur. Bu nedenle, AKS'li hastaların özelliklerine göre ayrılmasını ve tedavisini kolaylaştırmak için basitleştirilmiş ve yaygın olarak uygulanabilir çeşitli sınıflamalar ve risk derecelendirme skorları geliştirilmiştir [48].

Klinik başvuru şekli, istirahatte angina, ilerleyen egzersiz anginası ve yeni başlayan angina şeklinde 3 ana başlık altında tanımlanmış olan kararsız angina için ilk kapsamlı sınıflama, 1989 yılında Braunwald tarafından geliştirilmiştir [37, 49]. Prospektif çalışmalarda bu sınıflama sisteminin; prognoz, anjiyografik ve histolojik bulgular ile korele olduğu saptanmıştır [50-53]. Ancak miyokard nekrozu için troponin gibi çok daha hassas belirteçlerin geliştirilmesi ve istirahat anginası olan bireylerde bu enzimlerin erken dönemdeki kardiyovasküler riskin en iyi prediktörleri olduklarının gösterilmesi nedeniyle, 2000 yılında Hamm ve Braunwald tarafından yeni bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir [54, Tablo 3].

2000 yılında tanımlanan yeni sınıflama doğrultusunda, IIIB sınıfı, troponin pozitif ve troponin negatif şeklinde ikiye ayrılmış ve troponin pozitif IIIB sınıftaki hastalar için yüksek riskli kararsız angina tanımı gündeme gelmiştir [54]. Ancak kararsız angina ve NSTEMI için troponin dışında riski belirleyen bir çok klinik

faktör mevcuttur. Bu nedenle, 1989 yılındaki sınıflama sistemi halen geçerliliğini korumakla birlikte 2002 yılında yayınlanan en son kılavuzlardaki sınıflama sisteminde, AKS kliniği ile acil servise başvuran ve EKG'sinde STEMİ tanı kriterleri mevcut olmayan hastaların, ilk başvuru anında USAP ile izlenmeleri, nekroz belirteçlerinin normal populasyonun 99. persentili olarak alınan referans aralığından daha yüksek değerde saptanması halinde, NSTEMİ tanısı konulması gerektiği belirtilmektedir [55].

Tablo 3. Kararsız Anginalı hastalarda Braunwald sınıflaması 1989 [24].

ŞİDDET	KLİNİK DURUM		
	A.Sekonder	B. Primer	C.MI sonrası (2 hafta içinde)
I. Yeni başlayan ağır veya ilerleyen angina: İstirahat anginası yok	IA	IB	IC
II. Geçen ay içinde günde bir veya daha çok istirahat anginası: son 48 saatte istirahat anginası yok. Subakut	IIA	IIB	IIC
III. Son 48 saatte 1 veya daha fazla istirahat anginası: Akut	IIIA	IIIB	IIIC
TEDAVİ DERECESESİ			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tedavi hiç yok veya minimal tedavi var. 2. Kronik kararlı anginanın standart tedavisi (Oral β bloker, nitrat, kalsiyum kanal blokerleri) varlığında. 3. Maksimal dozda oral tedavi ve intravenöz nitrat tedavisine rağmen. 			

Braunwald sınıflandırması hastaların derecelendirilmesi, çalışma protokollerinin tasarlanması ve çalışma sonuçlarının karşılaştırılabilirliğini geliştirmede kabul gören bir standart olmuştur. Özellikle, son 48 saat içinde istirahat ağrısı olan ve bu nedenle acil servise başvuran kararsız anginalı hastaların (Braunwald sınıf IIIB) istenmeyen kardiyak olay açısından en yüksek riski taşıdığı gösterilmiştir [24].

Özellikle NSTEMI-AKS'ların hasta sayısının fazla olması ve hastalığın oldukça heterojen doğası nedeniyle erken risk sınıflandırmasının yapılması, mortalite ve

morbidite açısından kısa ve uzun vadede yüksek risk taşıyan hastaları belirlemek için önemlidir. Yüksek riskli hastalarda konservatif tedaviye ek olarak, erken girişimsel tedavinin planlanması riskin azaltılmasında önemli rol oynar. Ancak, potansiyel olarak tehlikeli olabilen ve maliyeti yüksek olan girişimsel ve tıbbi tedavilerin daha az yarar sağlayacağı veya zararlı olabileceği düşük riskli hastaları belirlemek, yüksek riskli hastaları belirlemek kadar önemlidir [26].

Akut koroner sendromlu hastalarda çoğunlukla geniş sayıda hastayı içeren randomize klinik ve/veya ilaç çalışmalarından elde edilen risk skorlarının hem kısa hem de uzun dönemde düşük ve yüksek riskli hastaları belirlemede oldukça kullanışlı olduğu gösterilmiştir. Örneğin TIMI 11B çalışması verilerinden elde edilen TIMI risk sınıflaması ile yapılan çalışmalar, bu sınıflamanın prognozu ve tedavi yaklaşımını başarılı şekilde belirlediğini göstermiştir [26, 57]. Risk skoru arttıkça unfraksiyone heparine nazaran LMWH'den, tirofiban'dan ve konservatif tedaviye kıyasla invazif tedaviden elde edilen faydanın daha fazla olduğunun belirlenmiş, bu sınıflamanın hastane dışı dönemde de olumsuz sonuçları öngördürmede etkin olduğu saptanmış ve uluslararası kılavuzlarda, risk belirlenmesi için TIMI skorlama sisteminin kullanımı uygun görülmüştür [26, 56, 57, Tablo 4].

TIMI risk skoru değerlendirmesinde, 65 yaş üzerinde olma, daha önceden bilinen %50 ve üzeri koroner arter darlığı bulunması, EKG'de ST segment değişikliğinin olması, üç ve üzeri koroner risk faktörünün olması, son yedi gün içinde aspirin kullanım öyküsü, son bir gün içinde en az iki istirahat anjina atağı geçirilmiş olması ve serum kardiyak enzim pozitifliğini içeren toplam yedi parametre değerlendirilir. Skor toplamı 0-3 olması düşük riski, 4-7 olması ise yüksek riski gösterir. TIMI risk skoru değişik risk gruplarındaki tedavi etkinliğinin analizi sırasında uygulanmıştır. Prediktif olma bakımından hata payı olsa da basitliği sayesinde yararlı bulunmuş ve yaygın kabul görmüştür (Tablo 4).

Tablo 4: TIMI Risk Skoru [58]

Skor	Ölüm, yeni veya tekrarlayan MI veya revaskülarizasyon gerektiren tekrarlayan iskemi sıklığı
0/1	%4.7
2	%8.3
3	%13.2
4	%19.9
5	%26.2
6/7	%40.9

SKORLAMA SİSTEMİ (Risk faktörü varlığında 1 puan, yokluğunda 0 puan (toplam 7 puan)

1. >65 yaş
2. Koroner arter hastalığı için ≥ 3 risk faktörü varlığı
3. $\geq 50\%$ Koroner darlık öyküsü
4. Başvuru anındaki EKG'de ST segment değişikliği
5. Son 24 saatte 2 veya daha fazla angina atağı
6. Son 7 günde aspirin kullanımı
7. Yükselmiş kardiyak biyobelirteçler

TIMI risk skorlaması dışında, NSTEMI-AKS'lu hastalarda yine geniş sayıda hastayı içeren randomize klinik ve/veya ilaç çalışmalarından elde edilen FRISC, PURSUIT, GRACE gibi çeşitli risk skorlama modelleri geliştirilmiştir [60,61].

FRISC-2 çalışmasının bir yıllık sonlanımından türetilen FRISC skoru da TIMI skoruna benzer değişkenler içermektedir [59]. PURSUIT çalışmasından elde edilen PURSUIT risk skoru ise kararsız angina ve NSTEMI hastalarında ayrı risk katmanlandırması yapılmasına olanak sağlamaktadır. Yüksek ayırt edici gücü olan karmaşık bir modeldir ve Kanada AKS kayıtlarındaki kalibrasyonu kötüdür [60].

Avrupa Kardiyoloji Derneği, günlük klinik uygulamada girişimsel yaklaşımın ve zamanlamasının karar verilmesinde, NSTEMI-AKS'lu hastalarda GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) skorlamasını tavsiye etmektedir [61]. Bu skorlamada yaş, miyokard infarktüsü öyküsü, kalp yetersizliği öyküsü, kalp hızı, sistolik kan basıncı, ST segment depresyonu, kardiyak enzim yüksekliği, perkütan koroner girişim ve kreatinin değerlerine bakılarak hastane içi ve 6 aylık sürede miyokard infarktüsü veya ölüm riski hesaplanabilir (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5: GRACE risk skorlaması

Yaş (yıl)	Puan	Kreatinin (mg/dL)	Puan
< 29	0	<0.39	1
30-39	0	0.4-0.79	3
40-49	18	0.8-1.19	5
50-59	36	1.2-1.59	7
60-69	55	1.6-1.99	9
70-79	73	2-3.99	15
80-89	91	>4	20
>90	100		
Kalp hızı (atım/dakika)	Puan	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Puan
<49.9	0	<79.9	24
50-69.9	3	80-99.9	22
70-89.9	9	100-119.9	18
90-109.9	14	120-139.9	14
110-149.9	23	140-159.9	10
150-199.9	35	160-199.9	4
>200	43	>200	0
MI öyküsü (+)	12	Kardiyak enzim (+)	15
Kalp yetmezliği öyküsü (+)	24	Perkütan revaskülarizasyon (-)	14
ST segment depresyonu (+)	11	Toplam puan =	

Yoğun farmakolojik tedavi altında girişimsel yaklaşımın geciktirilmesinin, optimal konservatif tedavi altında girişimsel yaklaşımın mümkün olduğu kadar erken yapılmasına üstün olduğunu gösteren kanıt yoktur [56]. Geç girişimsel yaklaşım ile karşılaştırıldığında, erken girişimsel yaklaşımla hastanede kalış süresi kısalsabilir, kanama komplikasyonları ve iskemik olaylar daha az olma eğilimindedir. GRACE risk skoru >140 olan yüksek riskli hastalarda, mümkünse 24 saat içinde, devam eden veya tekrarlayan angina, dinamik ST segment değişikliği, hemodinamik instabilite ve ciddi ventriküler aritmisi olan hastalarda ise 2 saat içinde koroner anjiyografi yapılması önerilmektedir (Tablo 7) [57].

Tablo 6. GRACE risk skoruna göre kayıt popülasyonlarındaki düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde, hastanede yatış zamanında ve 6 ay sonunda görülen mortalite

Risk kategorileri(üçte birlik)	GRACE risk skoru	Hastanedeki ölümler (%)
Düşük	≤108	<1
Orta	109-140	1-3
Yüksek	>140	>3
Risk kategorileri(üçte birlik)	GRACE risk skoru	Taburculuk sonrası 6. Ayda skoru ölüm (%)
Düşük	≤88	<3
Orta	89-118	3-8
Yüksek	>118	>8

Tablo 7. ST segment elevasyonsuz AKS'larda girişimsel yaklaşım önerileri

KAG zamanlaması	Klinik Özellikler
< 2 saat	Devam eden veya tekrarlayan angina, dinamik ST segment depresyonu veya elevasyonu, hemodinamik instabilite, ciddi ventriküler aritmi
< 24 saat	GRACE risk skoru >140 veya yüksek risk kriteri > 2
< 72 saat	GRACE risk skoru <140 veya yüksek risk kriteri < 1

STEMI'da de risk analizi, hastaya yaklaşım ve tedavi kararlarını yönlendirmede oldukça önemlidir. Risk analizinde genellikle klinik, EKG ve biyokimyasal parametreler birlikte kullanılır. 30 günlük mortalitenin %90'ından fazlasını öngörmek için 5 tane oldukça basit ama önemli başlangıç parametresi (yaş, sistolik kan basıncı, Killip sınıfı, kalp hızı ve infarktüs yerleşimi) kullanılabilir. Yaş, MI sonuçlarının güçlü öngördürücüsüdür. GUSTO-I çalışmasının çok değişkenli analizinde mortalite oranı 45 yaş altındaki hastalarda % 1.1 iken, 75 yaş üzerindeki hastalarda bu oran %20.5'e ulaşmıştır [62].

In-Time II çalışmasındaki 11.114 hastanın uzun süreli takibi ile STEMI-TIMI risk skorlaması geliştirilmiştir [63]. Bu skorlamaya göre 10 bazal değişkenin mortaliteyi öngörme kapasitesi %97 olarak tespit edilmiştir. Skoru 0 olan hastalarda mortalite oranı %1 iken, 8 ve üzerinde olan hastalarda bu oran %35.9'a yükselmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. STEMI hastalarında TIMI risk skorlaması

Risk faktörü	Puan
75 yaş	3
65-74 yaş	2
Diyabet	2
Hipertansiyon veya anjina	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	3
Kalp hızı > 100/dk	2
Killip sınıflaması III-IV	2
Vücut ağırlığı <67 kg	1
Anteriyor Mİ veya sol dal bloğu	1
Tedavi zamanı >4 saat	1

2.1.5. Prognoz

AKS'lu hastalarda kısa ve uzun dönem prognoz incelendiğinde, STEMI geçiren hastaların erken dönemdeki hastane içi mortalitesi, NSTEMI-AKS tanısı alan hastalara göre daha yüksek iken (sırası ile %7-%5), 6. aydaki ölüm hızlarının her iki durumda da çok benzer hale geldiği dikkat çekmektedir (sırası ile %12-%13) [67,68]. Dördüncü yılda ise NSTEMI-AKS tanılı hastaların ölüm oranlarının STEMI tanılı hastalara göre 2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir [66]. Orta ve uzun vadedeki bu farkın NSTEMI-AKS hastalarının daha yaşlı olması, bu hastalarda diyabet ve böbrek yetersizliği gibi komorbiditelerin daha sık olması, koroner arter ve damar hastalıkları yaygınlığının daha fazla olması ve enflamasyon gibi tetikleyici faktörlerin kalıcılığına bağlı olabileceği düşünülmüştür [62,67].

2.1.5.1. EKG'nin prognostik önemi

İstirahat durumunda çekilen 12 derivasyonlu EKG, AKS şüphesi bulunan hastalarda birinci basamak tanı aracıdır ve aynı zamanda riski belirlemek ve buna göre tedaviyi yönlendirmek açısından önemli bir role sahiptir.

En az iki ardışık derivasyonda olmak üzere, J noktasına göre V1, V2 veya V3 derivasyonlarında 0.2 mV ve diğer derivasyonlarda ise 0.1 mV kalıcı (>20 dakika) ST segment yükselmesi, acil reperfüzyon tedavisi gerektiren STEMI varlığını düşündürür [47]. İki veya daha fazla birbirini takip eden derivasyonlarda ST segment depresyonunun > 0,5 mm olduğu durumlar ise USAP/NSTEMI için anlamlıdır ve prognoz ile doğrudan bağlantılıdır [68]. ST segment depresyonunu gösteren derivasyonların sayısı ve depresyonun büyüklüğü, iskeminin şiddetini ve yaygınlığını göstermektedir. Bu durum olumsuz prognoz ile paralellik gösterir [47]. ST segment depresyonunun > 1 mm üzerinde olduğu durumlarda, miyokard infarktüsüne bağlı ölüm riski yıllık %11 oranında belirtilmiştir ve yine > 2 mm'in üzerinde olan ST segment depresyonu ise 6 kat artmış mortalite riski ile ilişkilidir [69]. Geçici ST elevasyon ile kombine ST depresyonu yüksek mortalite ile ilişkili bir alt grubu oluşturmaktadır.

Savonitto ve ark.'nın 12.142 AKS hastasının sonuçlarını inceledikleri GUSTO-IIb çalışmasında; 30 günlük ölüm ve MI oranları, T dalga inversiyonu olanlarda %5.5, ST segment elevasyonu olanlarda %9.4, ST segment depresyonu olanlarda %10.5 ve ST segment elevasyonu ve depresyonu olanlarda ise %12.4 olarak bildirilmiştir [62].

2.1.5.2. Miyokardiyal hasar belirteçlerin prognostik önemi

AMİ tanısı için kullanılan nekroz belirteçlerinin, AKS'larda hem kısa hem de uzun dönemdeki prognozu belirlediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunlar içerisinde prognozu belirleyen en hassas belirteçler, fetal ve erişkin kalbinden eksprese edilen genlerden üretilen ve sarkomerde kasılmayı düzenleyen üç alt birimden oluşan troponin kompleksinin birimleri olan troponin T ve I'dır [70,71].

Minör miyokard hasarının tespit edilmesinde troponin ölçümleri CK-MB ve miyogloblin ölçümlerine göre daha üstündür. Troponin T ve troponin I'nın kardiyak izoformları sadece kardiyak miyositlerinde eksprese olur. Bu yüzden, kardiyak troponin T ve I'nın belirlenmesi, miyokard hasarına özgül olup bu belirteçlere yeni altın standart rolünü kazandırır [70,71].

Troponin T ve troponin I, hastanedeki yatışın akut fazında ve uzun süreli izlem döneminde artan risk ile ilişkilidir. FRISC (Koroner arter hastalığında İnstabilite sırasında Fragmin) çalışmasının bir alt grup analizinde, 5 aylık süreç boyunca mortalitenin troponin T oranları ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Özellikle ilk 24 saat zarfında pik değere ulaşan troponin oranlarının, en önemli prognostik belirteçlerden biri olduğu gösterilmiştir. Troponin T negatifliğinin ise düşük riskli hasta gruplarının belirlenmesinde, CK-MB'den daha üstün olduğu belirlenmiştir [73].

Kardiyak troponin I yüksekliğinin, troponin T yükselmesi ile benzer prognostik etki taşıdığı da kanıtlanmıştır. Kararsız anginalı ve Q dalgasız miyokard infarktüs

hastaları kapsayan TIMI IIIB çalışmasında, mortalite oranı troponin I düzeyleri ile yakından ilişkili olup, en yüksek troponin I değerine sahip hastalarda 42 günlük izlem sonrasında mortalitenin %7.5'e ulaştığı gözlenmiştir. Bu geniş ölçekli çalışma verileri, troponinleri AKS'larda nekroz, prognoz ve tedavi yaklaşımını belirleyen en önemli tanı aracı haline getirmiştir.

2.1.5.3. Enflamatuar aktivite belirteçlerinin prognostik önemi

Günümüzde ateroskleroz çalışmaları, AKS'ların patofizyolojik mekanizması olan inflamasyon üzerine odaklanmaktadır. Plak rüptürü ve ardından gelişen tromboz, aterosklerozun en korkulan komplikasyonudur. Plağı rüptüre yatkın yapan nedenlerden belki de en önemlisi olarak plak içi inflamasyonun derecesi gösterilmektedir [73].

AKS'lar sıklıkla aterom plağının fibroz kapsülünde rüptür ya da yüzeysel erozyona bağlı bütünlük bozulması nedeniyle gelişir. Nörohumoral ve inflamatuvar faktörler aterosklerotik plağın destabilizasyonunda ve rüptüre meylinde önemli rol oynamaktadır.

Geçen on yıl içinde araştırılan sayısız enflamatuar belirteç içinde, yüksek duyarlı analizlerle ölçülen C-reaktif protein (Hs-CRP) en yaygın biçimde araştırılmış olan belirteçtir ve istenmeyen olayları belirlemede önemli bir prediktör olarak dikkat çekmektedir [76]. Akut faz proteinlerinin prototipi olan CRP, özellikle karaciğer ve vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından doku hasarı, infeksiyon ya da inflamasyon gibi durumlarda, interlökin-1 (IL-1) ve interlökin 6 (IL-6) gibi pro-inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak salınır [77,78]. Akut faz yanıtında tutarlı ve hızlı bir şekilde yükselmesi doğal immünitenin bir parçası olduğunu düşündürmektedir. C reaktif proteinin sadece inflamasyon ve kardiyovasküler riskin bir belirteci olmayıp aynı zamanda ateroskleroz sürecinde doğrudan rol oynayan proteinlerden biri olduğu da iddia edilmektedir [78].

Serum Amiloid A (SAA); akut faz yanıtında SAA apolipoprotein (apo) A1 ve A2'yi HDL partikülünden ayırarak daha büyük ve yoğun HDL haline getiren bir moleküldür. AMI seyrinde 24 saat içinde CRP ile birlikte yükseldiği ve kısa dönem mortaliteyi CRP ile benzer şekilde belirlediği gösterilmiş olup uzun vadedeki riski belirlemede kullanışlı olmadığı saptanmıştır [79].

IL-6 lökosit ve endotel hücre aktivasyonu için gerekli bir sitokindir. CRP gibi hepatik akut faz reaktanlarının sentezini artırır. AKS'lu hastalarda IL6 seviyeleri, kararlı anginası olanlara göre daha yüksek bulunmuştur [80]. IL-6 düzeyleri, sağlıklı erkeklerde gelecekte MI geçirme riski ve yaşlılarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur [81]. AKS seyrinde erken invazif girişimden fayda görebilecek bireyleri saptama da yararlı bir belirteç olduğu öne sürülmektedir. Buna karşın gün içinde düzeylerinde büyük oynamalar olması ve destekleyici çalışmaların yetersizliği nedeniyle AKS'larda rutin kullanıma girmiş bir belirteç değildir.

IL-10 başta makrofajlar olmak üzere birçok inflamatuvar hücreden üretilen, pro-inflamatuvar sitokin sentezini inhibe eden ve makrofaj fonksiyonlarını, endotelden adhezyon molekül ekspresyonunu baskılayan, protein yapıda major anti-inflamatuvar sitokindir [82]. İnsan aterosklerotik plaklarında gösterilen IL-10'un, hayvanlarda yapılan invitro ve invivo çalışmalarda aterosklerotik lezyon formasyonu ve stabilitesi için koruyucu rol oynadığı belirlenmiştir [83-85]. NSTE AKS olan kişilerde kişilerde kararlı anginası olanlara kıyasla IL-10 seviyesinin daha düşük olduğu ve IL10 seviyesi yüksek olan kişilerin daha iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir [86].

Doku nekroz faktörü- α (TNF- α), pek çok proinflamatuvar hastalıkta rol oynayan bir sitokindir. Obezite ile ilişkili insülin rezistansında ve obezitenin komplikasyonlarında rol oynayabilir. Hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenler ve endotel fonksiyonlarını etkiler [87]. Klinik çalışmalarda AKS seyrinde yükseldiği ve rekürren MI ve kardiyovasküler mortalitenin, başvuru anında TNF- α düzeylerinin daha yüksek olan hastalarda, daha fazla olduğu gözlenmiştir [88,89]. AKS'larda kullanılan inflamasyon belirteçlerinin bir kısmı Tablo 9'da özetlenmiştir

Tablo 9. İnflamasyon belirteçleri

Akut faz reaktanları	C-reaktif protein, Serum amiloid A
Oksidatif stres belirteçleri	Myeloperoksidaz, Okside LDL
Sitokinler	MCP-1, IL-6, IL-10, IL-18, TNF-a
Metalloproteinazlar	MMP 9, PAPP-A
Büyüme faktörleri	VEGF, HGF, PIGF
Platelet aktivasyonu belirteçleri	Soluble CD-40 ligand

2.1.5.4. Nörohümorale aktivasyon belirteçlerinin prognostik önemi

B tipi natriüretik peptid (BNP), ventrikül duvar gerilimindeki artışa yanıt olarak salınan ve sıvı hemostazında rol oynayan bir nöroendokrin hormondur. BNP, pro-BNP adı verilen bir prohormon olarak salınır ve enzimatik olarak aktif C-terminal parçası (BNP) ve daha büyük bir N-terminal parçasına (NT-proBNP) ayrılır. Özellikle daha önceki iskemik hasar ya da transmural miyokard infarktüsü sonrası yeniden şekillenme sırasında sol ventrikülde gelişen çap ve basınç artışı, AMI sırasında natriüretik peptidlerin yükselmesine neden olabilir. Deneysel çalışmalar, infarktüs sırasında hem infarktli dokuda hem de çevre canlı miyokarda BNP gen transkripsiyonunun arttığını göstermiştir [90]. Transmural miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda ilk 24 saatte AMİ yaygınlığı ile orantılı bir BNP piki görülürken [91], sol ventrikül disfonksiyonu geliştirecek olan hastalarda yeniden şekillenme nedeni ile 5. gün civarında ikinci bir pik görülebilir [92].

Akut koroner sendrom ile hastaneye başvuran hastalarda natriüretik peptidlerle ilgili çalışmalar, hem BNP hem de NT-proBNP değerlerinin prognostik önemi olduğunu göstermiştir. BNP değerleri en düşük olan gruptaki hastaların 10 aylık mortalitesi %1 olarak saptanırken en yüksek değerlere sahip grupta bu oran % 9 olarak bulunmuştur. BNP değerleri için 80 pg/L kestirim değeri alındığında, bu değer üzerinde BNP seviyesi olan hastaların 30. gün ve 10. ayda ölüm, kalp yetersizliği ya da MI oranları anlamlı olarak fazla bulunmuştur [93]. NT-proBNP çalışmalarında da benzer sonuçlar tespit edilmiştir [94]. BNP ya da NT-proBNP

düzelelerini troponinler ya da CRP ile kombine eden çalışmalarda troponin yüksekliği gelecekte Mİ geçirme olasılığını daha fazla belirlerken, NT-proBNP ölüm riskini belirleyen en değerli belirteç olarak saptanmıştır [95]. Mevcut çalışmalarda, AKS'lu hastalarda BNP/NT-proBNP düzeylerinin tedaviyi yönlendirmede etkisi olacağına dair bir veri sunmamaktadır. Bütün bu verilere karşın günümüzde AKS'lu hastaların rutin değerlendirmesinde natriüretik peptidler ne yazık ki aktif olarak kullanılmamaktadır.

2.1.5.5. Böbrek işlev belirteçleri ve glomerüler filtrasyon hızının prognostik önemi

Akut koroner sendromlu hastalarda böbrek işlevi bozukluğu, uzun dönemdeki mortalitenin güçlü, bağımsız bir tahmin etmenidir ve bu hastalarda KBH prevalansı giderek artmaktadır. KBH olan kişilerde, kardiyovasküler hastalıklar renal yetersizliğin derecesinden bağımsız olarak daha sık meydana gelmektedir ve prognozu olumsuz yönde etkilemektedir [99].

Kronik böbrek hastalığı terimi, renal hasarın başlangıcından renal replasman tedavisinin gerektiği son-dönem böbrek yetmezliğine kadar gelişen geniş bir spektrumunu kapsamaktadır. KBH, GFH'nda azalma olsun veya olmasın, böbrekte üç aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması ya da GFH'nın üç aydan uzun bir sürede 60 ml/dk/1.73 m² 'den düşük olması olarak tanımlanmaktadır. Son dönem böbrek hastalığı ise GFH'nın 15 ml/dk/1.73 m² 'nin altında olduğu, genellikle geri dönüşümsüz bir durumdur ve hayatın sürdürülebilmesi için mutlaka renal replasman tedavisi gerekir [12,13,58].

The National Kidney Foundation (NFK)/Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)" kılavuzları kronik böbrek hastalığı evrelerini, normal böbrek işlevi (dönem 1, t-GFH>90 ml/dk), hafif KBH (dönem 2, t-GFH 60-89 ml/dk), orta KBH (dönem 3; t-GFH 30-59 ml/dk), ciddi KBH ve böbrek yetersizliği (dönemler 4-5; t-GFH < 30 ml/dk) şeklinde beş evreye ayırmıştır [13, Tablo 10].

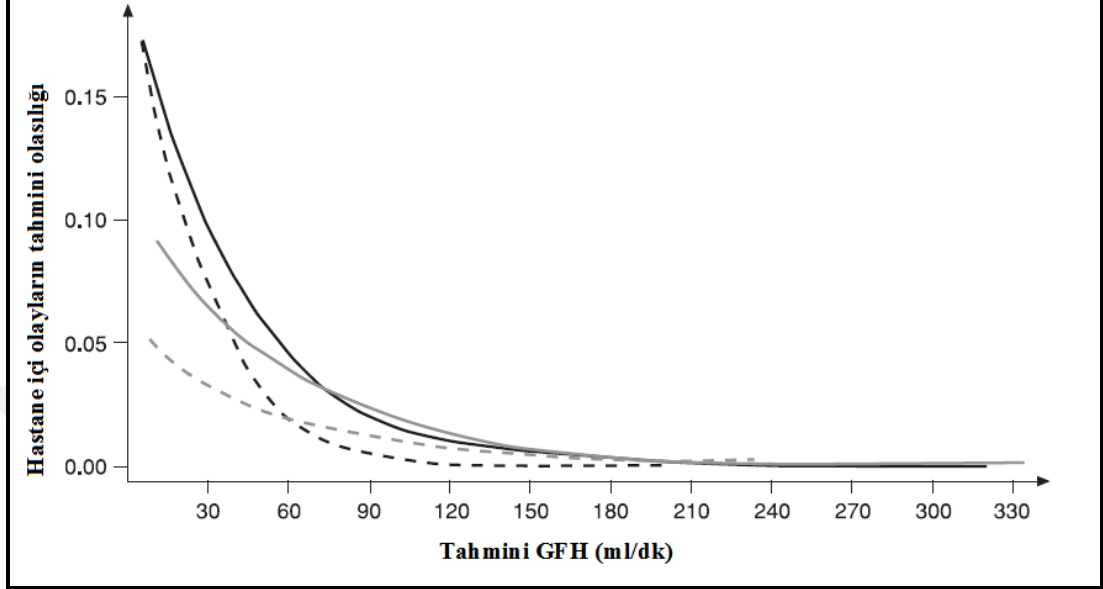
Tablo 10. Ulusal Böbrek Vakfı'na göre kronik böbrek hastalığının evreleri [13]

Evre	Tanım	GFH (mL/dak/ 1.73 m ²)
1	GFH normal veya hafif artmışken böbrek hasarı	>90
2	GFH'da hafif düşüşle birlikte böbrek hasarı	60-89
3	GFH'da orta derecede azalma	30-59
4	GFH'da şiddetli azalma	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)

Akut koroner sendromlu hastalarda yapılan klinik çalışma verileri, farklı çalışmalardaki spesifik dışlama kriterlerinin varlığına bağlı olarak hastaların %25-40'ında orta-ağır KBH olduğunu göstermektedir [10,106,109]. Ulusal ve uluslararası kayıtlara göre AKS popülasyonundaki orta-ağır KBH prevalansının en az %40 olduğu ileri sürülmektedir [11,13]. Kardiyovasküler hastalıklar, son dönem böbrek hastalığı olanlar kişilerdeki en sık ölüm nedenidir ve mortalitenin yaklaşık yüzde 50'sinden sorumlu tutulmaktadır [12,107-109].

Böbrek işlev bozukluğu, AKS'lu hastalarda ortaya çıkabilecek majör kanamalar içinde önemli bir risk faktörüdür. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kanama olasılığının 1.48-1.53 kat artış gösterdiği ileri sürülmektedir. Üremiye bağlı trombosit işlev bozukluğu gibi hemostatik anormallikler ve azalmış ilaç klirensi bu ilişkinin olası sebepleri arasındadır. Kanama riski, azalan t-GFH ile birlikte orantısal olarak artmaktadır. GRACE kayıt sisteminde, azalan böbrek işlevi ile görülen kanama riskindeki artış, ölüm riski artışı ile paralellik göstermektedir (Şekil 6). Bu nedenle KBH olan ve özellikle yüksek risk taşıyan hastalarda agresif girişimsel ve/veya antikoagülan/ antitrombotik tedavi uygulanırken özel dikkat gösterilmelidir [109].

Şekil 6. Parçalanmamış heparin (düz eğri) ve düşük molekül ağırlıklı heparin (kesikli eğri) ile tedavi edilen hastalarda t-GFH düzeyine göre Kernel hastane içi mortalite (siyah) veya kanama (gri) eğrileri. Collet ve arkadaşlarından uyarlanmıştır [109].



Klinik pratikte sık olarak uygulanan yaklaşım, yalnızca serum kreatinin konsantrasyonuna göre böbrek işlevinin belirlenmesi şeklindedir. Ancak bu hatalı bir yaklaşımdır. Serum kreatinini, böbrek işlevindeki hafif-orta azalmalara duyarsız olduğu ve GFH ile olan ilişkisi lineer olmadığı için böbrek işlevinin değerlendirilmesinde sıklıkla hatalı sonuç vermektedir [142]. Örneğin, serum kreatinini 1.2 mg/dl olan 65 yaşında bir kadın böbrek yetersizliği açısından klinik olarak dikkat çekmeyebilir ancak CG formülü ile hesaplanan t-GFH 48 ml/dk şeklindedir. Bu da özellikle ilaç dozlarının ayarlanması için oldukça önemli eşik değerlerden bir tanesidir.

CRUSADE çalışmasında böbrek işlevlerinin, t-GFH hesaplama formülleri ile değil de serum kreatinine dayanarak değerlendirilmesinin, KBH saptanan hasta sayısını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Birçok çalışma, AKS'lu hastalarda böbrek işlevinin değerlendirilmesinde yalnız başına serum kreatinine bakılarak değerlendirme yapılmaması, bunun yerine özellikle t-GFH hesaplama formüllerinden birinin kullanılması gerektiğinin önemine işaret etmektedir [110].

MDRD ve CG formülleri, t-GFH'nın hesaplanmasında en sık kullanılan formüllerden ikisidir. Bu formüllerde yaş, cinsiyet ve etnik köken gibi bireysel özelliklere bağlı farklılıklar da dikkate alındığından GFH hakkında bu formüller, tek başına serum kreatinin konsantrasyonu ölçümüne göre daha doğru bilgiler verebilmektedir [19]. 24 saatlik idrar toplanarak yapılan kreatinin klerensi ölçümünün ise t-GFH hesaplama formülleri kadar güvenilir olmadığı gösterilmiştir. Bundan dolayı GFH'nın değerlendirilmesinde t-GFH hesaplama formüllerinin kullanımı önerilmektedir [19].

Akut koroner sendrom'lu hastalarda böbrek işlev bozukluğunun prognostik değerini araştıran birçok çalışma olmasına karşın bu çalışmaların çoğundaki veriler, gerçek hayattaki hasta populasyonlarından ziyade genellikle katı inklüzyon kriterleri olan ve ardışık olarak seçilmemiş çalışma populasyonlarından elde edilmiştir. Ek olarak, bu çalışmalarda böbrek disfonksiyonunun göstergesi olarak kullanılan kıstas genellikle kreatinin seviyesinin normalin üzerinde oluşu şeklinde tanımlanmış ve renal fonksiyonun daha iyi göstergesi olan t-GFH üzerine yoğunlaşılmalıdır [20-23]. AKS'lu hastalarda t-GFH hesaplama formülleri ve prognoz arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar ise sayı olarak yetersiz olmalarının yanı sıra genellikle ya tek bir yöntemle (CG, MDRD veya CKD-EPI gibi) ya da yalnızca iki yöntemin birbiri ile karşılaştırılmaları olarak tasarlanmıştır. Bu yöntemler dışında literatürde daha yeni formüllerin bulunması ve bunlarla ilgili prognostik çalışmaların kısıtlı olması, en önemlisi de hangi formülün prognozu belirlemede daha etkin olduğunu karşılaştıran kıyaslamalı çalışmaların olmaması, bu konu üzerinde daha fazla durulması gerekliliğini gündeme getirmiştir. Kronik böbrek hastalığının tespitinde kullanılan t-GFH hesaplama formülleri tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Tahmini GFH hesaplama formülleri

Tahmini GFH hesaplama Formülleri		
Cockroft-Gault (ml/dk) [111]	E	$[(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo}] / (72 \times \text{sCr})$
	K	$\{[(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo}] / (72 \times \text{sCr})\} \times 0.85$
Modified Cockroft-Gault (ml/dk) [112]	E	$[(140 - \text{yaş}) \times \text{ideal kilo}] / (72 \times \text{sCr})$
	K	$\{[(140 - \text{yaş}) \times \text{ideal kilo}] / (72 \times \text{sCr})\} \times 0.85$
Jeliffe 1971 (ml/dk) [113]	E	$[(100/\text{SCr}) - 12] \times (\text{BSA}/1.73)$
	K	$[(80/\text{SCr}) - 7] \times (\text{BSA}/1.73)$
Jeliffe 1973 (ml/dk) [113]	E	$\{[98 - 0.8 \times (\text{yaş} - 20)] \times \text{BSA}\} / (\text{Scr} \times 1.73)$
	K	$\{[98 - 0.8 \times (\text{yaş} - 20)] \times (\text{BSA}/1.73)\} / (\text{SCr} \times 0.0113)$
Mawer (ml/dk) [114]	E	$\{\text{kilo} \times [29.3 - (0.203 \times \text{yaş})] \times [1 - (0.03 \times \text{sCr})]\} / [(14.4 \times \text{sCr})]$
	K	$\{\text{kilo} \times [25.3 - (0.175 \times \text{yaş})] \times [1 - (0.03 \times \text{sCr})]\} / [(14.4 \times \text{sCr})]$
Gates (ml/dk) [115]	E	$[(89.4 \times \text{SCr}^{-1.2}) + (55 - \text{yaş})] \times (0.447 \times \text{SCr}^{-1.1}) \times (\text{BSA}/1.73)$
	K	$[(60 \times \text{SCr}^{-1.1}) + (56 - \text{yaş})] \times (0.3 \times \text{SCr}^{-1.1}) \times (\text{BSA}/1.73)$
Hull (ml/dk) [116]	E	$\{[(145 - \text{yaş}) / \text{SCr}] - 3\} \times (\text{kilo}/70)$
	K	$\{[(145 - \text{yaş}) / \text{SCr}] - 3\} \times (\text{kilo}/70) \times 0.85$
Rule (mL/min 1.73m ²) [117]	E	$\text{Exp}[(1.911 + (5.249/\text{sCr}) - (2.114/\text{sCr}^2) - (0.00686 \times \text{yaş})]$
	K	$\text{Exp}[(1.911 + (5.249/\text{sCr}) - (2.114/\text{sCr}^2) - (0.00686 \times \text{yaş})] - 0.205$

Tablo 11. Tahmini GFH hesaplama formülleri (devamı)

Salazar-Corcoran (ml/dk) [118]	E	$\{(137 - \text{yaş}) \times [(0.285 \times \text{kilo}) + (12.1 \times \text{boy}^2)]\} / (\text{SCr} \times 51)$
	K	$\{(146 - \text{yaş}) \times [(0.287 \times \text{kilo}) + (9.74 \times \text{boy}^2)]\} / (\text{SCr} \times 60)$
Davis Chandler (ml/dk) [119]	E	$(140 - \text{yaş}) / \text{SCr}$
	K	$[(140 - \text{yaş}) / \text{SCr}] \times 0.85$
Wright (ml/dk 1.73m ²) [120]	E	$\{[6580 - (38.8 \times \text{yaş})] \times \text{BSA}\} / \text{SCr}$
	K	$\{[\{6580 - (38.8 \times \text{yaş})\} \times \text{BSA}] / \text{SCr}\} \times 0.85$
MDRD (ml/dk 1.73m ²) [121]	E	$186 \times \text{sCr}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times [1.21 \text{ if African-American}]$
	K	$186 \times \text{sCr}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times 0.742 \times [1.21 \text{ if African-American}]$
Re-expressed MDRD (ml/dk 1.73m ²) [122]	E	$175 \times \text{sCr}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times [1.21 \text{ if African-American}]$
	K	$175 \times \text{sCr}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times 0.742 \times [1.21 \text{ if African-American}]$
Edwards-White (ml/dk) [123]	E	$\text{CrCL} = (94.3/\text{sCr}) - 1.8$
	K	$\text{CrCL} = (69.9/\text{sCr}) - 2.2$
Virga (mL/min) [124]	E	$\{[69.4 - (0.59 \times \text{yaş})] + (0.79 \times \text{kilo})\} / \text{sCr} - 3.0$
	K	$\{[57.3 - (0.37 \times \text{yaş})] + (0.51 \times \text{kilo})\} / \text{sCr} - 2.9$
CKD-EPI (ml/dk) [125]	E	$144 \times (\text{sCr} / 0.9)^a \times (0.993)^{\text{yaş}}$ Serum creatinine ≤ 0.9 mg/dL $a = -0.411$ Serum creatinine > 0.9 mg/dL $a = -1.209$
	K	$141 \times (\text{sCr} / 0.7)^a \times (0.993)^{\text{yaş}}$ Serum creatinine ≤ 0.7 mg/dL $a = -0.329$ Serum creatinine > 0.7 mg/dL $a = -1.209$

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirilen prospektif longitudinal bir çalışmadır. Araştırma öncesi Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan izin alınmış ve çalışma süresince izin dahilinde yer alan ve 1975 yılında yayınlanan İnsan Hakları Helsinki Deklarasyonu'na sadık kalınmıştır. Gerekli etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışmaya 29.12.2005 ve 24.05.2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne 2004 ACC/AHA ve 2000 ESC/AHA ortak kılavuzlarına göre AMI ve NSTEMI/USAP-AKS tanısı ile yatırılan ve Kocaeli Üniversitesi Akut Koroner Sendrom Bilgi Sistemi'nde (KOUAKSBS) kayıtları düzenli olarak yapılmış toplam 816 hasta alınmıştır.

Çalışma süresince, daha önce kayıtları alınmış ve halen kayıtlanmakta olan 816 hastanın 172'sine telefon ile ulaşılamaması, 18 hastaya kontrol süreleri içerisinde intrakardiyak defibrilatör (ICD) takılması, 2 hastada neoplastik hastalık tespit edilmesi, 19 hastanın araştırmaya katılmayı kabul etmemesi ve 3 hastanın başvuru anında aktif enfeksiyonunun olması nedeniyle toplam 214 hasta çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel analiz, en az 1 yıl süresince aktif olarak takip edilen toplam 602 hasta üzerinden gerçekleştirildi.

Tüm hastalar, ayrıntılı öyküleri alınıp hem STEMI, hem de NSTEMI/USAP AKS için ayrı ayrı TIMI risk skorlamaları yapılarak kayıt altına alındı. Aktif enfeksiyon, neoplastik hastalık, bilinç bozukluğu, gebelik, intrakardiyak defibrilatör takılmış olması çalışmanın dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Hastalardan acil servise başvurusu anında veya koroner yoğun bakım ünitesine yatırıldıkları anda antekübital venden kan örnekleri alındı. Başvuru anında ve göğüs ağrısından 4-6 saat sonra olacak şekilde silikonlanmış heparinli tüplere alınan kan örneklerinde troponin, kreatin kinaz -MB (ng/ml) ve miyogloblin ölçümleri hastanemiz koroner yoğun bakım ünitesinde bulunan yatak başı Triage Biosite diyagnostik cihazında yapıldı. Yatış sırasında alınan kan örnekleri haricinde, tüm

hastalardan ilk 24 saat içerisinde alınan açlık kan örneklerinde, glukoz, total kolesterol, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), üre, kreatinin ve karaciğer enzimlerini içeren rutin laboratuvar incelemeleri yapıldı. Tahmini GFH hesaplanmasında kullanılan kreatinin değerleri, Architect C 16000 cihazında R1 (sodyum hidroksit) ve R2 (pikrik asit) içeren CreaC kitleri ile ölçüldü.

STEMI tanısı alan hastalara, acil reperfüzyon tedavisi olarak uygulanan trombolitik tedavi veya primer perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) işlemi sonrasında standart antiiskemik ve antitrombotik tedavi uygulandı. NSTEMI ve USAP tanısı alan hastalara ise 24-48 saatlik standart antiiskemik ve antitrombotik tedavi altında erken invazif yaklaşım uygulandı. Koroner anjiyografi ve endikasyon mevcutsa revaskülarizasyon önerilen hastalara işlemi kabul ettiklerine dair yazılı ve imzalı onay alındıktan sonra Philips Integris H 3000 veya Siemens ARTIS MPC marka anjiyografi cihazları ile koroner anjiyografi ve ventrikülografi tetkikleri yapıldı. Anjiyografide ana koroner arter ve dallarından en az birisinde %50 ve üzerinde darlık bulunması koroner arter hastalığı olarak değerlendirildi. Revaskülarizasyon yaklaşımı olarak perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter baypas greft (CABG) operasyonuna uygun hastalar çalışmadan habersiz üç ayrı invazif kardiyolog ve üç ayrı kalp damar cerrahından oluşan ortak konseyin değerlendirilmesiyle belirlenerek uygun tedavi yaklaşımı hastalara önerildi. Tüm hastalar yazılı izinleri alınarak, 1 yıl süresince her ay şikâyetlerinin sorgulanması ve muayene amacıyla telefonla poliklinik kontrolüne çağrılarak takip edildi. Bir yıllık takip süresince ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve yatış gerektiren tekrarlayan angina, yeni kardiyovasküler olay (YKVO) olarak tanımlanarak çalışmanın sonlanım ölçütü olarak kabul edildi.

3.1. İstatistiksel analiz

Araştırmanın istatistik analizinde SPSS 13.0 (Chicago, IL, USA) ve MedCalc (Mariakerke, Belgium) istatistik paket programları kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler medyan (ortanca) ve çeyrek değerler arası genişlik (interquartile range) sınıflandırılmış değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Hastalar 1 yıllık takip süresince YKVO gelişenler ve gelişmeyenler şeklinde gruplara ayrıldı. Tüm değişkenlere dağılım testleri uygulandıktan sonra normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student-t testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sınıflandırılmış değişkenlere ise çok gözlü χ^2 (Chi-square) veya Fischer'in testi uygulandı.

YKVO gelişen ve gelişmeyenlerde anlamlı olarak farklı bulunan t-GFH formüllerinin olay gelişimini saptamada kullanılabilecek uygun kestirim değerleri MedCalc istatistik paket programı kullanılarak ROC eğrisi analizi ile otomatik olarak belirlendi. ROC eğrisi analizi ile her bir formülün eğri altında kalan alan değerleri c istatistikleri kullanılarak birbirleri ile karşılaştırıldı. Çalışma grubundaki hastalar, t-GFH değerlerinin riskli kestirim değerlerine göre gruplandırılarak farklı formüllere göre yüksek veya düşük t-GFH seviyelerine sahip olan kişilerde YKVO gelişimi karşılaştırıldı. Bir yıllık takip süresince YKVO gelişimi ile ilişkili olabilecek klinik ve biyokimyasal parametreler, tek değişkenli Cox regresyon analizleri ile incelendi.

Çalışma grubundaki hastalar, farklı t-GFH formülleri kullanılarak National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) kılavuzu tanımlamasındaki kronik böbrek hastalığı evrelerine göre gruplandırılıp, evre 1, evre 2, evre 3, evre 4 ve evre 5 şeklindeki hasta gruplarında olaysız sağkalım ve mortalite incelendi. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier ve log-rank analizleri kullanıldı.

Farklı formüller kullanılarak ayrı ayrı yapılan kronik böbrek hastalığı evrelerinin YKVO gelişimi ile ilişkisini değerlendirmek ve hangi formüle göre yapılan evrelendirmenin olay gelişimini öngördürmede daha etkin olduğunu karşılaştırmak için 1 yıllık mortalite, üç ayrı Cox regresyon analizi modeli ile değerlendirildi. Birinci modelde, farklı formüller kullanılarak yapılan kronik böbrek hastalığı evrelerine göre, evre 1'e kıyasla, evre 2, evre 3, evre 4 ve evre 5 grubuna giren hastalardaki hazard oranları hesaplandı. İkinci model, yaş, cinsiyet ve kilo değişkenlerinin analize katılmasıyla elde edildi. Üçüncü model ise, tek değişkenli analizlerde olaysız sağkalım ve mortalite arasında ilişki saptanmış ve p değerleri 0.1'in altında olan tüm risk faktörlerinin [yaş, cinsiyet, hipertansiyon öyküsü, diyabet öyküsü, geçirilmiş Mİ öyküsü, hastaların daha önce kullandıkları ilaçlar, hastanede uygulanan ilaçlar, boy, kilo, nabız, hemoglobin, log (kreatinin), log (üre), log (gensini skoru), log (AKŞ) şeklindeki toplam 18 değişken] analize katılmasıyla elde edildi. Açlık kan şekeri, üre, kreatinin ve Gensini skoru normal dağılım göstermediği için çok değişkenli analizlerde bu parametrelerin log değerleri kullanılmıştır. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde Enter metodu kullanıldı ve p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 28 ila 87 arasında (ortalama 60 ± 10 yıl) değişen toplam 602 hasta alındı. Hastaların 160'ı kadın (%26,6), 442'si erkek (%73,4) olup, olguların 220'sinde USAP (%36,5), 182'sinde NSTEMI (%30,2) ve 200'ünde STEMI (%33,2) tanıları mevcut idi. Hastaların 301'inde hipertansiyon (%50), 199'unda diyabetes mellitus (%33,1), 215'inde daha önce tanısı konmuş hiperlipidemi (%35,7), 312'sinde sigara kullanım öyküsü (%56,1), 142'sinde ise ailede koroner arter hastalığı öyküsü (%23,6) mevcuttu. Altı ay öncesi olmak koşulu ile 131 hastada (%21,8) geçirilmiş miyokard infarktüsü, 63 hastada (%10,5) geçirilmiş perkütan invazif girişim ve 58 hastada (%9,6) geçirilmiş by-pass operasyonu öyküsü mevcuttu. Hastaların temel klinik özellikleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Temel klinik özellikler

KLİNİK ÖZELLİKLER	HASTA SAYISI	%
Hipertansiyon	301	50.0
Diyabet	199	33.1
Hiperlipidemi	215	35.7
Sigara	338	56.1
Aile öyküsü	142	23.6
Geçirilmiş MI	131	21.8
Geçirilmiş PKG	63	10.5
Geçirilmiş ACBG	58	9.6
STEMI	200	33.2
NSTMI	182	30.2
USAP	220	36.5

Hastaların başvuru öncesinde almakta oldukları medikal tedavi incelendiğinde, Aspirin, Beta Blokerler ve ACE inhibitörleri ilk üç sırada yer almaktaydı. İlaç kullanım öyküsü Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. İlaç kullanım öyküsü

DAHA ÖNCE ALDIĞI İLAÇ	HASTA SAYISI	%
Aspirin	221	36.7
Beta blokör	170	28.2
ACE inhibitörü	140	23.3
Statin	102	16.9
Nitrat	94	15.6
AT-II blokörü	62	10.3
Diüretik	57	9.5
Kalsiyum kanal blokörü	56	9.3
ADP reseptör blokörü	30	5.0

Hastalar fizik muayene bulguları yönünden incelendiğinde; sistolik kan basıncı ortalama 127 ± 25 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama 77 ± 14 mmHg ve nabız sayısı ortalama 77 ± 15 vuru/dk şeklindeydi. Fizik muayene bulguları Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Fizik muayene bulguları

DEĞİŞKENLER	ORTALAMA±SS n=602	ARALIK (min-max)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	127 ± 25	60 - 220
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	77 ± 14	50 - 125
Nabız (vuru/dk)	77 ± 15	35 - 153
Boy (cm)	168 ± 9	125 - 190
Kilo (kg)	78 ± 13	47 - 135

Başvuru sırasında çekilen 12 derivasyonlu EKG bulguları incelendiğinde, 122 hastada (%20,3) izole T dalga inversiyonu, 69 hastada (%11,5) ST depresyonu, 94 hastada (%15,6) ST depresyonu ve T dalga inversiyonu, 207 hastada (%34,4) ise ST segment elevasyonu mevcuttu. 110 hastada (%18,3) ise EKG’de değişiklik izlenmedi. Ritim, 559 hastada (%92,8) sinüs ritmi iken 43 hastada (%7,2) ise atriyal fibrilasyon (AF) şeklindeydi. EKG bulguları Tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15. EKG değişkenleri

EKG	HASTA SAYISI	%
Değişiklik yok	110	18.3
İzole T dalga inversiyonu	122	20.3
ST depresyonu	69	11.5
ST depresyonu ve T dalga inv.	94	15.6
St segment elevasyonu	207	34.4

Hastalarda en sık rastlanılan koroner anjiyografi bulguları sırasıyla tek damar hastalığı (% 40,2) ve iki damar hastalığı (% 25,9) şeklindeydi. Üç hastada (% 0,5) ise anjiyografik olarak % 50'nin altında plaklar saptandı. Koroner anjiyografi bulguları Tablo 16'de gösterilmiştir.

Tablo 16. Koroner anjiyografi bulguları

ANJİOGRAFİ	HASTA SAYISI	%
Anjiyografi yapılamayan	8	1.3
Hastalık yok	3	0.5
Tek damar hastalığı	242	40.2
İki damar hastalığı	156	25.9
Üç damar hastalığı	155	25.7
LMCA hastalığı	22	3.7
Yan dal hastalığı	16	2.7

Laboratuvar bulguları incelendiğinde, 181 hastada (%30,6) hiperkolesterolemi, 243 hastada (%40.4) ise hipertrigliseridemi mevcuttu. HDL düzeyi 40 mg/dl'nin altındaki hasta sayısı 360 (%59,8) şeklindeydi ve 602 hastanın tamamının LDL seviyeleri 100 mg/dl'nin üzerinde olarak tespit edildi. Biyokimya bulguları Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Biyokimya bulguları

DEĞİŞKENLER	ORTALAMA±SS n=602	ARALIK (MİN-MAX)
Açlık kan şekeri, mg/dl	124 ± 65.8	64 - 488
Üre, md/dl	43.4 ± 27.9	13 - 285
Kreatinin, mg/dl	1.2 ± 0.9	0.6 – 10.5
Total Kolesterol, mg/dl	182 ± 41.3	100 - 357
HDL, mg/dl	38.5 ± 8.8	24 – 67
LDL, mg/dl	138 ± 21.4	104 - 249
VLDL, mg/dl	30.8 ± 9.2	16,6 - 58
Trigliserid	166 ± 91	76 – 783
Hb, g/dl	13.3 ± 1.99	7.0 – 18.9
Lökosit sayısı, K/µL	7.02 ± 4.7	3.05 – 29.3

Hastanede yatış süresince uygulanan medikal tedavi olarak, hastaların tama yakın kısmına aspirin ve klopidogrel tedavileri verildi. Hastane içinde uygulanan medikal ve invazif tedavi Tablo 18’de gösterilmiştir. Tablo 18’de gösterilen 24-48 saatlik medikal tedavi periyodu sonrasında tüm hastalara diyagnostik koroner anjiyografi işlemi uygulandı. Koroner anjiyografi bulguları doğrultusunda, uygun endikasyona göre 69 hastaya (%11,5) CABG, 393 hastaya (%65,3) elektif şartlarda PKG ve 36 hastaya da (%6) primer PTCA olacak şekilde toplam 497 hastaya (%82.6) revaskülarizasyon işlemi uygulandı. Primer PTCA yapılan hastalardan sadece bir tanesi sonradan CABG operasyonuna alındı.

Tablo 18. Hastanede yatış süresince uygulanan tedavi

TEDAVİ	HASTA SAYISI	%
Aspirin	600	99.7
Klopidogrel	574	95.3
Beta bloker	539	89.5
Nitrat	200	33.2
Ca kanal bloker	37	6.1
Fibrik asit	8	1.3
GpIIb/IIIa	66	10.8
ACE inhibitörü	519	86.2
Diüretik	67	11.1
Statin	552	86.7
Heparin	78	13.0
Enoksaparin	496	82.4
Trombolitik	157	26.1
SKZ	70	11.6
tPA	87	14.5
Primer PTCA	36	6.0
PTCA	393	65.3
ACBG	69	11.5

Toplam 1 yıllık izlem süresince hastaların 138'inde (%23) YKVO gelişti. YKVO gelişen 138 hastanın 69'unda (% 11.5) ölüm, 69'unda (% 11,5) yatış gerektiren tekrarlayan angina ve tekrarlayan angina ile başvuran bu 69 hastanın 20'sinde (tüm hastalara uyarlandığında %3,0) ise fatal olmayan MI gerçekleştiği tespit edildi. 12 aylık izlem süresince gelişen YKVO'lar Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Bir yıllık takip içinde yeni gelişen kardiyovasküler olaylar

KARDİYOVASKÜLER OLAY	HASTA SAYISI	%
Olay yok	464	77.0
Tekrarlayan angina	69	11.5
Ölümcül olmayan MI	20	3.3
Ölüm	69	11.5

Bir yıllık takip süresi içerisinde temel klinik özellikler ve yeni gelişen kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki incelendiğinde, erkek cinsiyete göre kadınlarda olay gelişiminin daha fazla olduğu belirlendi. Yeni kardiyovasküler olay geçiren hastaların anamnezinde hipertansiyon ve diyabet öyküsü anlamlı ölçüde daha yüksek sıklıktaydı. Hiperlipidemi öyküsü, aile öyküsü, sigara kullanım öyküsü, geçirilmiş miyokard infarktüsü ve geçirilmiş revaskülarizasyon öyküsü ile 1 yıl içerisinde gelişen yeni kardiyovasküler olaylar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Takip süresince yeni koroner olay gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Temel klinik özellikler ve YKVO arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER	YKVO (-) (n=464)	YKVO (+) (n=138)	<i>p</i>
Yaş	59.9 ± 10.8	61.9 ± 10.5	0.907
Erkek/ Kadın	352/112	90/48	0.013
Hipertansiyon	219 (%47.2)	82 (%59.4)	0.012
Diyabet	136 (%29.3)	63 (%45.7)	<0.001
Hiperlipidemi	162 (%34.9)	53 (%38.4)	0.452
Sigara Kullanan	256 (%44.8)	82 (%40.6)	0.377
Aile öyküsü	112 (%24.1)	30 (%21.7)	0.560
Geçirilmiş MI	93 (%20.0)	38 (%27.5)	0.061
Geçirilmiş PKG	50 (%10.8)	13 (%9.4)	0.648
Geçirilmiş ACBG	46 (%9.9)	12 (%8,7)	0.670

Hastaların hastaneye başvuru öncesinde kullandıkları ilaçlar ve YKVO arasındaki ilişki incelendiğinde, YKVO gelişen hastalarda nitrat ve diüretik kullanım öyküsünün olay gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla olduğu, kalsiyum kanal blokeri kullanım öyküsünün ise anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaneye yatış öncesi aldığı tedavi ile YKVO arasındaki ilişki

DAHA ÖNCE ALDIĞI TEDAVİ	YKVO (-) (n=464)	KVO (+) (n=138)	<i>p</i>
Aspirin	165 (%35.6)	56 (%40.6)	0.283
Klopidogrel	21 (%4.5)	9 (%6.5)	0.344
Beta blokör	124 (%26.7)	46 (%33.3)	0.130
ACE inhibitörü	105 (%22.6)	35 (%25.4)	0.505
Statin	74 (%15.9)	28 (%20.3)	0.233
Nitrat	62 (%13.4)	32 (%23.2)	0.005
AT-II blokörü	44 (%9.5)	18 (%13.0)	0.227
Diüretik	36 (%7.8)	21 (%15.2)	0.009
Ca kanal blok	49 (%10.6)	7 (%5.1)	0.051

Biyokimyasal parametreler ve YKVO arasındaki ilişki incelendiğinde açlık kan şekeri, üre ve kreatinin seviyelerinin YKVO gelişen hastalarda YKVO gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, hemoglobin değerlerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu üç parametre dışında lipid profili ve lökosit değerleri için olay gelişen ve gelişmeyen kişilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Biyokimyasal parametreler ve 1 yıl içerisinde gelişen olaylar arasındaki ilişki Tablo 22’te gösterilmiştir.

Tablo 22. Biyokimya parametreleri ile YKVO arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER	YKVO (-) (n=464)	YKVO (+) (n=138)	p
Açlık kan şekeri mg/dl, median, (IQR)	98 (85-126)	118.5 (105-132.9)	0.0001
Üre md/dl, median, (IQR)	34 (27-47)	43 (28-64)	0.0004
Kreatinin mg/dl median, IQR	1.0 (0.8-1.1)	1.1 (0.9-1.4)	<0.0001
Total Kolesterol mg/dl, ortalama±SS	181.9 ± 41.2	183.3 ± 41.6	0.729
HDL mg/dl, ortalama±SS	38.5 ± 8.8	38.9 ± 8.6	0.644
LDL mg/dl, ortalama±SS	137.6 ± 20.9	139.9 ± 23.1	0.250
VLDL mg/dl, ortalama±SS	30.9 ± 9.4	30.2 ± 8.4	0.395
Trigliserid mg/dl, ortalama±SS	166.0 ± 91.0	166.1 ± 91.9	0.991
Hb g/dl, ortalama±SS	13.4 ± 2.0	13.1 ± 1.9	0.083
Lökosit sayısı K/ μ L, ortalama±SS	7.08 ± 4.72	6.82 ± 4.81	0.578

YKVO gelişen hasta grubunun ortalama nabız sayısı, YKVO gelişmeyen hasta grubuna göre daha yüksekti (Tablo 23). EKG bulguları ve YKVO arasında ise anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 24).

Tablo 23. Fizik muayene bulguları ile YKVO arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER	YKVO (-) (n=464)	YKVO (+) (n=138)	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	127.6 ± 23.8	127.0 ± 26.9	0.788
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	77.2 ± 13.4	76.6 ± 14.2	0.636
Nabız (vuru/dk)	76.1 ± 15.4	80.9 ± 16.5	0.002
Boy (cm)	168.6 ± 8.5	166.5 ± 8.9	0.150
Kilo (kg)	78.8 ± 13.4	77.2 ± 13.2	0.183
Ejeksiyon Fraksiyonu	42.2±16.7	38.5±17.5	0.04

Tablo 24. EKG bulguları ile YKVO arasındaki ilişki

EKG	YKVO (-) (n=464)	YKVO (+) (n=138)	p
Değişiklik yok	92 (%19.8)	18 (%13.0)	0.358
İzole T dalga inversiyonu	95 (%20.5)	27 (%19.6)	
ST depresyonu	51 (%11.0)	18 (%13.0)	
ST depresyonu ve T dalga inv.	68 (%14.7)	26 (%18.8)	
St segment elevasyonu	158 (%34.1)	49 (%35.5)	

Hastaların anjiyografik bulguları ile YKVO arasındaki ilişki incelendiğinde, LMCA hastalığı, üç damar hastalığı ve yan dal hastalığı oranlarının YKVO gelişen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla olduğu belirlendi (Tablo 25). Olay gelişmeyen grupta ise tek damar hastalığı ve iki damar hastalığı yüzdesi daha fazlaydı.

Tablo 25. Anjiyografik bulgular ile YKVO arasındaki ilişki

ANJİOGRAFİ	YKVO (-) n=464	YKVO (+) n=138	p
Anjiyografi yapılamayan	0 (%0.0)	8 (%5.8)	<0.001
Hastalık yok	3 (%0.6)	0 (%0.0)	
Tek damar hastalığı	196 (%42.2)	46 (%33.3)	
İki damar hastalığı	132 (%28.4)	24 (%17.4)	
Üç damar hastalığı	108 (%23.3)	47 (%34.1)	
LMCA hastalığı	14 (%3.0)	8 (%5.8)	
Yan dal hastalığı	11 (%2.4)	5 (%3.6)	

Hastanede yatış süresince uygulanan tedaviler ile YKVO arasındaki ilişki incelendiğinde, olay gelişen hasta grubu içerisinde GpIIb/IIIa inhibitörü kullanımının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük olduğu saptandı (Tablo 26).

Tablo 26. Hastanede yatış süresince uygulanan tedavi ve YKVO arasındaki ilişki

TEDAVİ	YKVO (-) (n=464)	YKVO (+) (n=138)	p
Aspirin	462 (%99,6)	138 (%100)	0.440
Klopidogrel	440 (%94,8)	134 (%97,1)	0.265
Beta bloker	419 (%90,3)	120 (%87,0)	0.260
Nitrat	148 (%31,9)	52 (%37,7)	0.205
Ca kanal bloker	28 (%6,0)	9 (%6,5)	0.834
Fibrik asit	6 (%1,3)	2 (%1,4)	0.890
GpIIb/IIIa	58 (%12,5)	8 (%5,8)	0.027
ACE inhibitörü	402 (%86,6)	117 (%84,8)	0.579
Diüretik	45 (%9,7)	22 (%15,9)	0.041
Statin	44 (%87,1)	118 (%85,5)	0.635

Akut koroner sendrom'lu hasta grubumuzda, çalışmamızın temel amacını oluşturan farklı t-GFH hesaplama formüllerinin YKVO ile ilişkisi incelendiğinde, YKVO gelişen hastalarda tüm formüllerle hesaplanan t-GFH değerlerinin olay gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 27).

Tablo 27. Farklı t-GFH formüllerinin yeni gelişen KVO ile ilişkisi

Formüller	YKVO (-)	YKVO (+)	p
Cockroft-Gault (ml/dk)	86.5 (65.7-104.2)	71.1 (45.3-95.6)	<0.0001
Modifiye Cockroft-Gault (ml/dk)	70.7 (52.9-85.8)	58.4 (35.6-74.4)	<0.0001
Jeliffe 1971 (ml/dk)	95.4 (78.2-111.1)	79.7 (55.9-105.1)	<0.0001
Jeliffe 1973 (ml/dk 1.73 m²)	72.4 (57.4-87.4)	62.4 (42.1-79.4)	<0.0001
Mawer (ml/dk)	89.9 (68.6-108.3)	73.5 (47.3-99.0)	<0.0001
Gates (ml/dk 1.73 m²)	84.9 (63.5-98.9)	67.7 (45.7-94.3)	<0.0001
Hull (ml/dk)	91.1 (69.5-109.9)	74.2 (47.3-100.6)	<0.0001
Rule (mL/min 1.73 m²)	103.7(85.3-113)	88.1 (60.8-109.1)	<0.0001
Salazar-Corcoran (ml/dk)	85.3 (65.8-104.4)	70.5 (46.5-90.9)	<0.0001
Davis Chandler (ml/dk)	79.1 (62.7-94.4)	69.6 (48.2-86.2)	<0.0001
Wright (ml/dk 1.73 m²)	90.2 (71.6-107.1)	75.3 (51.7-95.9)	<0.0001
MDRD (ml/dk 1.73 m²)	80.7 (64.2-92.8)	66.9 (47.2-89.2)	<0.0001
Edwards-White (ml/dk)	92.5 (75.9-102.9)	76.8 (56.5-98.1)	<0.0001
Virga (mL/min)	91.7 (72.8-107.2)	76.8 (53.2-99.9)	<0.0001
CKD-EPI (ml/dk)	81.2 (63.1-93.7)	67.5 (46.3-89.3)	<0.0001

Yeni kardiyovasküler olay gelişen ve gelişmeyenlerde anlamlı olarak farklı bulunan t-GFH formüllerinin olay gelişimini saptamada kullanılabilecek uygun kestirim değerleri MedCalc istatistik paket programı kullanılarak ROC eğrisi analizi ile otomatik olarak belirlendi. ROC eğrisi analizi ile her bir formülün eğri altında kalan alan değerleri c istatistikleri kullanılarak birbirleri ile karşılaştırıldı. Bu değerler, Cockroft-Gault formülü için 60.26 [Eğri altında kalan alan değeri (AUC)=0.64, p<0.001] , Modifiye Cockroft-Gault formülü için 68.50 (AUC=0.63, p<0.001), Jeliffe-71 formülü için 79.69 (AUC=0.62, p<0.001) , Jeliffe-73 formülü için 55.17 (AUC=0.62, p<0.001), Mawer için 60.54 (AUC=0.61, p<0.001), Gates için 67.71 (AUC=0.62, p<0.001), Hull için 61.26 (AUC=0.61, p<0.001), Salazar için 71.42 (AUC=0.62, p<0.001), Davis için 60.21 (AUC=0.62,

$p < 0.001$), Wright için 69.21 (AUC=0.62, $p < 0.001$), MDRD için 69.09 (AUC=0.62, $p < 0.001$), Re-expressed MDRD için 65.01 (AUC=0.62, $p < 0.001$), Edwards için 78.12 (AUC=0.62, $p < 0.001$), Rull için 97.42 (AUC=0.64, $p < 0.001$), Virga 78.44 için (AUC=0.62, $p < 0.001$) ve CKD-EPI için 76.77 (AUC=0.62, $p < 0.001$) olarak belirlendi. Tüm formüllerin eğri altında kalan alan değerleri genel olarak birbirlerine yakın olsa da ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan alan değerleri en yüksek saptanan t-GFH hesaplama formülleri; CG ve Rull formülleri şeklindeydi. ROC eğrisi analizi exitusa göre tekrarlandığında ise mortalite için en belirgin eğri altında kalan alan değerinin CG formülüne ait olduğu belirlendi (AUC=0.77, $p < 0.001$).

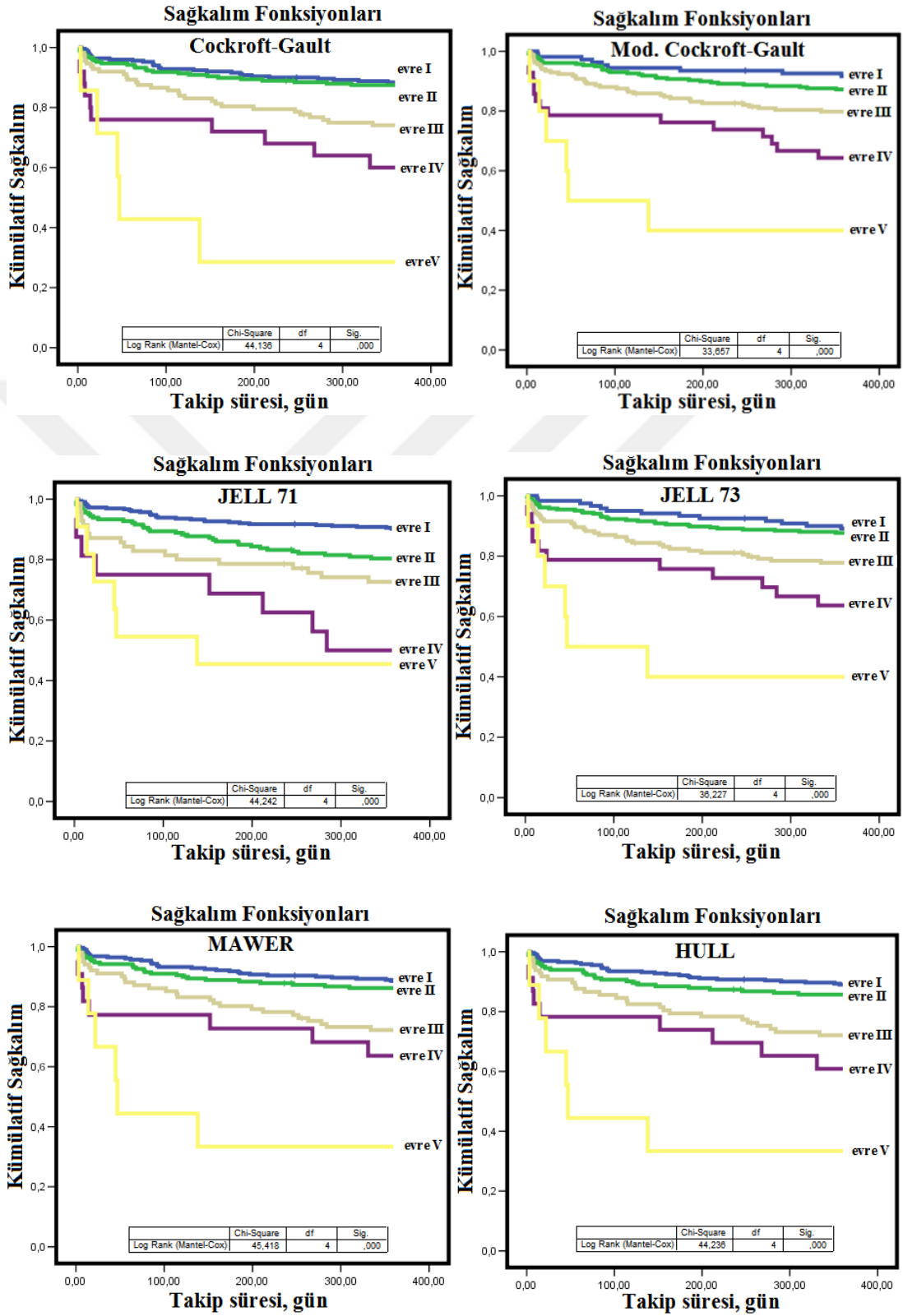
Çalışma grubundaki hastalar, t-GFH hesaplama formüllerinin riskli kestirim değerlerine göre de gruplandırılarak, yüksek veya düşük t-GFH seviyelerine sahip olan kişilerde, YKVO gelişimi karşılaştırıldı. Tüm formüllerde, t-GFH değerleri ROC eğrisi analizlerinde saptanan kestirim değerlerinin altında olan kişilerde YKVO gelişiminin anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlendi (Tablo 28).

Tablo 28. Farklı formüllere göre hesaplanan t-GFH kestirim değerlerinin YKVO ile ilişkisi

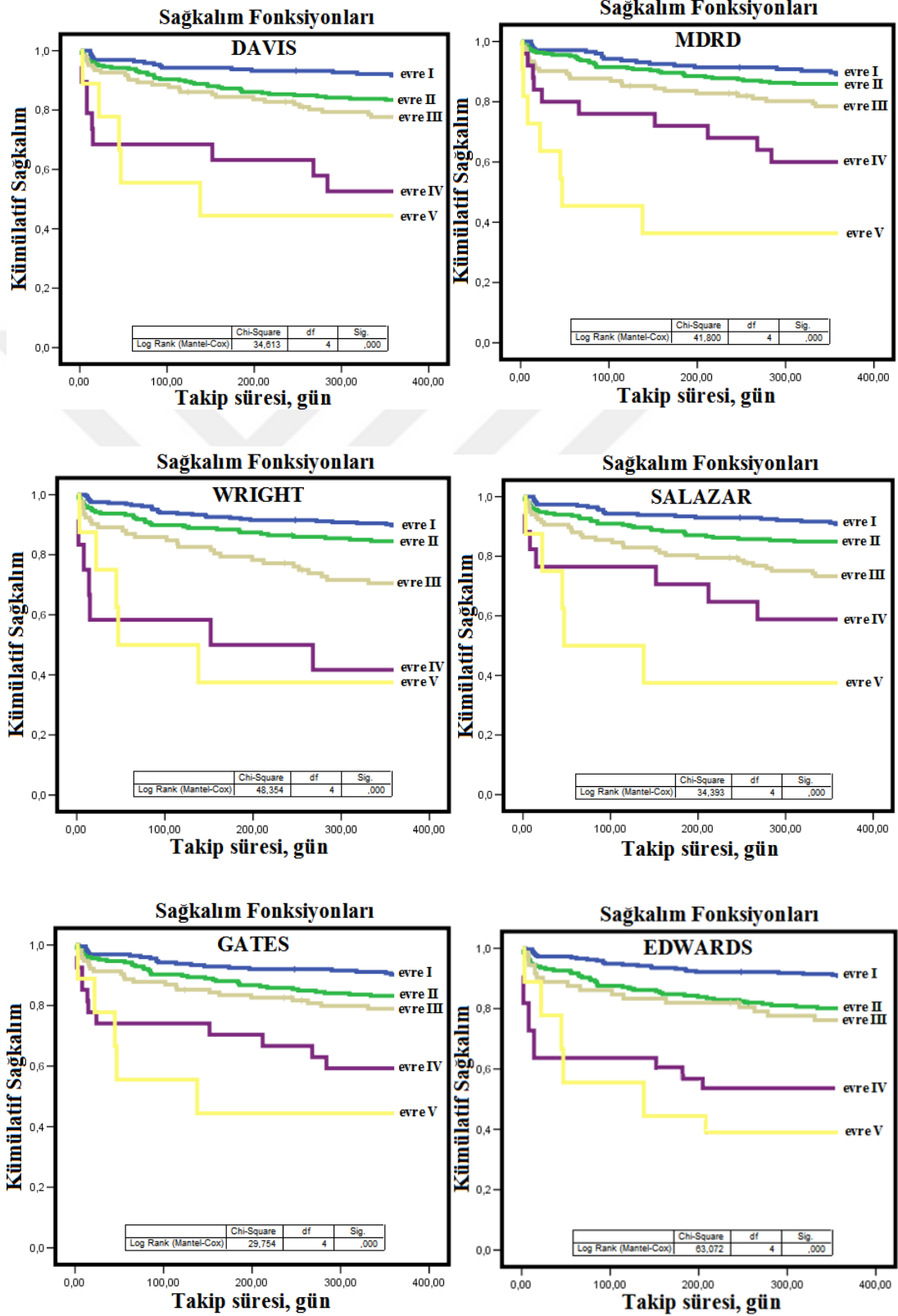
T-GFH	YKVO (-)	YKVO (+)	p
Cockroft-Gault (ml/dk) < 60.26	30 (%17.2)	19 (%41.3)	<0.0001
Mod.Cockroft-Gault (ml/dk) < 68.50	71 (%40.8)	28 (%60.9)	<0.0001
Jeliffe 1971 (ml/dk) < 79.69	44 (%25.3)	20 (%43.5)	<0.0001
Jeliffe 1973 (ml/dk 1.73 m ²) < 55.17	36 (%20.7)	19 (%41.3)	<0.0001
Mawer (ml/dk) < 60.54	26 (%14.9)	18 (%39.1)	<0.0001
Gates (ml/dk 1.73 m ²) < 67.71	42 (%24.1)	22 (%47.8)	<0.0001
Hull (ml/dk) < 61.26	26 (%14.9)	18 (%39.1)	<0.0001
Rule (mL/min 1.73 m ²) < 97.42	59 (%33.9)	26 (%56.5)	<0.0001
Salazar-Corcoran (ml/dk) < 71.42	48 (%27.6)	21 (%45.7)	<0.0001
Davis Chandler (ml/dk) < 60.21	33 (%19.0)	18 (%39.1)	<0.0001
Wright (ml/dk 1.73 m ²) < 69.21	38 (%21.8)	19 (%41.3)	<0.0001
MDRD (ml/dk 1.73 m ²) < 69.09	49 (%28.2)	24 (%52.2)	<0.0001
Re-Exp.MDRD (ml/dk1.73m ²) <65.01	49 (%28.2)	25 (%54.3)	<0.0001
Edwards-White (ml/dk) < 78.12	51 (%29.3)	25 (%54.3)	<0.0001
Virga (mL/min) < 78.44	45 (%25.9)	21 (%45.7)	<0.0001
CKD-EPI (ml/dk) < 76.77	73 (%42.0)	27 (%58.7)	<0.0001

Çalışma grubundaki hastalar, farklı t-GFH hesaplama formülleri kullanılarak NKF-KOQI klavuzu tanımlamasındaki böbrek yetersizliği evrelerine göre gruplandırılıp, evre I, evre II, evre III, evre IV ve evre V şeklindeki hasta gruplarında olaysız sağkalım ve mortalite açısından incelendi. Tüm formüllere göre yapılan analizlerde, evre V grubunda olan hastalarda olaysız sağ kalımın diğer evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük olduğu izlendi. Kaplan-Meier analizi eğrileri farklı sayfalarda grafik 1 başlığı altında gösterilmiştir.

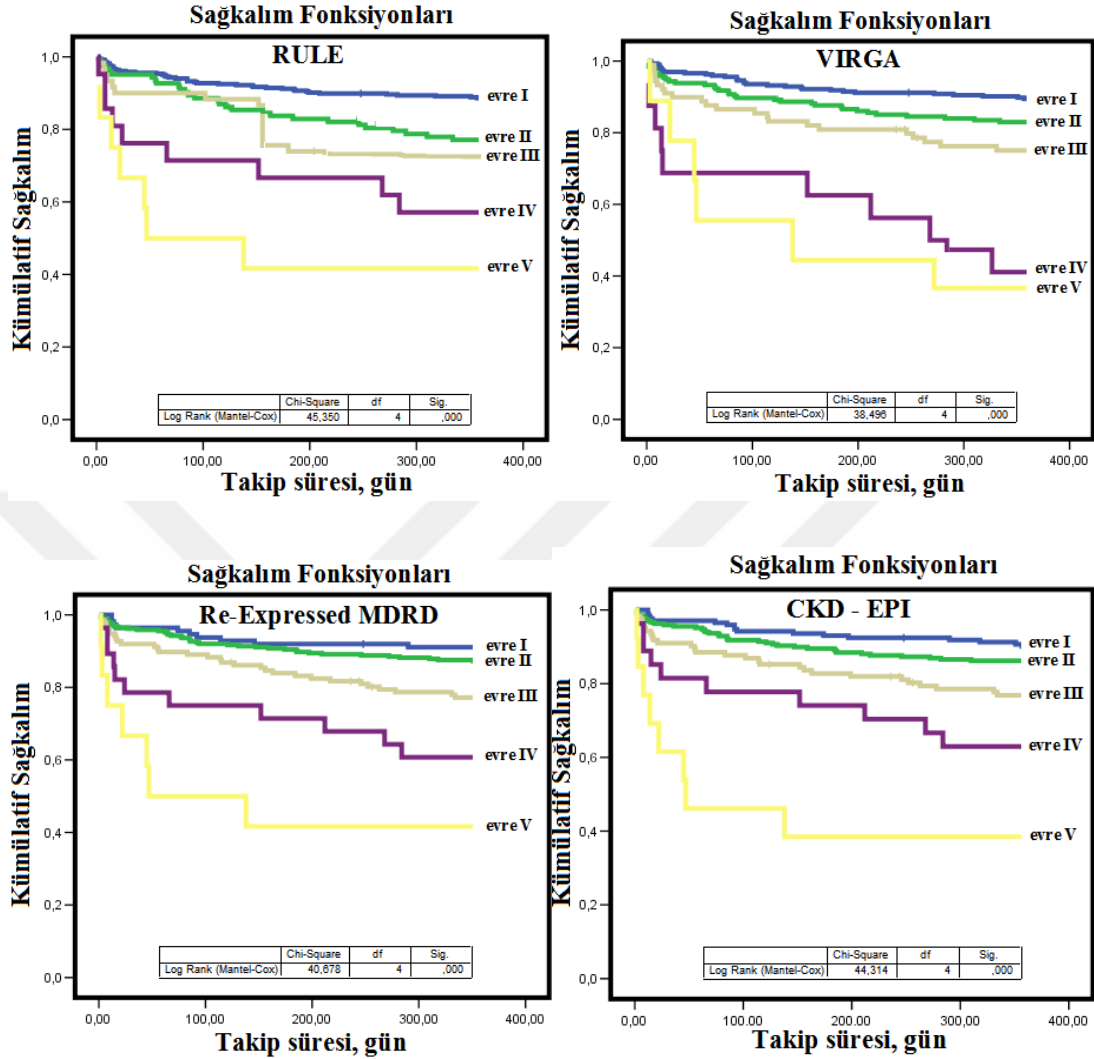
Grafik 1. Farklı t-GFH formüllerine göre KBH evrelerinin sağ kalım üzerine etkisi



Grafik 1. Farklı t-GFH formüllerine göre KBH evrelerinin sağ kalım üzerine etkisi (devamı)



Grafik 1. Farklı t-GFH formüllerine göre KBH evrelerinin sağ kalım üzerine etkisi (devamı)



Bir yıllık takip süresince YKVO gelişimi ile ilişkili olabilecek klinik ve biyokimyasal parametreler, tek değişkenli Cox regresyon analizleri ile incelendi. Tek değişkenli analizde incelenen risk faktörleri yaş, cinsiyet, geçirilmiş MI öyküsü, hipertansiyon öyküsü, diyabet öyküsü, damar hastalığı sayısı, hastaların daha önce kullandıkları ilaçlar, uygulanan tedavi tipi, boy, nabız, açlık kan şekeri, üre ve kreatinin şeklindeydi. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde, kadın cinsiyet, ileri yaş, daha önce geçirilmiş MI öyküsü varlığı, hipertansiyon, diyabet, damar hastalığı sayısı, hemogloblin düşüklüğü, üre, kreatinin ve açlık kan şekeri yüksekliği, yüksek gensini skoru, nitrat kullanım öyküsü ve diüretik kullanım öyküsü varlığı, nabız sayısının artması ve kısa boylu olmak gibi değişkenlerin çalışma popülasyonda YKVO gelişimi ile ilişkili parametreler oldukları belirlendi (Tablo 29).

Tablo 29. Tek değişkenli Cox regresyon analizi

Değişkenler	HR (%95 GA)	p
Cinsiyet/Erkek	1.62 (1.14-2.29)	0.007
Yaş	1.02 (1.00-1.04)	0.045
Daha önce MI öyküsü	1.43 (0.98-2.08)	0.062
Hipertansiyon	1.54 (1.09-2.16)	0.013
Diyabetes Mellitus	1.89 (1.36-2.65)	<0.001
Anjiyografik damar hastalığı	1.22 (1.05-1.42)	0.011
Hemoglobin	0.92 (0.84-1.01)	0.053
Log. Üre	2.25 (1.65-3.07)	<0.001
Log. Kreatinin	2.45 (1.79-3.37)	<0.001
Log. AKŞ	2.39 (1.67-3.40)	<0.001
Log. Gensini	1.22 (1.01-1.48)	0.046
Nitrat kullanım öyküsü	1.76 (1.18-2.61)	0.005
Ca kanal bloker kullanım öyküsü	0.51 (0.24-1.09)	0.086
Diüretik kullanım öyküsü	1.88 (1.18-2.99)	0.008
Gp IIb/IIIa İnhibitörü tedavisi	0.46 (0.23-0.94)	0.034
Diüretik tedavisi	1.66 (1.05-2.62)	0.029
Nabız	1.02 (1.01-1.03)	0.001
Boy	0.98 (0.96-0.99)	0.010

Farklı formüller kullanılarak ayrı ayrı yapılan evrelendirmelerin YKVO gelişimi ile ilişkisini değerlendirmek ve hangi formüle göre yapılan evrelendirmenin olay gelişimini öngördürmede daha etkin olduğunu karşılaştırmak için 1 yıllık mortalite, üç ayrı Cox regresyon analizi modeli ile değerlendirildi. Birinci modelde, farklı formüller kullanılarak yapılan evrelendirmelere göre, evre I'e kıyasla, evre II, evre III, evre IV ve evre V grubuna giren hastalardaki hazard oranları hesaplandı. İkinci model, yaş, cinsiyet ve kilo değişkenlerinin analize katılmasıyla elde edildi. Üçüncü model ise, tek değişkenli analizlerde olaysız sağkalım ve mortalite arasında ilişki saptanmış tüm risk faktörlerinin [yaş, cinsiyet, hipertansiyon öyküsü, diyabet öyküsü, geçirilmiş MI öyküsü, hastaların daha önce kullandıkları ilaçlar, hastanede uygulanan ilaçlar, boy, kilo, nabız, hemoglobin, log (kreatinin), log (üre) ve log (AKŞ) şeklindeki toplam 18 değişken] analize katılmasıyla elde edildi. Üç farklı modelde de Evre V grubunda olmanın hazard oranları diğer evreler ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksekti. Hangi formüle göre yapılan evrelendirmenin olay gelişimini öngördürmede daha etkin olduğu karşılaştırıldığında, evre V grubundaki en yüksek hazard oranları model 1'de 7.96, model 2'de 7.23, model 3'te ise 10.5 rakamları ile CG formülüne aitti. Tüm modellerde, CG formülü diğer formüllere kıyasla olumsuz sonuçlarla en güçlü ilişkiye sahip formül olarak dikkat çekmekteydi (Tablo 30).

Tablo 30. Farklı t-GFH formülleri ile hesaplanan KBH evrelerinin 1 yıllık mortalite ile ilişkisi

Cockcroft-Gault t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	45/250	38/208	40/112	10/25	5/7
% YKVO	% 18	% 18.3	% 35.7	% 40	% 71.4
Unadjusted HR	1 (ref)	1.03 (0.67-1.59)	2.21 (1.44-3.38)	2.86 (1.44-5.69)	7.96 (3.15-20.1)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.05 (0.66-1.69)	2.25 (1.31-3.84)	2.97 (1.39-6.36)	7.23 (2.71-19.3)
†Adjusted HR	1 (ref)	0.83 (0.51-1.37)	1.19 (0.64-2.23)	1.21 (0.41-3.55)	10.5 (2.97-37.4)

Mod.Cockcroft-Gault t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	15/108	51/258	49/184	17/42	6/10
% YKVO	% 13.9	% 19.8	% 26.6	% 40.5	% 60
Unadjusted HR	1 (ref)	1.46 (0.82-2.60)	2.12 (1.19-3.78)	3.67 (1.83-7.36)	7.57 (2.93-19.5)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.43 (0.78-2.61)	1.96 (1.01-3.85)	3.29 (1.48-7.37)	6.71 (2.48-18.2)
†Adjusted HR	1 (ref)	0.67 (0.45-1.61)	0.85 (0.31-1.48)	0.87 (0.31-2.50)	4.31 (1.22-15.3)

JELİFFE 71 t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	53/326	44/179	26/70	9/16	6/11
% YKVO	% 16.3	% 24.6	% 37.1	% 56.3	% 54.5
Unadjusted HR	1 (ref)	1.63 (1.09-2.43)	2.68 (1.67-4.28)	4.85 (2.39-9.84)	5.41 (2.32-12.6)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.52 (1.01-2.29)	2.38 (1.45-3.92)	4.79 (2.33-9.85)	4.79 (2.04-11.3)
†Adjusted HR	1 (ref)	1.05 (0.66-1.66)	1.09 (0.57-2.08)	2.44 (0.93-6.38)	5.05 (1.64-15.6)

JELİFFE 73 t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	19/120	53/285	46/154	14/33	6/10
% YKVO	% 15.8	% 18.6	% 29.9	% 42.4	% 60
Unadjusted HR	1 (ref)	1.48 (0.87-2.51)	2.14 (1.25-3.66)	4.29 (2.12-8.69)	6.24 (2.46-15.8)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.12 (0.69-2.12)	2.08 (1.10-3.91)	3.33 (1.52-7.28)	5.79 (2.24-14.9)
†Adjusted HR	1 (ref)	0.88 (0.49-1.56)	0.95 (0.46-1.95)	1.35 (0.49-3.71)	5.63 (1.70-18.6)

MAWER t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	51/280	34/189	39/101	9/22	6/9
% YKVO	% 18.2	% 18	% 36.6	% 39.4	% 66.7
Unadjusted HR	1 (ref)	1.02 (0.66-1.58)	2.40 (1.58-3.64)	2.52 (1.19-5.30)	6.96 (2.98-16.3)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.03 (0.64-1.66)	2.39 (1.44-3.96)	2.55 (1.12-5.80)	6.86 (2.90-16.2)
†Adjusted HR	1 (ref)	0.78 (0.48-1.28)	0.80 (0.24-2.20)	1.21 (0.66-2.69)	6.58 (2.21-19.6)

GATES t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	41/225	44/226	36/115	12/27	5/9
% YKVO	% 18.2	% 19.5	% 31.3	% 44.4	% 55.6
Unadjusted HR	1 (ref)	1.12 (0.73-1.72)	1.91 (1.22-2.99)	3.22 (1.69-6.13)	4.91 (1.94-12.4)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.07 (0.69-1.65)	1.69 (1.04-2.73)	2.99 (1.55-5.79)	4.47 (1.75-11.4)
†Adjusted HR	1 (ref)	0.75 (0.46-1.21)	0.87 (0.36-1.27)	1.11 (0.44-2.81)	3.97 (1.16-13.6)

Tablo 31. Farklı t-GFR formülleri ile hesaplanan KBH evrelerinin 1 yıllık mortalite ile ilişkisi (devamı)

HULL t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	51/291	36/182	36/97	9/23	6/9
% YKVO	%17.5	%19.8	%37.1	%39.1	%66.7
Unadjusted HR	1 (ref)	1.18 (0.77-1.80)	2.41 (1.58-3.70)	2.85 (1.40-5.79)	7.26 (3.11-16.9)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.17 (0.73-1.88)	2.36 (1.41-3.94)	2.86 (1.29-6.27)	6.58 (2.77-15.6)
†Adjusted HR	1 (ref)	0.89 (0.54-1.45)	1.07 (0.35-2.33)	1.27 (0.69-3.26)	7.12 (2.41-21.1)

RULE t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	65/386	31/123	19/60	11/21	7/12
% YKVO	%16.8	%26.7	%31.7	%52.4	%58.3
Unadjusted HR	1 (ref)	2.04 (1.37-3.04)	1.71 (0.99-2.96)	4.10 (2.16-7.78)	5.99 (2.74-13.1)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.59 (1.32-3.01)	1.63 (0.93-2.87)	4.05 (2.11-7.75)	5.61 (2.56-12.3)
†Adjusted HR	1 (ref)	1.15 (0.58-2.32)	1.61 (1.01-2.55)	2.34 (0.96-5.72)	6.06 (1.98-18.6)

SALAZAR t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	37/227	49/232	39/117	7/17	5/8
% YKVO	%16.3	%21.1	%33.3	%41.2	%62.5
Unadjusted HR	1 (ref)	1.36 (0.89-2.09)	2.36 (1.51-3.70)	3.37 (1.50-7.57)	6.86 (2.69-17.5)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.34 (0.84-2.15)	2.28 (1.31-3.94)	3.21 (1.34-7.69)	6.68 (2.59-17.2)
†Adjusted HR	1 (ref)	1.01 (0.61-1.67)	1.11 (0.56-2.19)	1.36 (0.39-4.76)	6.62 (2.08-21.1)

DAVIS t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	29/191	55/259	40/122	9/19	5/9
% YKVO	%15.2	%21.2	%32.8	%47.4	%55.6
Unadjusted HR	1 (ref)	1.48 (0.95-2.32)	2.42 (1.50-3.90)	4.53 (2.14-9.58)	5.94 (2.29-15.4)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.52 (0.93-2.48)	2.46 (1.42-4.28)	4.75 (2.11-10.7)	5.66 (2.16-14.9)
†Adjusted HR	1 (ref)	1.17 (0.69-1.98)	1.28 (0.65-2.55)	2.11 (0.67-6.64)	6.07 (1.79-20.5)

WRIGHT t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	50/283	42/207	34/92	7/12	5/8
% YKVO	%17.7	%20.3	%37	%58.3	%62.5
Unadjusted HR	1 (ref)	1.21 (0.80-1.82)	2.44 (1.58-3.78)	5.62 (2.55-12.4)	6.27 (2.49-15.8)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.15 (0.74-1.79)	2.26 (1.36-3.76)	5.29 (2.29-12.2)	6.01 (2.38-15.2)
†Adjusted HR	1 (ref)	0.80 (0.49-1.31)	1.07 (0.55-2.08)	2.10 (0.58-7.64)	6.13 (1.95-19.3)

MDRD t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	30/174	48/270	38/122	11/25	7/11
% YKVO	%17.4	%17.8	%31.1	%44	%63.6
Unadjusted HR	1 (ref)	0.93 (0.60-1.45)	1.77 (1.12-2.82)	2.87 (1.45-5.66)	6.22 (2.75-14.1)
*Adjusted HR	1 (ref)	0.89 (0.57-1.39)	1.57 (0.96-2.58)	2.64 (1.32-5.29)	5.69 (2.51-12.9)
†Adjusted HR	1 (ref)	0.72 (0.47-1.21)	0.76 (0.39-1.34)	0.94 (0.36-2.49)	6.47 (2.22-18.9)

Tablo 31. Farklı t-GFH formülleri ile hesaplanan KBH evrelerinin 1 yıllık mortalite ile ilişkisi (devamı)

Re-experised MDRD					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	19/112	57/ 313	42/137	13/28	7/12
% YKVO	% 17	%18.2	%30.7	%46.4	%58.3
Unadjusted HR	1 (ref)	1.09 (0.65-1.84)	2.01 (1.17-3.45)	3.50 (1.73-7.09)	6.04 (2.54-14.4)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.06 (0.63-1.79)	1.81 (1.03-3.18)	3.21 (1.57-6.58)	5.63 (2.36-13.5)
†Adjusted HR	1 (ref)	0.82 (0.47-1.44)	0.85 (0.43-1.70)	1.42 (0.54-3.72)	5.89 (1.89-18.4)

EDWARDS t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	47/293	53/217	24/72	5/11	5/9
% YKVO	% 16	%24.4	%33.3	%45.5	%55.6
Unadjusted HR	1 (ref)	1.66 (1.12-2.46)	2.36 (1.45-3.87)	4.43 (2.61-9.31)	5.62 (2.23-14.2)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.55 (1.04-2.32)	2.13 (1.28-3.54)	4.61 (2.18-10.7)	5.24 (2.07-13.2)
†Adjusted HR	1 (ref)	1.02 (0.52-2.03)	1.06 (0.67-1.69)	4.56 (1.71-12.1)	5.73 (1.73-18.9)

VIRGA t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	52/294	42/194	30/89	8/16	5/9
% YKVO	% 17.7	%21.6	%33.7	%50	%55.6
Unadjusted HR	1 (ref)	1.29 (0.86-1.94)	2.16 (1.38-3.39)	4.83 (2.38-9.82)	5.04 (2.01-12.6)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.20 (0.78-1.85)	1.99 (1.19-3.29)	4.47 (2.12-9.42)	4.64 (1.84-11.7)
†Adjusted HR	1 (ref)	0.84 (0.52-1.36)	0.89 (0.47-1.71)	1.85 (0.62-5.52)	4.69 (1.40-15.7)

CKD-EPI t-GFR					
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	<15
n/N	29/172	51/268	38/122	12/27	8/13
% YKVO	% 16.9	% 19	%31.1	%44.4	%61.5
Unadjusted HR	1 (ref)	1.17 (0.74-1.84)	2.08 (1.28-3.38)	3.29 (1.68-6.47)	6.82 (3.11-14.9)
*Adjusted HR	1 (ref)	1.10 (0.68-1.77)	1.88 (1.09-3.20)	3.02 (1.49-6.11)	6.24 (2.82-13.8)
†Adjusted HR	1 (ref)	0.87 (0.45-1.68)	0.94 (0.56-1.55)	1.46 (0.57-3.76)	6.96 (2.41-20.1)

* Yaş, kilo ve cinsiyete göre düzeltilmiş , † Onsekiz değişkene göre düzeltilmiş

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; akut koroner sendrom tanısı alan geniş bir hasta popülasyonunda, yatış esnasında farklı formüllere göre hesaplanan t-GFH değerlerinin 1 yıllık uzun dönem mortalite ve morbidite ile güçlü ve anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmada t-GFH'nı hesaplamak için 16 farklı formül kullanılmış ve uzun dönem prognoz ile ilişkisi en belirgin olan t-GFH hesaplama formülünün CG formülü olduğu belirlenmiştir.

Kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olmasının yanı sıra, bu hastalardaki mortalite ve morbiditenin önemli bir öngördürücüsüdür [34,38]. Özellikle, AKS'lu hastalar başta olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalıkta, KBH'nın oluşturduğu mortalite riski dikkat çekicidir. KBH ile ilişkili bu risk, azalan GFH ile kademeli olarak artış göstermektedir [63,82,107]. Bu nedenle, AKS'lu hastalarda KBH'nın erken dönemde belirlenmesi, tedavi yaklaşımı, uygulanacak tedavinin etkinliği ve izlem açısından ayrı önem taşımaktadır.

Renal fonksiyonları değerlendirmede ve KBH evrelerinin doğru bir şekilde tespitinde kullanılan t-GFH hesaplama formülleri, tek başına kreatinin seviyelerine veya 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçümüne göre çok daha güvenilir yöntemlerdir [103]. Ancak, gerek günlük pratikte, gerekse de renal disfonksiyonun prognoza etkisini araştıran erken çalışmalarda, ağırlıklı olarak kreatinin seviyeleri ve prognoz arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Bununla birlikte, bireysel farklılıklara bağlı birçok faktörden etkilenen serum kreatinin konsantrasyonundan ziyade t-GFH hesaplama formüllerinin renal disfonksiyonu belirlemede daha etkin olduklarının ortaya konması, çalışmaların ağırlıklı olarak t-GFH ve prognoz arasındaki ilişkinin belirlenmesine yönelmesine yol açmıştır [19].

AKS'lu hastalarda t-GFH'nın bağımsız bir prognostik belirteç olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Gusto IIb, Gusto III, PURSUIT ve PARAGON A çalışmalarındaki STEMİ, NSTEMİ ve USAP tanılı hastaları kapsayan analizlerinde,

Suawidi ve arkadaşları t-GFH'nın 70 ml/dk'nın altında olmasının bağımsız bir şekilde 1. ve 6. aydaki ölüm/Mİ oranları ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir [19]. Gibson ve arkadaşlarının yaptığı ve TIMI 10, TIMI14 ve In TIME-2 çalışmalarındaki NSTEMİ ve USAP'lı hasta serilerini kapsayan çalışmada; azalmış t-GFH'nın 30 günlük mortalite için TIMI risk skorlamasından ve diğer konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir [102]. Ancak bu çalışmaların büyük bir kısmında, veriler sıklıkla böbrek işlev bozukluğunun önemli bir dışlama kriteri olduğu ve orta-ileri evre KBH olan kişilerin olması gerekenden çok daha az oranda temsil edildiği randomize klinik çalışmalardan, ilaç araştırmalarından ya da geniş sayıdaki AKS'lu hasta serilerinden elde edilmiştir [19,102].

KBH'nın gerçek dünyada çok daha fazla sıklıkta görüldüğü esasına dayanarak yapılan prospektif çok merkezli gözlemsel çalışmalarda ise t-GFH'nın prognozu belirlemede daha önce olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiş birçok risk faktöründen çok daha önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur [127]. Santopinto ve arkadaşlarının yaptığı ve Avrupa'da AKS tanısı ile hastaneye yatırılan en geniş hasta serilerinden biri olan GRACE çalışmasındaki 11774 hastanın kısa ve uzun dönem takibini inceledikleri analizde; t-GFH<30 ml/dk olan bireylerde, t-GFH>60 ml/dk olan kişilere kıyasla hastane içi ölüm, inme ve major kanama oranlarının anlamlı ölçüde fazla olduğu belirlenmiş ve olumsuz sonuçları belirlemede t-GFH'nın en önemli bağımsız prediktör olduğu saptanmıştır [10].

Gerek kardiyovasküler hastalığı olan gerekse de kardiyak hastalığı olmayan bireylerde renal disfonksiyon varlığının belirlenmesi, ilaç dozlarının ayarlanması veya renal hasar ile prognoz arasındaki ilişkinin araştırılması hususunda serum kreatinin seviyeleri veya 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi hesaplanması yerine, t-GFH hesaplama formüllerinin kullanımı önerilmesine rağmen, t-GFH'nı en iyi şekilde belirleyen formülün hangisi olduğuna dair literatürde az sayıda kanıt ve öneri mevcuttur [31].

Kardiyak şikâyeti olmayan hastalarda, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede çok sayıda t-GFH hesaplama denklemi geliştirilmiştir. Çoğu kreatinin tabanlı olan ancak yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ağırlığı gibi farklı alt değişkenler içeren bu formüllerden ilki 1959 yılında Edwards tarafından tanımlanmıştır [123]. Bu tanımlamada, serum kreatinin ve t-GFH arasında, cinsiyete bağlı olarak önemli bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Jeliffe ve arkadaşlarının 1971 yılında yaptıkları çalışmada ise renal atılımı olan ilaçların idame dozlarının verilebilmesi için t-GFH değerlerinin bilinmesinin hayati önem taşıdığı belirtilmiştir. Aynı araştırmacıların 1973 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise Jeliffe-73 formülü geliştirilmiş ve bulunan değerlerin vücut yüzey alanına göre düzeltilmesinin t-GFH'nı ve renal disfonksiyon varlığını belirlemede daha doğru sonuçlar verebileceği ileri sürülmüştür [113]. İlerleyen zaman sürecinde, aynı hipotez üzerinden yola çıkan Mawer, Hull, Gates, Salazar, Davis ve Rule gibi araştırmacılar tarafından farklı kat sayılar ve parametrelerin kullanılması ile değişik formüller türetilmiştir [114-122].

Non-kardiyak hastalarda yapılan çalışmalarda, t-GFH denklemlerinin etkinlikleri, genellikle hesaplanan kreatinin klirensine göre veya total kreatinin klirensine göre araştırılmış ve bu hasta grubunda hesaplanan t-GFH formüllerinin kardiyak hastalarda veya herhangi bir hastalık grubundaki prognostik etkinliği değerlendirilmemiştir. Non-kardiyak hastalarda yapılan çalışmalardan birisi olan Herrington ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, renal yolla atılan ve kanser tedavisinde kullanılan bir ilaç olan karboplatinin, özellikle kaşeksisi olan hastalarda ve vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 27 olan bireylerdeki doz aralıklarını belirlemede, t-GFH hesaplama formüllerinden hangisinin daha iyi olduğu araştırılmıştır. Çalışmada BMI ≥ 27 olan 9 hasta ve kaşektik 19 hasta değerlendirilmiş ve ideal kilo kullanılarak hesaplanan modifiye CG formülünün gerçek vücut ağırlıkları kullanılarak hesaplanan diğer t-GFH denklemlerine kıyasla karboplatin doz aralığını belirlemede daha hassas olabileceği ileri sürülmüştür [113]. Raj ve arkadaşlarının 208 metastatik mesane kanserli hastada yaptıkları çalışmada, kemoterapi öncesinde hastalardan doğru ve uygun yöntemler ile gerektiğinde de tekrarlanarak 24 saatlik idrar toplanmış ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçülerek GFH hesaplanmıştır. Elde edilen bu değer, 16 farklı formüle göre hesaplanan t-GFH değerleri ile

karşılaştırıldığında, farklı formüllerle hesaplanan t-GFH değerlerinin ölçülen GFH'nı tahmin etmede ve cisplatin tabanlı kemoterapideki ilaç dozunun ayarlanmasında yetersiz kalabileceği iddia edilmiştir [128]. Marx ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada, 70 yaş üzerindeki kanser hastalarında kullanılan kemoterapik ilaçların yan etki profili bakımından, renal fonksiyonları en doğru ve güvenilir biçimde değerlendirmek amacıyla Jelliffe, Cockcroft-Gault ve Wright formüllerinden hangisinin daha güvenilir sonuçlar verdiği araştırılmış ve Wright formülü ile hesaplanan t-GFH değerlerinin bu hasta profilinde en hassas ve en az önyargılı sonuçlar veren yöntem olduğu belirlenmiştir [129]. Virga ve arkadaşlarının periton diyalizine giren hastalarda yaptıkları çalışmada ise total kreatinin klirensini belirlemede kendi hesapladıkları formül ve 4 farklı MDRD denkleminin CG formülüne göre daha iyi sonuçlar verdiği iddia edilmiştir [130].

Kardiyak hastalarda geliştirilmemiş ve renal fonksiyonları belirlemedeki etkinlikleri büyük ölçüde bu hasta grubunda sınınmamış olmasına rağmen özellikle AKS kılavuzlarında t-GFH hesaplanması için önerilen ve AKS'lu hastalardaki renal disfonksiyonun prognostik etkinliğini inceleyen araştırmalarda en sık kullanılan formüller, MDRD ve CG formülleridir [131,132].

Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde t-GFH'nın belirlenmesi için ACC/AHA kılavuzları ve FDA tarafından CG formülü önerilmekte iken, ESC ve NKF-KDOQI kılavuzları tarafından bu hasta grubunda özellikle MDRD formülünün kullanılması önerilmektedir [13]. Ancak, araştırmacılar, her iki formülün kardiyak hastalardaki renal disfonksiyonun belirlenmesinde ayrı avantajları ve dezavantajları olduğunu ileri sürmekte, özellikle AKS'lu hastalarda hastalığın tespiti ve evrelendirilmesi için MDRD denkleminin kullanılmasını, ilaç dozu ayarlaması için ise CG formülünün kullanılmasını önermektedir [4,122,133]. İki formülün değişik amaçlarla kullanımına dair kılavuzlarda farklı farklı öneriler bulunmasına karşın renal disfonksiyon ve prognoz ile ilişkinin araştırılmasında ön planda hangi formülün kullanılması gerektiğine dair kılavuzlarda herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

AKS'lu hastalarda, t-GFH ve prognoz arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde kardiyak hastalarda geliştirilmemiş olsa da kılavuzlarda yer alan CG ve MDRD formülleri ile non-kardiyak hastalarda çeşitli amaçlarla kullanılan diğer t-GFH hesaplama formüllerinin uzun dönemdeki prognostik etkinliğini bir arada karşılaştıran bir çalışma, literatürde mevcut değildir. Çok yeni bir çalışmada, perkutan koroner girişim uygulanan 193 hastada CG, MDRD ve CKD-EPI formüllerinin 6 yıllık uzun dönem prognozu belirlemedeki etkinlikleri karşılaştırılmıştır [134]. Bu çalışmada, ise 16 farklı formüle göre ayrı ayrı hesaplanan farklı t-GFH değerlerinin prognozu öngördürmedeki etkinlikleri ve farklı formüller kullanılarak ayrı ayrı yapılan renal disfonksiyon evrelendirmelerinin, YKVO gelişimi ile ilişkisi değerlendirilmiş ve olay gelişimini öngördürmede hangi formülün veya hangi formüle göre yapılan evrelendirmenin daha etkin olduğu karşılaştırılmıştır. Bu açıdan, çalışmamız, t-GFH'nın hesaplanmasında kullanılan 16 farklı formülün prognostik açıdan bir arada kullanıldığı ve karşılaştırıldığı bir çalışma olması nedeniyle oldukça dikkat çekicidir.

Çalışma popülasyonunda, olay geçiren kişilerde üre ve kreatinin değerlerini daha yüksek saptamamızın yanı sıra, CG formülüne göre evre 5 grubundaki kişilerde, evre 1 olan kişilere kıyasla 1-yıl içindeki YKVO riskinin yaklaşık 7 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, böbrek fonksiyon bozukluğu sebebiyle yüksek risk altında olan AKS hastalarının erken dönemde tespit edilip yakın bir şekilde izlenmesi gerektiğinin önemini bir kez daha vurgular niteliktedir.

Çalışmamızdaki 1-yıl içerisinde YKVO gelişen hasta grubu ayrıntılı olarak incelendiğinde, YKVO geçiren kişilerin daha yaşlı olduğu, olay geçiren grupta diyabet ve hipertansiyon öyküsünün daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi [135].

Çalışmada gözlediğimiz önemli bulgulardan birisi de, YKVO gelişen grupta, nitrat ve diüretik kullanan hasta sayısının daha fazla olmasıydı. Bu bulgu, özellikle AKS ve kalp yetersizliği birlikteliği olasılığı ile olay geçiren gruptaki kalp yetersizliği olan ve ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastaların daha yüksek oranda

olabileceğini düşündürdü. Bu nedenle hastaların hastaneden çıkmadan önce yapılan ekokardiyografi tetkikinde ölçülen ejeksiyon fraksiyonu değerlerini karşılaştırmak amacıyla ekokardiyografi kayıtları tekrar incelendi. Toplam 511 hastanın kayıtlarına ulaşılabildi ve olay geçiren ve geçirmeyen hastalardaki simpson metodu ile ölçülen EF değerleri karşılaştırıldığında, YKVO gelişen hastaların ortalama EF değerlerinin olay geçirmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlendi (38.5 ± 17.5 'a karşın 42.2 ± 16.7 , $p=0,04$).

Çalışmada gözlenen diğer bulgulardan birisi de, YKVO gelişen grupta, çıkış tedavisi olarak verilen kalsiyum kanal blokeri kullanan hasta sayısının daha az olmasıydı. Çalışmamızdaki sonlanım ölçütlerinden birisi de yatış gerektiren tekrarlayan angina olduğu için olay saptanan hastalarda kalsiyum kanal blokeri kullanımının daha az olduğunu saptamamız, anginal semptomları azaltan bir ilacın kullanım oranının az olmasının tekrarlayan angina eğilimini artırmış olabileceği düşüncesini destekler nitelikteydi.

Yeni kardiyovasküler olay gelişen grupta, AKŞ değerlerini daha yüksek saptamamız, AKS'lu hastalarda kısa ve uzun dönem prognozu belirlemede önemli bir prediktör olduğu birçok çalışmada gösterilen AKŞ seviyelerinin, kısa ve uzun dönem riski belirlemede mutlaka dikkate alınması gerektiğini destekleyen bir bulguydu [136].

Çalışma grubumuzda, YKVO gelişen kişilerin hemoglobin seviyeleri anemi sınırında olmasa da olay gelişmeyen kişilere göre anlamlı olarak daha düşüktü. AKS'lu hastalarda bazal Hb seviyeleri ile prognoz arasında ilişki olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir [137, 138, 139]. Sabatine ve arkadaşlarının 39922 AKS'lu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, bazal Hb seviyesi anemi sınırında olmasa dahi 14 g/dl 'nin altında olan kişilerde kardiyovasküler mortalitenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, Hb seviyeleri düştükçe mortalite riskinin de kademeli olarak arttığı saptanmıştır [137]. Bindra ve arkadaşları, AKS'lu hastalarda bazal Hb seviyesindeki düşüklüğünün artan yaş ve önceki girişimsel tedaviler ile ilişkili olabileceğini ancak gerek kısa gerekse de uzun dönem komplikasyonlar açısından bu hastaların daha

yakından takip edilmeleri gerektiğini vurgulamışlardır [138]. Bu açıdan, elde ettiğimiz bulgu, Hb seviyeleri düşük olan hastaların daha sıkı takip edilmesi gerektiği düşüncesini güçlendiren bir bulguydu.

Çalışma grubumuzdaki YKVO gelişen hastalarda üç damar hastalığı ve LMCA hastalığı daha fazla sıklıktaydı. Ortalama Gensini skoru ise yine YKVO gelişen hastalarda daha yüksekti. Bu bulgular, anjiyografik olarak hastalık şiddeti arttıkça olay geçirme riskinin de artabileceğini işaret etmekteydi.

Çalışmada Gp IIB\IIIA inhibitörü kullanımının YKVO gelişen grupta, daha önce yapılan 6 çalışmanın meta-analizindeki sonuçlara benzer olarak daha düşük olduğu gözlemlendi [140]. Oldukça önemli olduğunu düşündüğümüz bu bulgu, özellikle NSTEMİ grubu başta olmak üzere AKS'lu hastalarda rutin Gp IIB\IIIA inhibitörü kullanımının daha çok teşvik edilmesi yönündeydi.

Çalışmamızda uzun dönem prognoz ile ilişkili en belirgin t-GFH hesaplama formülünün CG formülü olduğu belirlendi. Literatürde, AKS'lu hasta popülasyonunda farklı t-GFH hesaplama formüllerinin prognostik etkinliklerinin bir arada karşılaştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların yalnızca bir tanesinde non kardiyak hastalarda çeşitli amaçlarla kullanılan t-GFH formüllerinden biri olan CKD-EPI formülü ile MDRD ve CG formülleri bir arada kullanılmış olup, çalışmalar ağırlıklı olarak MDRD ve CG formüllerinin prognostik etkinliklerinin veya kanamayı önlemek için antitrombotik ilaç doz ayarını belirlemedeki üstünlüklerinin değerlendirildiği çalışmalar şeklindedir [110,134, 141].

Amerika Birleşik devletlerinde NSTEMİ nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda yapılmış en büyük çalışmalardan biri olan CRUSADE çalışmasındaki 46942 hastanın verilerini içeren Melloni ve arkadaşlarının yaptığı analizde, CG ve MDRD formüllerinin kısa dönem prognozu belirlemede ve antitrombotik tedavi dozları ile ilişkili kanama riskini tespit etmedeki etkinlikleri incelenmiştir. Melloni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MDRD ve CG formülleri arasında yüksek oranda korelasyon saptanmasına rağmen, her iki formülün AKS popülasyonundaki

KBH evrelerini tanımlamadaki kategorik tahmin oranlarının %20 oranında farklılık gösterdiği, en belirgin farklılığında yaşlı, kısa boylu ve kadın hastalarda olduğu belirlenmiştir. Bu farklılığa bağlı olarak yazarlar, MDRD formülünün özellikle ilaç dozu ayarlaması gereken hasta grubunu CG formülüne göre daha az oranda tespit ettiğini, bu nedenle de CG formülünün özellikle antitrombotik ilaçlara bağlı kanama riski yüksek olan orta-ileri KBH evrelerini belirlemede MDRD formülünden daha üstün olabileceğini iddia etmişlerdir [110]. CRUSADE çalışmasında, kanamanın da hastane içi olumsuz sonuçlardan birisi olması nedeniyle kanama riskinin fazla olduğu gruptaki hasta sayısını daha fazla sıklıkta belirlediği tespit edilen CG formülünün hastane içi olumsuz olayları belirlemede MDRD formülünden daha üstün çıkmış olabileceği iddia edilmiştir [110]. Kontos ve arkadaşlarının 4343 STEMI'lı hastayı inceledikleri çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ROC eğrisi analizinde 30 günlük ve 1 yıllık mortaliteyi öngördürmede CG formülünün MDRD formülüne kıyasla daha yüksek eğri altında kalan alan değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar, hastaları farklı KBH evrelerine göre sınıflandırdıklarında, CG formülü kullanılarak yapılan sınıflandırmada özellikle orta-ileri evre KBH grubundaki hasta yüzdesinin MDRD'ye göre yapılan sınıflandırmadaki hasta yüzdesinden daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir [142]. Szummer ve arkadaşlarının 36137 AMI'lü hastanın 1 yıllık uzun dönem takibini inceledikleri SWEDEHEART çalışmasında, AMI sonrası mortaliteyi öngördürmede CG formülünün MDRD formülüne göre daha üstün olduğu belirlenmiştir [141]. Yazarlar, bu üstünlüğün Evre 3 ve üzeri renal disfonksiyona sahip olan hasta oranını CG formülünün MDRD'ye göre daha fazla tespit etmesi ile ilişkili olabileceğini iddia etmişlerdir. Szummer ve arkadaşları, SWEDEHEART ve konu ile ilgili daha önce yapılan iki çalışmanın sonuçları dikkatle incelendiğinde, araştırmacılar orta-ileri KBH olan hastaları CG formülünün MDRD'ye kıyasla daha fazla sıklıkta gruplandırdığını ve bu nedenle de AKS'lu hastalarda CG formülünün MDRD'ye göre daha kullanışlı bir formül olduğunu ileri sürmektedir [141]. Kasım 2011 yılında yayınlanan oldukça yeni bir çalışmada, perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda CG, MDRD ve CKD-EPI formüllerinin 6 yıllık uzun dönem prognozu belirlemedeki etkinlikleri karşılaştırılmış ve CG formülünün diğer formüllere göre prognozu belirlemede daha üstün olduğu belirtilmiştir [134].

Çalışmamızda bu dört önemli çalışmaya benzer şekilde 1 yıl içerisinde ortaya çıkan olumsuz olayları tespit etmede, CG formülünün, MDRD denkleminde ve diğer formüllerden daha üstün olduğu bulunmuştur. Ancak özellikle CG ve MDRD formüllerinin karşılaştırıldığı 3 çalışmadan farklı olarak; çalışmamızda saptadığımız en önemli özellik, CG formülüne göre yapılan KBH evrelendirmesindeki orta-ağır renal disfonksiyona sahip hasta sayısının diğer formüllere göre yapılan evrelendirmelerdeki hasta sayısından daha az olmasına rağmen olay geçiren hasta sayısının bu grupta daha fazla sıklıkta tespit edilmesidir. Özellikle SWEDEHEART çalışmasından farklı olarak çalışmamızda; CG'ye göre evre 5 olan hasta sayısı MDRD'ye göre evre 5 hasta sayısından daha az olmasına rağmen CG grubundaki hastalarda daha fazla olay geliştiği saptanmıştır [141].

Herhangi bir t-GFH hesaplama formülünün AKS gibi oldukça heterojen bir hasta popülasyonunda prognozu belirlemedeki üstünlüğünü yalnızca formülün evre 3 ve üzeri hasta grubunu daha fazla sıklıkta tespit edebilme yeteneği ile açıklamak yeterli olmayabilir. Örneğin, CG formülünün saptadığı evre 3'teki hasta sayısı MDRD formülünün saptadığı evre 3'teki hasta sayısından daha az olabilir ancak CG formülünün saptadığı evre 3'teki bu hasta grubunda, MDRD'ye göre evre 3 grubuna giren kişilere kıyasla prognoz ile ilişkisi saptanmış olan diğer risk faktörleri daha fazla sıklıkta olabilir. Bu kişiler de de sahip olduğu risk faktörleri doğrultusunda daha fazla olay ortaya çıkabilir.

Buitrago ve arkadaşlarının kardiyovasküler hastalığı olmayan 846 hastayı 10 yıl süresince takip ettikleri çalışmada, aynı popülasyon içinde CG formülünün saptadığı orta-ileri evre KBH olan kişi sayısı, MDRD formülünün saptadığı orta-ileri evre KBH olan hasta sayısından daha az olmasına rağmen, CG formülüne göre orta-ileri evre KBH olan hastalardaki koroner risk profilinin daha kötü olduğu gösterilmiştir. Çalışmada CG formülüne göre t-GFH 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında saptanan 70 hasta ile MDRD formülüne göre t-GFH 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında saptanan 98 hasta incelendiğinde, CG grubundaki kişilerin daha yaşlı, BMI değerlerinin daha düşük ve Framingham risk skorlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar, yine aynı popülasyon içinde sadece CG'ye göre t-GFH 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan

20 hasta ile sadece MDRD'ye göre t-GFH 60 ml/dk/1.73m²'nin altında olan 48 hastadaki profili karşılaştırdıklarında, sadece CG'ye göre t-GFH 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında saptanan hasta sayısı MDRD'ye göre yine daha az olmasına rağmen bu kişilerinde daha yaşlı, BMI değerlerinin daha düşük ve Framingham risk skorlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. On yıllık takip süresince iki grup arasında kardiyovasküler olay yönünden anlamlı farklılık gözlenmese de, çalışma farklı t-GFH formülü kullanılarak yapılan evrelendirmelerdeki hasta profillerinin farklı olabileceğini göstermesi açısından önemli bir çalışmadır [143]. Çalışmamızda da Buitrago ve arkadaşlarının saptadığı sonuçlarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Alt grup analizlerimizde, Buitrago ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadakine benzer şekilde sadece CG'ye göre t-GFH<60 olan 20 kişi ile sadece CG'ye göre t-GFH<60 olan 53 kişiyi karşılaştırdığımızda, CG grubunun belirlediği evre 3 ve üzeri hasta sayısı yine MDRD'ye göre daha az saptanmasına rağmen bu kişilerin MDRD grubundaki kişilerden anlamlı olarak daha yaşlı ve daha düşük kilolu olduğu belirlenmiştir (p<0.0001). Özellikle CG grubundaki ileri evre KBH olan hastaların MDRD'ye göre daha yüksek bulunduğu, bu nedenle de CG grubundaki hastalardaki daha yüksek olay sıklığını, formülün daha fazla sayıda ileri evre KBH olan hastaları ayırt ettiği düşüncesi ile açıklayan diğer çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızın alt grup analizleri; iki grup arasındaki hasta sayısından ziyade risk profillerine de dikkat edilmesi gerektiğinin gösterilmesi açısından dikkat çekici olabilir.

Farklı formüllerin olay riskini belirlemedeki farklı etkinliklerinin yalnızca ileri evre KBH olan hastaları ayırt etme yeteneklerinden kaynaklanmayabileceği, özellikle de kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde CG formülünün prognozu belirlemedeki üstünlüğünün içerisindeki katsayılara ve alt değişkenlere bağlı olabileceği, konu ile ilgili çalışmaları yapan yazarlar tarafından da dile getirilmiştir.

Gerek SWEDHEART çalışmasında gerekse de Tomazsuk-Kazberuk ve arkadaşlarının 2011 Kasım ayında yayınladıkları çalışmada, özellikle CG formülünün içindeki alt değişkenlerin önemi vurgulanmış ve CG formülüne göre hesaplanan t-GFH değerlerinin kadın, yaşlı ve düşük kilolu kişilerde formülün doğası gereği daha düşük tespit edileceği ve AKS ile ilişkili mortalite riski yüksek olan bu

kişilerde, CG formülünün prognozu belirlemedeki etkinliğinin artabileceği ileri sürülmüştür [134,141].

CG formülü içerisindeki alt değişkenler olan yaş, kilo ve kadın cinsiyete ait formüldeki küçültme katsayısı özellikle ileri yaşı olan, zayıf kilolu ve kadın cinsiyeti olan bir kişide t-GFH değerinin daha düşük çıkmasıyla sonuçlanabilir. Alt değişkenler dikkatle incelendiğinde, ileri yaş, zayıf kilo ve kadın cinsiyet AKS'lu hastalarda olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olan risk faktörleridir. Çalışmamızdaki tek değişkenli analizlerde de YKVO için iki önemli prediktör olarak ileri yaş ve kadın cinsiyet dikkat çekmektedir. Alt grup analizlerimizde ise özellikle CG formülüne göre evre 3 olan kişilerin yaşlı ve düşük kilolu olduğu tespit edilmiştir. CG formülünün yaşlılarda ve düşük kilolularda daha düşük çıkması ve bu kişilerde AKS'la ilişkili mortalite riskinin fazla oluşu, olay gelişimini tahmin etmede özellikle yaş ve kiloyu içerisinde bulunduran formüllerin prognozu belirlemede neden daha iyi olduğunu açıklayabilir. Çalışmamızdaki 3. Cox regresyon analizi modeli dikkatle incelendiğinde, içerisinde yaş ve kiloyu bulandırmayan formüllere kıyasla CG, Hull, Salazar ve Mawer formüllerine göre yapılan evrelendirmelerdeki evre 5 KBH grubunda olmanın YKVO'la ilişkili hazard oranlarının çok daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Kişinin kendi kilosundan ziyade ideal kilosunun kullanıldığı modifiye CG ile kişinin kendi kilosunun kullanıldığı CG formülünün model 3'teki hazard oranları karşılaştırıldığında orijinal kilonun kullanıldığı CG formülünün çok daha yüksek hazard oranına sahip olduğu izlenmektedir. Tüm bu bulgular, AKS'lu hastalarda t-GFH hesaplama formülleri ile prognoz arasındaki ilişkinin araştırılmasında modifiye formüllerden ziyade kişinin orijinal yaş, kilo, boy gibi parametrelerini içeren formüllerin tercih edilmesi gerektiğinin altını çizmektedir.

Çalışmamızda, AKS'lu hastalarda 1 yıllık prognozu belirlemede CG formülünün prognostik etkinliği diğer formüllere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımız göstermektedir ki; bu durum çeşitli alt gruplardaki hastalarda görülen tahmin farklılıklarından ziyade hem formüllerde yer alan katsayılar ve değişkenlerle, hem de kişilerdeki diğer risk faktörlerinin dağılımı ile açıklanabilir.

5.1. Çalışmanın sınırlayıcıları

Bu çalışmada GFH'nı belirlemek için yalnızca t-GFH formülleri kullanılmıştır. Hastaların gerçek GFH'ları, İnülin klirensi veya İothalamate gibi herhangi bir referans yöntemi ile ölçülmemiştir. Bu nedenle hastaların gerçek GFH'larının prognoz ile nasıl bir ilişkiye sahip olduğu konusunda ancak tahmin yürütülebilir. Ancak, ülkemizde ve dünyada, gerçek GFH'nı hesaplayacak tanı yöntemleri, sınırlı merkezlerde pahalı teknikler doğrultusunda başlı başına ayrı bir laboratuvar ve ekipman ile gerçekleştirilmektedir.

Çalışmaya alınan hastalarda renal disfonksiyonun süresi konusunda herhangi bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle, t-GFH<60ml/dk olan hastalaraki renal disfonksiyonun akut veya kronik olup olmadığı konusunda herhangi bir tahmin ya da yorum yapabilmemiz mümkün değildir. Ancak bu kısıtlama konu ile ilgili yapılan birçok AKS çalışmalarında da mevcuttur.

Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır ve olgu sayımız nispeten azdır. Bu nedenle, konu ile ilgili daha fazla sayıda hastayı içeren çok merkezli bir çalışmanın daha doğru sonuçlar vereceği aşikârdır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda; AKS'lu hastalarda, 16 farklı formüle göre hesaplanan t-GFH değerlerinin 1 yıllık uzun dönem mortalite ve morbidite ile güçlü ve anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu ve uzun dönem prognoz ile ilişkisi en belirgin olan t-GFH hesaplama formülünün CG formülü olduğu belirlenmiştir.

Günümüzde, AKS'lar ilgili kılavuzlarda hastalığın tespiti ve evrelendirilmesi için MDRD denkleminin kullanılması, ilaç dozu ayarlaması için ise CG formülünün kullanılması önerilse de, pratik bir bakış açısıyla bu çalışma, konu ile ilgili önceki çalışmalarla birlikte, AKS'lu hastalarda CG formülünün diğer formlere göre prognozu belirlemede daha kullanışlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle sonuçlarımız ve konu ile daha fazla sayıda hastanın takibiyle elde edilecek sonuçlar, halen tartışılmakta olan “AKS'lu hastalarda prognozu belirlemede, hangi t-GFH hesaplama formülünün daha iyi olduğu” sorusuna ışık tutabilir.

ÖZET

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA FARKLI FORMÜLLERLE HESAPLANAN TAHMİNİ GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI DEĞERLERİNİN UZUN DÖNEM PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, akut koroner sendrom (AKS)'lu hastalarda, 16 farklı formüle göre hesaplanan t-GFH değerlerinin 1 yıllık uzun dönem mortalite ve morbidite ile ilişkisini araştırmak ve farklı formüllere göre hesaplanan t-GFH değerlerinin prognostik etkinliklerini birarada karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 29.12.2005 ve 24.05.2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne 200'ü STEMİ (%33.2), 182'si NSTEMİ (%30.2) ve 220'si USAP (%36.5) olmak üzere Akut Koroner Sendrom tanısı ile yatırılan toplam 602 hasta [442 Erkek (% 73.5), 160 Kadın (% 26.5), ortalama yaş=60 ± 10 yıl] alındı. Başvuru anında hastalardan alınan kan örneklerinde, hemogram, elektrolit, glukoz, üre, kreatinin ve lipid seviyeleri ölçüldü. Tüm hastalarda, 16 farklı formül kullanılarak tahmini glomeruler filtrasyon hızı (t-GFH) değerleri hesaplandı. Hastalar 1 yıl süresince takip edildi. Bir yıllık takip süresince ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve yatış gerektiren tekrarlayan angina, yeni kardiyovasküler olay (YKVO) olarak tanımlanarak çalışmanın sonlanım kriteri olarak kabul edildi.

Bulgular: İzlem süresince hastaların 69'unda (% 11.5) ölüm, 69'unda (% 11.5) yatış gerektiren tekrarlayan angina ve bu 69 hastanın 20'sinde (% 3.3) ölümcül olmayan miyokard infarktüsü olmak üzere toplam 138 yeni kardiyovasküler olay gerçekleşti. Yeni kardiyovasküler olay gelişen kişilerde, tüm formüllere göre hesaplanan t-GFH değerleri anlamlı olarak daha düşüktü. Farklı formüllerin YKVO gelişimini belirlemedeki riskli kestirim değerleri ROC eğrisi analizi ile incelendi. ROC eğrisi analizinde, YKVO gelişimi için eğri altında kalan alan değeri en yüksek formül Cockcroft-Gault (CG) formülü şeklindeydi (AUC=0.64, p<0.001). Çalışma

grubundaki hastalar, 16 farklı formül ile evre 1, evre 2, evre 3, evre 4 ve evre 5 şeklindeki kronik böbrek hastalığı evrelerine ayrıldı. Farklı evrelerdeki hasta gruplarında, olaysız sağkalım ve mortalite Kaplan Meier ve log rank testleri incelendi. Farklı formüller kullanılarak yapılan sağkalım analizlerinin tümünde, evre 5 grubundaki kişilerde olaysız sağkalımın diğer evrelere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlendi. Farklı formüller kullanılarak ayrı ayrı yapılan evrelendirmelerin YKVO gelişimi ile ilişkisini değerlendirmek ve hangi formüle göre yapılan evrelendirmenin olay gelişimini öngördürmede daha etkin olduğunu karşılaştırmak için 1 yıllık mortalite ve morbidite çok değişkenli Cox regresyon analizleri ile incelendi. Cox regresyon analizlerinde, evre derecesi arttıkça hazard oranlarının giderek arttığı belirlendi. Hangi formüle göre yapılan evrelendirmenin olay gelişimini ön gördürmede daha etkin olduğu araştırıldığında, yaş, kilo, cinsiyet ve olay gelişimi ile ilişkili diğer parametrelerin de analize dâhil edildiği tüm modellerde, evre V grubundaki en yüksek hazard oranlarının CG formülüne göre yapılan sınıflamada olduğu gözlemlendi [HR=7.96 (%95 GA=3.15-20.1), p<0.001]. Diğer 15 formüle kıyasla YKVO gelişimi ile en güçlü ilişkiye sahip formül, CG formülü şeklindeydi.

Sonuç: Akut koroner sendrom’lu hastalarda, t-GFH ve 1 yıl içerisinde gelişebilecek YKVO’lar arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Uzun dönem prognozu belirlemede, Cockcroft-Gault formülü, diğer t-GFH formüllerinden daha iyidir.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, kronik böbrek hastalığı, t-GFH formülleri, Cockcroft-Gault, prognoz

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE VALUES CALCULATED BY DIFFERENT FORMULAS AND LONG TERM PROGNOSIS AMONG PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Objective: The aim of this study is to investigate the relationship between estimated glomerular filtration rates (eGFR) calculated by 16 different formulas and long term mortality and to compare prognostic efficacy of different eGFR formulas among patients with acute coronary syndrome (ACS).

Materials and Method: The study group consisted of 602 patients [442 Male (73.5%), 160 Female (26.5%), mean age=60 ± 10 years] whom were admitted to Coronary Care Unite of Kocaeli University Cardiology Clinic with the diagnosis of ACS [200 STEMI (33.2%), 182 NSTEMI (30.2%) and 220 USAP (36.5%) during the time period of 29.12.2005 and 24.05.2010. Hemogram, electrolyte levels, glucose, urea, creatinine and lipid profile were analyzed in blood samples taken on admission. Estimated glomerular filtration rates were calculated by using 16 different formulas in all patients. The patients were followed for 1 year. Primary end point of the study was new cardiovascular events (NCVE) which was defined as combination of cardiac death, nonfatal MI and recurrent angina that required hospitalisation.

Results: During the follow up period, 138 NCVE, 69 (11.5%) death, 69 (11.5%) recurrent angina and in these 69 patients; 20 (%3.3) non-fatal myocardial infarction were developed in the study group. All of the eGFR values calculated by 16 different formulas were significantly lower among patients with NCVE. ROC curve analysis was used to investigate the risky cut-off values of diferent eGFR formulas for predicting NCVE. In the ROC curve analysis, Cockgroft Gault formula had the highest area under the curve value for NCVE (AUC=0.64, p<0.001). The study

patients were grouped into the Stages of Chronic Kidney Disease (CKD) according to their eGFR values by using 16 different formulas. Event-free survival and mortality were compared between patients in different CKD stages by using Kaplan Meier and log rank tests. In the all of the survival analyses by using different formulas, event-free survival was found as significantly lower in patients in stage V than other stages. To investigate the relation between different classifications according to usage of different formulas and NCVE and to found which classification by which formula had the highest prognostic efficacy, one year mortality and morbidity were evaluated by using Cox regression analyses. In the Cox regression analyses, hazard ratios were increased when the degree of the patients' stages were increased. When we tested the question that "which classification by which formula had the highest prognostic efficacy", we found that the highest hazard ratios in stage V were observed in the classification of the CG formula in all of the Cox regression models by also adjusting age, weight and other risky parameters for NCVE. [HR=7.96 (95% CI=3.15-20.1), $p<0.001$]. Compared to other 15 different formulas, CG formula was found as the most significantly related formula with the development of NCVE.

Conclusion: There is a strong relationship between the development of NCVE and eGFR among patients with ACS. For predicting the long term prognosis, CG formula is better than the other eGFR formulas.

Key words: Acute coronary syndrome, Chronic kidney disease, eGFR formulas, Cockcroft Gault, prognosis

KAYNAKLAR

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: 85-151.
2. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008; 372: 570-84.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719.
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Aviles, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-e157.
6. Türkiye Kalp Raporu 2000. Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000, s. 11-25.
7. Onat A, Keleş I, Aksu H, Çetinkaya A, Yıldırım B, Uslu N ve ark. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF çalışmasının 8 yıllık takip verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 1999; 27: 8-14.
8. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure

research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-2169.

9. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13 307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J* 2004; 25: 1998-2005.
10. Santopinto JJ, Fox KAA, Goldberg RJ, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003; 89:1003-1008.
11. Jungers P, Khoa TN, Massy ZA, et al. Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:898-902.
12. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-9.
13. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1.
14. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
15. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969–975.
16. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease: current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1343–1353.
17. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1344–1346.

18. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13: 2140-4.
19. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B. United States Renal Data System. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45 A5-7.
20. McCullough PA, Soman SS, Shah SS, Smith ST, Marks KR, Yee J, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:679–84.
21. Gràcia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, de Francisco ALM, et al. Recommendations on the use of equations for estimating glomerular filtration rate in adults. Consensus document of the Spanish Society of Clinical Biochemistry and Molecular Pathology (SEQC) and the Spanish Society of Nefrology (SEN). *Nefrology.* 2006;26:658-65.
22. Stevens LA, Coresh J, Greene Tom, Levey AS. Assessing Kidney Function- Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med.*2006;354: 2473.83
23. Smilde TDJ, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation.* 2006;114:1572-80.
24. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
25. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable Angina: Diagnosis and Management. Rockville, Md: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung and Blood Institute, Public Health Service, US Dept of Health and Human Services. 1994. AHCPR publication 94-0602.
26. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update 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). *Circulation* 2002; 106: 1893-900.
27. Douglass A. Morrison and David O. A Report of the American College of 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for J. Am. Coll. Cardiol 2008;51;172-209.
 28. Joseph S Alpert, Kristian Thygesen; The universal definition of myocardial infarction: a consensus document. *Heart* 2008;94:1335-1341 hrt. 2008.
 29. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al; On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2011;123 e18-e209.
 30. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al, eds. *Hurst's the Heart*, New York: McGraw-Hill;2004. p.1123-39.
 31. Davies MJ. The pathophysiology of coronary syndromes. *Heart* 2000 83: 361-6.
 32. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; 8:1227-34.
 33. Brogan GX Jr. Bench to bedside: pathophysiology of acute coronary syndromes and implications for therapy. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 1029-44.
 34. Enar R. Akut miyokard infarktüsü-Trombolitik tedavi. *Tatlıdil Matbaacılık: Ekin Tıbbi Yayın, Kadıköy, İstanbul,1998.*
 35. Libby P. İnşammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-874.
 36. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
 37. Naghavi M, Libby P, Faik E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a cali for new definitions and risk assessment strategies: Part I and Part II. *Circulation* 2003; 108: 1664-1672 and 1772-1778.
 38. Hamm CW, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute Coronary Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. *The ESC Textbook of Cardiovas Medicine*. 2006. p. 338-47.

39. Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44:369-80
40. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, eds. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1994.
41. Ertaş FS, Oral D. Akut Miyokard İnfarktüsü. In: Candan İ, Oral D. *Kardiyoloji*. Ankara. 2002. p. 695-706.
42. Berkalp B. Aterom Plağı Morfolojisi ve Klinikle İlişkisi. *T. Klin. J Cardiol*. 2004; 17: 61-71.
43. Lippy P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilation. *Am.J.Cardiol*. 2000; 86 (8B): 3J-8J; discussion 8J-9J. Review.
44. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21:1502-13.
45. Bean WB. Masquerades of myocardial infarction. *Lancet* 1977;1:1044-6.
46. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Eng J Med* 1997; 337: 1648-53.
47. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH 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*. *JAm Coll Cardiol* 1997; 30: 133-140.
48. Battler A. European Heart Survey of Acute Coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1190–201.
49. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001; 16: 285–292

50. Calvin JE, Klein LW, Vandenberg BJ, et al. Risk stratification in unstable angina: prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA* 1995; 273: 136–141.
51. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. / *Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-1292.
52. Owa M, Origasa H, Saito M. Predictive validity of the Braunwald classification of unstable angina for angiographic findings, short-term prognosis, and treatment selection. *Angiology* 1997; 48: 663-70.
53. Scirica BM, Cannon CP, McCabe CH, et al. Prognosis in the Thrombolysis in Myocardial Ischemia III Registry according to the Braunwald unstable angina pectoris classification. *Am J Cardiol* 2002; 90: 821–826.
54. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102: 118-22.
55. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003; 108: 2543-9.
56. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
57. Sabatine MS, Antman EM. The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(4 Suppl S): 89S-95S.
58. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for

unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842.

59. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Venge P, Siegbahn A, Wallentin L. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart* 2005;91:1047-1052.
60. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557-2567.
61. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-75.
62. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Maftrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-713.
63. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;80:40-44.
64. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18-26.
65. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;143:205-216.

66. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103: 3062–3068.
67. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzylo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
68. Roberts R, Fromm RE. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers: an idea whose time has come. *Circulation* 1998; 98: 1831-3.
69. Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM, et al. Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 31S-36S
70. Ündahl B, Venge P, Wallentin L, et al. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93:1651-7.
71. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation* 1998;98: 1853-9.
72. Ündahl B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L. Noninvasive risk stratification in unstable coronary artery disease: exercise test and biochemical markers. FRISC Study Group. *Am J Cardiol* 1997; 80: 40E-44E.
73. Rao SV, Ohman EM, Granger CB, Armstrong PW, Gibler WB, Christenson RH, et al. Prognostic value of isolated troponin elevation across the spectrum of chest pain syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 936-40.

74. Calabro P, Willerson J, Yeh E. Inflammatory cytokines stimulate C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1930-2.
75. Rader D. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000;343:1179-82
76. Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002; 106:136-40.
77. Pasceri V, Willerson J, Yeh E. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102:2165-8.
78. Morrow D, Rifai N, Antman E, Weiner D, McCabe C, Cannon C, et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:358-62.
79. Harb T, Zareba W, Moss A, Ridker P, Marder V, Rifai N, et al. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:216-21.
80. Biasucci L, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94: 874-7.
81. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, et al. Associations of elevated interleukin-6 and c-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106:506-12.
82. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm C, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons M, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107: 2109-14.
83. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, et al. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 611–616.

84. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res*. 1999; 85: e17– e24.
85. Pinderski Oslund LJ, Hedrick CC, Olvera T, et al. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2847–2853.
86. Anguera I, Miranda-Guardiola F, et al. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *Am Heart J* 2002; 144: 811-7.
87. Ridker P, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149-53.
88. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-64.
89. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000;23: 776-80
90. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;135:21-8.
91. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Om-land T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21
92. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation PG. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
93. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute

coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3

94. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1362-1368.
95. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
96. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:974– 980.
97. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:677-84.
98. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745- 53.
99. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1113-9.
100. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: A high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002;137:563-70.
101. Reinecke H, Trey T, Matzkies F, Fobker M, Breithardt G, Schaefer RM. Grade of chronic renal failure, and acute and long-term outcome after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2003;63:696-701.
102. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002;137:555-62.

- 103.**Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1535-43.
- 104.**Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1606-15.
- 105.**Patient mortality and survival. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1998;32(2 Suppl 1):S69-80.
- 106.**Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the society of thoracic surgeons national adult cardiac database. *Circulation* 2006; 113: 1063–1070.
- 107.**Chertow GM, Normand SL, Silva LR, et al. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1044-51.
- 108.**Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
- 109.**Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. *The Global Registry of Acute Coronary Events. Eur Heart J* 2005;26: 2285–2293.
- 110.**Melloni C, Peterson ED, Chen AY, et al., for the CRUSADE Investigators. Cockcroft–Gault versus MDRD: importance of glomerular filtration rate formula for determining chronic kidney disease in patients with acute coronary syndromes. *JACC* 2008; 51:991–996.
- 111.**Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
- 112.**Jon D. Herrington, Hai T. Tran and Mark W. Riggs. Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI ≥ 27 or Cachexia. *Cancer*

Chemotherapy and Pharmacology Volume 57, Number 2, 241-247, DOI: 10.1007/s00280-005-0012-9.

- 113.**Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate [Letter to the Editor]. *Ann Intern Med* 1973; 79: 604–605.
- 114.**Mawer GE, Lucas SB, Knowles BR et al. Computer-assisted prescribing of kanamycin for patients with renal insufficiency. *Lancet* 1972; 1: 12-15
- 115.**Gates GF. Creatinine clearance estimation from serum creatinine values: an analysis of three mathematical models of glomerular function. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 199-205
- 116.**Hull JH, Hak LJ, Koch GG et al. Influence of range of renal function and liver disease on predictability of creatinine clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 516-521.
- 117.**Rule A, Larson TS, Bergstralh EJ *et al.* Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 92–937.
- 118.**Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med* 1988; 84: 1053-1060.
- 119.**Davis GA, Chandler MH. Comparison of creatinine clearance estimation methods in patients with trauma. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 1028-1032.
- 120.**Wright JG, Boddy AV, Highley M et al. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer* 2001; 84: 452–459.
- 121.**Levey AS, Greene T, Kusek JW et al. for the MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155.
- 122.**Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-254.

- 123.**Edwards KDG, White HM. Plasma creatinine level and creatinine clearance as tests of renal function. *AustAnn Med* 1959; 8: 218-224
- 124.**Virga G, Gaspari F, Thomaseth K et al. A new equation for estimating renal function using age, body weight and serum creatinine. *Nephron Clin Pract* 2007; 105: c43–c53.
- 125.**Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.
- 126.**Jassim Al Suwaidi, MB, ChB, Donal N. Reddan, et al. Prognostic Implications of Abnormalities in Renal Function in Patients With Acute Coronary Syndromes; *Circulation.* 2002; 106: 974-980.
- 127.**Christos P., Georgia K., et al., Association of Creatinine Clearance and In-Hospital Mortality in Patients With Acute Coronary Syndromes; *Circulation Journal* 2007;71:9-14.
- 128.**Ganesh V. Raj, Alexia Iasonos, et al. Formulas Calculating Creatinine Clearance Are Inadequate for Determining Eligibility for Cisplatin-Based Chemotherapy in Bladder Cancer; *JCO* July 1, 2006 vol. 24 no. 19 3095-3100.
- 129.**G. M. Marx, G. M. Blake, et al. Evaluation of the Cockcroft–Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients; *Annals of Oncology* 15: 291–295, 2004.
- 130.**Giovambattista Virga, Vincenzo La Milia, et al. Comparison between creatinine-based equations for estimating total creatinine clearance in peritoneal dialysis: a multicentre study; *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 262–269.
- 131.**Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
- 132.**Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.

- 133.** Brosius FC, Hostetter TH, Kelepouris E, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006;114:1083-7.
- 134.** Anna Tomaszuk-Kazberuk, Marcin Kozuch, et al. Which Method of GFR Estimation Has the Best Prognostic Value in Patients Treated with Primary PCI: Cockcroft–Gault Formula, MDRD, or CKD-EPI Equation? A 6-Year Follow-Up; *Renal Failure*, 33(10): 983–989, (2011).
- 135.** Peter W. F. Wilson, Ralph B. D'Agostino, et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories; *Circulation* 1998;97:1837-1847.
- 136.** Prakash Deedwania, MD, FAHA; A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; *Circulation*. 2008;117:000-000.
- 137.** Marc S. Sabatine, David A. Morrow, et al. Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes; *Circulation*. 2005; 111: 2042-2049.
- 138.** K. Bindra, C. Berry, et al. Abnormal haemoglobin levels in acute coronary syndromes; *Q J Med* 2006; 99:851–862.
- 139.** Quan-Zhou Feng, Yu-Sheng Zhao, et al. Effect of haemoglobin concentration on the clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and the factors related to haemoglobin; Feng et al. *BMC Research Notes* 2011, 4:142.
- 140.** Dr Eric Boersma PhD a , Robert A Harrington MD, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials; *The Lancet*, Volume 359, Issue 9302, Pages 189-198.
- 141.** Karolina Szummer, MD,^a Pia Lundman, MD, PhD,^b Stefan H. Jacobson, MD, PhD,^c Johan Lindbaˆck, MSc,^d Ulf Stenestrand, MD, PhD,^e Lars Wallentin,

MD, PhD, and Tomas Jernberg, MD, PhD for SWEDEHEART Stockholm, Uppsala, and Linköping, Sweden. Cockcroft-Gault is better than the Modification of Diet in Renal Disease study formula at predicting outcome after a myocardial infarction: Data from the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) Am Heart J 2010;159:979-86.

142. Michael C. Kontos MD, Sameer M. Jamal MD, et al. Comparison of the Modification of Diet in Renal Disease and the Cockcroft-Gault Equations for Predicting Mortality in Patients Admitted for Exclusion of Myocardial Ischemia; The American Journal of Cardiology Volume 102, Issue 2, 15 July 2008, Pages 140-145.

143. F. Buitrago, J. I. Calvo, et al. Comparison and agreement of the Cockcroft-Gault and MDRD equations to estimate glomerular filtration rate in diagnosis of occult chronic kidney disease; Nefrología 2008; 28 (3) 301-310.