

Primer Perkütan Koroner Girişim Yapılan ST-Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsünde MELD-Albumin Skorunun Prediktif Rolü

The Predictive Role of MELD-Albumin Score in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention

Seçkin DERELİ¹ , Mustafa YENERÇAĞ¹ , Ahmet KAYA¹ 

¹ Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ordu, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Uluslararası normalleştirilmiş oranı (INR) hariç tutan modifiye Model for End-stage Liver Disease (MELD) skoru olan MELD-XI ile INR yerine albumin kullanan yine bir modifiye MELD skoru olan MELD-Albumin skorları karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını yansıtır ve mortalitenin belirleyicileridir. Her ne kadar ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) olan hastalarda MELD skoru çalışılmış olsa da, bu hasta grubunda MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının prediktif değerleri bugüne kadar çalışılmamıştır. Amacımız STEMI hastalarında MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının mortalite üzerine prediktif değerini saptamaktır.

Materyal ve metod: Acil servise başvuran ve primer perkütan koroner girişim (pPKG) uygulanan 1506 ardışık STEMI hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Prognoz için değerlendirilen parametreler başta hastane içi ve 12 aylık takipte mortalite ve diğer majör kardiyak olaylar (MACE) kabul edildi. Hastalar MELD-Albumin skoruna göre 5 gruba ayrıldı.

Bulgular: MELD-Albumin ve MELD-XI skorları yüksek olan hastalarda hastane içi ve 12 aylık mortalite anlamlı derecede yüksekti. Çoklu lojistik regresyon analizi ile MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının hastane içi ve 12 aylık mortalitenin öngördürücüleri olduğu tespit edildi. Receiver operating karakteristik analizi ile hem hastane içi hem de 12 aylık mortaliteyi öngördürmede modifiye MELD skorunun eğri altında kalan alanlarının (Area Under The Curve, AUC) MELD-Albumin skorunun AUC'sine göre daha yüksek olduğu saptandı.

Sonuç: MELD-Albumin skoru kolay hesaplanabilen, güvenilir ve pratik bir risk değerlendirme aracıdır. Bu skor, STEMI hastalarında hastane içi ve 12 aylık mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsüdür.

Anahtar Kelimeler: ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü; Ölüm; Majör istenmeyen kardiyak olaylar; MELD-XI skor; MELD-Albumin skor;

Abstract

Background: The Model for End-stage Liver Disease excluding the international normalised ratio (INR, MELD-XI) and modified MELD, which uses albumin in place of the INR (MELD-Albumin) scores reflect liver and renal function and are predictors of mortality. Although MELD score has been studied in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), prognostic value of MELD-XI and MELD-Albumin scores has not been studied in those patients. Our aim was to determine the predictive value of MELD-XI and MELD-Albumin scores on mortality in patients with STEMI.

Materials and Methods: 1506 consecutive STEMI patients who applied to the emergency department and underwent primary percutaneous coronary intervention (PPCI) were evaluated retrospectively. The parameters evaluated for prognosis were primarily mortality and other major cardiac events (MACE) at in-hospital and 12-month follow-up. Patients were stratified into 5 groups according to MELD-Albumin score.

Results: The patients with higher MELD-Albumin and MELD-XI scores had significantly higher in-hospital and long-term mortality. The multiple logistic regression analysis identified the MELD-XI and MELD-Albumin scores as the independent predictors of in-hospital and 12-month mortality. ROC curve analysis showed that area under curve (AUC) of MELD-Albumin were higher than MELD-XI AUCs for predicting mortality both in-hospital and at 12-month follow-up.

Conclusions: The MELD-Albumin score is an easily calculable, reliable, and practical risk assessment tool. This score may be used as an independent predictor of in-hospital and long-term mortality in patients with STEMI.

Key words: ST-elevation myocardial infarction; Mortality; Major adverse cardiac events; MELD-XI score; MELD-Albumin score

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Seçkin DERELİ

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Ordu, TÜRKİYE

Tel: +90 533 3760984
E-mail: drseckindereli@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
28.06.2020

Kabul tarihi / Accepted:
23.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.759438

Giriş

ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI), hastalığın prognozunu büyük ölçüde değiştiren güncel reperfüzyon stratejilerinin uygulanmasına rağmen hala kardiyovasküler hastalıklar arasında morbidite ve mortalitenin en başlıca nedenlerinden biri olarak yerini korumaktadır (1). STEMI hastalarında birincil amaç, hastanın başvuru anı riskine bakılmaksızın tıkanmış arterde zamanında yeniden akımı sağlamaktır (2, 3). Bununla birlikte, hastalarda hastane içi ve 12 aylık takipte prognozunun belirlenmesi için risk sınıflandırması önemlidir ve reperfüzyon sonrası girişimin sonuçlarını tahmin etmede ve hastaların yönetimini optimize etmede yardımcı olabilir (4). STEMI hastalarında risk sınıflandırması yapmak ve prognozu tahmin etmek için farklı biyobelirteçler kullanılmış ve yeni skorlama sistemleri geliştirilmiştir (5, 6).

Son zamanlarda, karaciğer ve böbrek fonksiyonunu yansıtan ve international normalized ratio (INR), total bilirubine ve kreatinine dayanan Model for End-stage Liver Disease (MELD) skoru, karaciğer ve kalp hastalarında prognostik bir belirleyici olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (7-9). Ayrıca, antikoagülan kullanımı nedeniyle hesaplama sırasında INR'yi hariç tutan modifiye MELD skoru olan MELD-XI'nun çeşitli kardiyovasküler girişim sonuçlarını tahmin etmede yararlı olduğu doğrulanmıştır (10, 11). Ek olarak, INR yerine albümin serum değerini içeren MELD-Albumin skorunun kalp nakli ve çeşitli kalp kapağı girişimi sonrası klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12, 13). Bununla birlikte, primer perkütan koroner girişim (pPKG) uygulanan STEMI hastalarında bu 2 modifiye MELD skoru daha önce çalışılmamıştır. Çalışmamızın amacı, akut STEMI hastalarında MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının major istenmeyen kardiyak olaylar için prediktif rollerini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Ocak 2015 ve Aralık 2019 arasında, üçüncü basamak hastanenin acil servisine başvuran ve pPKG uygulanan 1506 ardışık STEMI hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Aşağıdaki kriterlere göre STEMI tanısı konan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi: (a) 30 dakikadan fazla süren tipik göğüs ağrısı olması (b) Elektrokardiyografide (EKG) en az iki ardışık derivasyonda olmak üzere V2-3 derivasyonlarında 40 yaş altı erkeklerde 0.25mV, 40 yaş üstü erkeklerde 0.25mV veya kadınlarda 0.15mV ve / veya diğer derivasyonlarda ise 0.1mV ST segmenti elevasyonu veya yeni gelişmiş olduğu kesin ya da muhtemel bir sol dal bloğu tespit edilmesi (14). Yukarıda belirtilen kriterlerin karşılanıp karşılanmadığını doğrulamak için tüm EKG hasta dosyalarından veya hastanenin elektronik veritabanından taranmıştır. EKGsi tespit edilemeyen ve/veya MELD skorlarını hesaplamak için verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Eksik verisi olan 123 hasta, karaciğer sirozu öyküsü olan 6 hasta, sağ ventrikül dilatasyonu / yetmezliği ve

orta şiddette ciddi triküspit yetersizliği olan 38 hasta analizden çıkarıldı. Ek olarak, uzun vadede sağkalımı doğrulamak için temas kurulamayan 55 hasta (veya hasta yakınları) çalışma dışı bırakıldı. Bu dahil etme ve hariç tutma kriterlerini uyguladıktan sonra 222 hasta çalışma dışı bırakılarak 1506 hasta ile çalışma tamamlandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygundur. Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12/03/2020 tarihli toplantısında 45 karar sayısı ile onaylanmıştır.

Hastane veri tabanından ve hasta dosyalarından yaş, cinsiyet gibi demografik veriler ile hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL) gibi risk faktörleri ve klinik geçmiş tarandı. HT 140 mmHg'den yüksek sistolik basınç veya 90 mm Hg'den yüksek diyastolik basınç veya antihipertansif ilaçların kullanımı olarak tanımlandı. DM ise başvuruda herhangi bir oral antidiyabetik ajan veya insülin kullanımı veya yatışta ölçülen aşağıdaki laboratuvar değerlerinden herhangi biri olarak tanımlandı: açlık glikozu 126 mg/dL (en az iki ölçüm) veya HbA1c %6.5 den yüksek ölçülmesi. HL, kabulden önce oral antihiperlipidemi kullanımı veya yatışta ölçülen aşağıdaki laboratuvar değerlerinden herhangi biri olarak tanımlandı: serum toplam kolesterol 240 mg/dL, serum trigliserit 200 mg/dL ve düşük yoğunluk lipoprotein kolesterol 130 mg/dL üzerinde olması. Her hasta için tıbbi veri tabanından hastaneye kabuldeki venöz kan örneklerinden elde edilen laboratuvar değerleri kaydedildi. Tüm hastaların yattığı dönemdeki ekokardiyografi kayıtları incelendi ve kaydedildi.

Önceki çalışmalara dayanarak United Network for Organ Sharing tarafından kabul gören modifiye MELD skorlarını kullandık (15). Negatif skorları önlemek için tüm değişkenlerin alt sınırı 1.0 olarak ve kreatinin için üst sınırı 4.0 mg / dl olarak belirlendi. MELD-XI skoru, aşağıdaki formülü kullanılarak hesaplandı: $5.11 \times \ln(\text{total bilirubin, mg/dl}) + 11.76 \times \ln(\text{creatinine, mg/dl}) + 9.44$. Negatif skorlardan kaçınmak için, toplam bilirubin ve kreatinin alt limiti formüllerde 1.0 mg / dL olarak kabul edildi. Serum albumin ≥ 4.1 g / dL ise MELD-Albumin skoru bu formül kullanılarak hesaplandı: $11.2 \times \ln(1) + 3.78 \times \ln(\text{total bilirubin, mg/dl}) + 9.57 \times \ln(\text{serum kreatin, mg/dl}) + 6.43$. Serum albumin < 4.1 g / dL olduğunda ise, MELD-Albumin skoru, aşağıdaki formüle göre hesaplandı: $11.2 \times \ln[1 + (4.1 - \text{albumin})] + 3.78 \times \ln(\text{total bilirubin, mg/dl}) + 9.57 \times \ln(\text{kreatin, mg/dl}) + 6.43$.

Tüm koroner anjiyografi ve pPKG prosedürleri deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından transfemoral yaklaşımla gerçekleştirildi. STEMI için pPKG, güncel kılavuzlara göre gerçekleştirildi (3). Koroner arter hastalığı (KAH) tanısı tüm hastalarda koroner anjiyografi ile doğrulandı ve önemli bir hastalığın belgelenmesinden oluştu (ana koroner arterlerden en az birinde veya enfarktla ilişkili düşünülen arterde ≥ 50 lümen daralması olarak tanımlandı). Çok damar hastalığı ise, iki veya daha fazla epikardiyal koroner ar-

terde \geq % 50 lümen daralması olarak tanımlandı. Hastaların anjiyografik verileri kateter laboratuvar kayıtlarından değerlendirildi. Stent tipi ve trombektomi cihazlarının kullanımı, predilatasyon, postdilatasyon, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin seçimi gibi periprocedürel tercihlerin tümü operatörlerin takdirine bırakılmıştır. Hem aspirin (100 mg / gün) hem de klopidogrel (75 mg / gün) veya prasugrel (10 mg / gün) veya ticagrelor (günde iki kez 90 mg) en az 12 ay boyunca ikili antiplatelet tedavi uygulandı. Beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve statinler gibi farmakolojik tedavi, hastaneye yatış sırasında ve taburculukta Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarına göre uygulandı.

Hastane içi ölüm, hastaneden taburcu edilmeden önce herhangi bir nedenden ötürü ölüm olarak tanımlandı, 12 aylık ölüm ise taburculuk sonrası 12 ay içinde herhangi bir nedenden ötürü ölüm olarak tanımlandı. Ek olarak stent trombozu, akut solunum yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, rekürren miyokard enfarktüsü, inme/geçici iskemik atak (TIA) ve hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) takiplerde değerlendirildi. Miyokardiyal reenfarktüs, miyokard enfarktüsünün üçüncü evrensel sınıflamasına göre tanımlandı (16). TVR, başlangıçta tedavi edilen arteri içeren by-pass cerrahisi dahil herhangi bir revaskülarizasyon prosedürü olarak tanımlandı. İnme/TIA, yakın tarihli iskemi veya hemoraji olayla uyumlu kranial görüntülemenin eşlik ettiği akut nörolojik defisit gelişmesi olarak tanımlandı. Kanama olayları Akademik Araştırma Konsorsiyumu tanı kriterleri kullanılarak tanımlanmıştır. Ölüm ve diğer major istenmeyen kardiyak olayları değerlendirilmesi hastanenin tıbbi veri tabanı, e-Nabız uygulaması kullanılarak veya takip görüşmeleriyle (doğrudan poliklinik veya telefonla) yapıldı.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 23 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket program ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler medyan (0,25–0,75 persentil) şeklinde, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Çalışma popülasyonu MELD-Albumin skorundaki artışa göre beş alt gruba sınıflandırıldı. Normal dağılıma uyan beş bağımsız grubun parametrik değişkenleri Bonferroni içeren / içermeyen ANOVA testi ile karşılaştırılırken, normal dağılıma uymayan beş grubun parametrik değişkenleri Bonferroni düzeltmeli / düzeltmesiz Kruskal Wallis-H testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının hastane içi ve 12 aylık takipteki ölümü öngörme kapasitesi Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi kullanılarak analiz edildi. MELD skorlarının eğri altında kalan alanlarının (AUC) karşılaştırmaları MedCalc istatistiksel yazılımı (Delong testi) ile yapıldı. Hastane içi ve 12 aylık mortalitenin bağımsız prediktörlerini belirlemek için, tek değişkenli analizlerde tüm nedenlere

bağlı ölüm oranıyla anlamlı ilişki gösteren değişkenler kullanılarak, aşamalı geriye dönük bir modelle çok değişkenli bir Cox regresyon analizi gerçekleştirildi. 0.05'ten küçük iki taraflı p değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

MELD-Albumin skoruna göre ayrılan gruplarının demografik, klinik ve sonuç değişkenleri Tablo 1'de verilmiştir. MELD-Albumin skoru arttıkça gruptaki hastalar daha yaşlı idi ve kadın cinsiyet sıklığı giderek artmaktaydı (her ikisi için $p < 0.001$). Risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında HL dışında ($p = 0.530$) diğer risk faktörlerinin MELD-Albumin skoru yüksek olan gruplarda daha sık oranda izlendiği gözlemlendi (hepsi için $p < 0.001$). Daha düşük MELD-Albumin skoru olan gruplara kıyasla yüksek olanlarda kreatinin, bilirubin düzeyleri daha yüksek ve glomeruler filtrasyon hızı ile hemoglobin değerleri daha düşüktü. (hepsi için $p < 0.001$). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu karşılaştırıldığında MELD-Albumin skoru yüksek gruplarda daha düşük izlendi ($p < 0.001$).

MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların anjiyografik ve prosedürel özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Koroner anjiyografi parametrelerinde MELD-Albumin skoru yüksek olan gruplarda safen ven greft darlığı ve üç damar hastalığı anlamlı olarak daha yüksekti (her ikisi için $p < 0.001$). Bununla birlikte, MELD-Albumin skorunun yüksek olduğu gruplarda kalp yetmezliği insidansının yüksek olması nedeniyle loop diüretik ve spironolakton kullanımı daha sık gözlemlendi (her ikisi için $p < 0.001$). Revaskülarizasyon sıklığı gruplar arasında MELD-Albumin skoru yüksek gruplarda daha yüksek izlenmiştir. MELD-Albumin kategorileri ile hastane içi ve 12 aylık takipte ölüm arasında dereceli bir ilişki vardı, ancak risk en çok 4. ve 5. gruplardaydı. Hastaneye yatış sırasında, hastane içi ölüm, kardiyojenik şok, stent trombozu, tekrarlayan miyokard enfarktüsü, hedef lezyon revaskülarizasyonu, akut solunum yetmezliği, akut böbrek yetmezliği ve inme/geçici iskemik atak (TIA) skorun yüksek olduğu gruplarda anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 3). Hastaneye yatıştan sonra, 12 aylık takip sırasında, tüm nedenlere bağlı ölüm, stent trombozu, tekrarlayan miyokard enfarktüsü ve hedef lezyon revaskülarizasyon insidansı Q5'tekiler için en yüksekti ve diğer tüm gruplardan anlamlı olarak daha sık izlendi (tüm için $p < 0.001$) (Tablo 4).

Hastane içi ve 12 aylık takipte mortalitenin bağımsız prediktörlerini belirlemek için, tek değişkenli analizlerde tüm nedenlere bağlı ölüm oranıyla anlamlı ilişki gösteren değişkenler kullanılarak, aşamalı geriye dönük bir modelle çok değişkenli bir Cox regresyon analizi gerçekleştirildi. Bu değişkenler Tablo 5 ve 6'te gösterilmektedir. MELD-XI ve MELD-Albumin skorları çok değişkenli analiz sonucunda hem hastane içi hem takipte mortalitenin güçlü prediktörleri olarak bulunmuştur.

Tablo 1. MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların temel özellikleri

Parametreler	Q1 (n:339)	Q2 (n:421)	Q3 (n:282)	Q4 (n:139)	Q5 (n:103)	p
Yaş (yıl)	49.4 ± 6.9	56.5 ± 8.3	63.5 ± 7.9	68.6 ± 8.1	75.3 ± 8.6	<.001
Erkek cinsiyet (n,%)	285 (84.3)	348 (82.7)	218 (77.4)	102 (73.6)	67 (65.4)	<.001
VKİ (kg/m ²)	27.8 ± 4.2	28.0 ± 3.6	27.9 ± 2.9	28.1 ± 3.5	28.0 ± 3.1	0.650
MELD-XI skoru	5.3 (2.8-7.5)	7.9 (5.1-12.3)	13.2 (11.6-16.7)	14.7 (11.3-17.5)	18.4(15.1-27.3)	-
MELD-Albumin skoru	4.9 (2.5-7.2)	6.8 (4.8-10.7)	13.1 (9.9-15.6)	17.9(15.3-21.3)	26.1(22.6-29.8)	-
Risk faktörleri n,%						
Hipertansiyon	63 (18.7)	104 (24.7)	80 (28.3)	42 (30.3)	33 (32.4)	<.001
Dişabet	69 (20.4)	106 (25.3)	81 (28.7)	43 (30.5)	34 (33.9)	<.001
Hiperlipidemi	99(29.4)	105 (25.0)	76 (27.5)	40 (28.8)	28 (27.7)	0.530
KBH	22 (6.5)	375 (8.9)	30 (10.5)	26 (18.6)	26 (25.6)	<.001
PCI öyküsü	52 (15.4)	45 (20.6)	74 (26.3)	40 (29.1)	33 (32.3)	<.001
CABG öyküsü	9 (2.8)	22 (5.4)	22 (7.6)	12 (8.5)	10 (9.7)	<.001
Başvuru zamanı						
SKB (mmHg)	140.0±23.7	135.7±26.3	130.0±27.3	125.5± 24.7	118.9 ± 22.1	<.001
DKB (mmHg)	77.8 ± 14.7	73.8 ± 13.6	70.5 ± 13.6	67.4 ± 11.6	64.6 ± 10.8	<.001
Anterior MI (n,%)	139 (40.7)	17 (39.8)	120 (42.5)	59 (42.7)	42 (41.6)	0.330
Killip klas 3-4 (n,%)	12 (3.5)	23 (5.6)	23 (8.1)	139 (9.9)	17 (16.3)	<.001
SVEF (%)	47.5 ± 8.9	46.6 ± 10.8	44.7 ± 10.2	45.0 ± 11.6	43.6 ± 12.6	<.001
Kapı balon zamanı (dakika)	20.2 ± 10.3	19.6 ± 9.1	20.3 ± 9.3	20.1 ± 10.5	20.3 ± 9.9	0.603
Labaratuvar parametleri						
Kreatinin (mg/dL)	0.83 ± 0.19	0.89 ± 0.25	0.98 ± 0.39	1.18 ± 0.63	1.44 ± 1.3	<.001
Hemoglobin (g/dL)	14.4 ± 1.6	13.9 ± 1.5	13.3 ± 1.6	12.8 ± 1.7	12.1 ± 1.3	<.001
GFR (mL/min)	121 ± 42.8	109 ± 30.4	90.3 ± 26.5	83.5 ± 27.6	63.1 ± 24.5	<.001
Lökosit (cells/mL)	11.1 ± 3.9	10.9 ± 5.2	11.3 ± 4.0	10.9 ± 4.2	11.20 ± 4.3	0.290
Trombosit (cells/mL)	246 ± 63	239 ± 69	241 ± 65	243 ± 74	238 ± 57	0.405
Albumin (g/dL)	4.1 ± 0.6	4.2 ± 0.5	4.0 ± 0.6	3.9 ± 0.4	3.8 ± 0.4	0.055
T.Bilirubin (mg/dL)	0.57(0.40-0.78)	0.60(0.40-0.90)	0.82(0.73-1.02)	0.91(0.69-1.13)	1.03(0.79-1.42)	<.001
CRP (mg/dL)	4.88 ± 1.50	5.16 ± 1.46	0.60 ± 0.22	0.54 ± 0.18	0.50 ± 0.12	0.698
Pik CK-MB (ng/mL)	139 ± 134	137 ± 142	138 ± 152	143 ± 149	144 ± 162	0.069
Pik troponin I (ng/L)	51(19.9-97.5)	59 (23.3-115.5)	74.6(37.1-156.6)	82.2 (38.4-187)	150.3(65.1-265.6)	0.003
Kılavuz önerisi tedavi n,%						
ACEİ&ARB	320 (94.6)	392 (93.2)	263 (93.5)	129 (92.9)	95 (94.5)	0.450
Tirofiban	255 (75.3)	305 (72.5)	195 (69.1)	101 (72.8)	68 (67.4)	0.003
Beta bloker	300 (88.6)	265 (86.6)	243 (86.2)	121 (87.2)	91 (90.3)	0.152
Statin	273 (80.6)	353 (83.8)	235 (83.2)	111 (80.0)	81 (80.1)	0.090
Diüretik	23 (7.5)	42 (10.0)	32 (11.3)	17 (12.5)	16 (15.4)	<.001
Spirolaktan	61 (18.0)	88 (21.0)	70 (24.8)	52 (37.0)	39 (38.9)	<.001
Takep süresi (ay)	15.2 ± 3.5	15.1 ± 4.7	14.3 ± 6.8	13.2 ± 8.6	12.2 ± 7.6	<.001

Değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde veya sayı (%) olarak normal dağılıma uymayan değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. MELD: Model for End-stage Liver Disease; PCI: Perkütan koroner girişim; CABG: Koroner bypass cerrahisi; PTCA: Perkütan translüminal anjioplasti; ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri;

Tablo 2. MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların anjiyografik ve prosedürel özellikleri

Sorumlu koroner ARTER n,%						
Sol ana koroner	2 (0.6)	3 (0.8)	2 (0.8)	9 (0.7)	10 (0.9)	0.891
Sol ön inen arter	170 (50.1)	190 (45.2)	130 (46.4)	60 (43.5)	42 (41.3)	.008
Sirkümler arter	47 (14.0)	68 (16.3)	38 (13.4)	23 (16.6)	16 (15.9)	.198
Sağ koroner arter	115 (34.0)	151 (35.9)	103 (36.5)	48 (35.1)	36 (36.1)	.106
Safen ven grefti	5 (1.3)	7 (1.8)	81 (2.9)	6 (4.1)	6 (5.8)	<.001
Kritik damar sayısı (>50%) n,%						
1 damar	223 (66.0)	235 (55.8)	140 (49.5)	65 (47.0)	39 (38.5)	<.001
2 damar	77 (22.7)	108 (25.6)	76 (27.5)	39 (28.1)	31 (30.0)	<.001
3 damar	38 (11.3)	78 (18.6)	65 (23.0)	35 (24.9)	32 (31.5)	<.001
Stent tipi n,%						
İlaç salınımlı stent	217 (63.9)	268 (63.6)	169 (60.0)	74 (53.5)	56 (55.4)	0.001
Çıplak metal stent	36 (10.5)	45 (10.7)	28(9.9)	13 (9.2)	8 (7.6)	0.003

Değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde veya sayı (%) olarak normal dağılıma uymayan değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. MELD: Model for End-stage Liver Disease;

Tablo 3. MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların hastane içi major kardiyak olaylar açısından karşılaştırılması

Parametreler n, %	Q1 (n:339)	Q2 (n:421)	Q3 (n:282)	Q4 (n:139)	Q5 (n:103)	p
Tüm nedenlere bağlı ölüm	7 (2.1)	16 (3.7)	11(4.1)	15 (10.6)	31 (30.7)	<.001
Kardiyojenik şok	8 (2.3)	12 (2.8)	9 (3.2)	9 (6.8)	13 (12.8)	<.001
Stent trombozu	8 (2.4)	15 (3.5)	16 (5.8)	10 (7.3)	14 (13.7)	<.001
Rekürren miyokard infarktüsü	10 (2.9)	18 (4.3)	19 (6.6)	13 (9.2)	14 (13.7)	<.001
Hedef lezyon revaskülarizasyonu	10 (2.9)	15 (3.5)	20 (7.2)	14 (10.2)	12 (11.3)	<.001
Akut solunum yetmezliği	6 (1.9)	11 (2.7)	10 (3.6)	9 (6.8)	10 (9.5)	<.001
Akut böbrek yetmezliği	30 (8.8)	48 (11.5)	38 (13.6)	20 (14.2)	20 (19.4)	<.001
İnme/geçici iskemik atak (TIA)	16 (4.8)	25 (5.9)	19 (6.9)	10 (7.3)	21 (12.4)	<.001

Değişkenler yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. MELD: Model for End-stage Liver Disease;

Tablo 4. MELD-Albumin skoruna göre sınıflandırılmış grupların 12 aylık takip major kardiyak olaylar açısından karşılaştırılması

Parametreler n, %	Q1 (n:339)	Q2 (n:421)	Q3 (n:282)	Q4 (n:139)	Q5 (n:103)	p
Tüm nedenlere bağlı ölüm	10 (3.0)	13 (3.2)	16 (5.8)	13 (9.5)	22 (21.9)	<.001
Stent trombozu	15 (4.5)	15 (3.4)	14 (4.9)	9 (6.8)	13 (12.3)	<.001
Rekürren miyokard infarktüsü	22 (6.5)	24 (5.7)	24 (8.4)	13 (9.2)	16 (15.1)	<.001
Hedef lezyon revaskülarizasyonu	21 (6.4)	26 (5.8)	21 (7.5)	15 (10.6)	13 (12.8)	<.001

Değişkenler yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. MELD: Model for End-stage Liver Disease;

Tablo 5. Çok değişkenli regresyon analizinde hastane içi mortalitenin prediktörleri

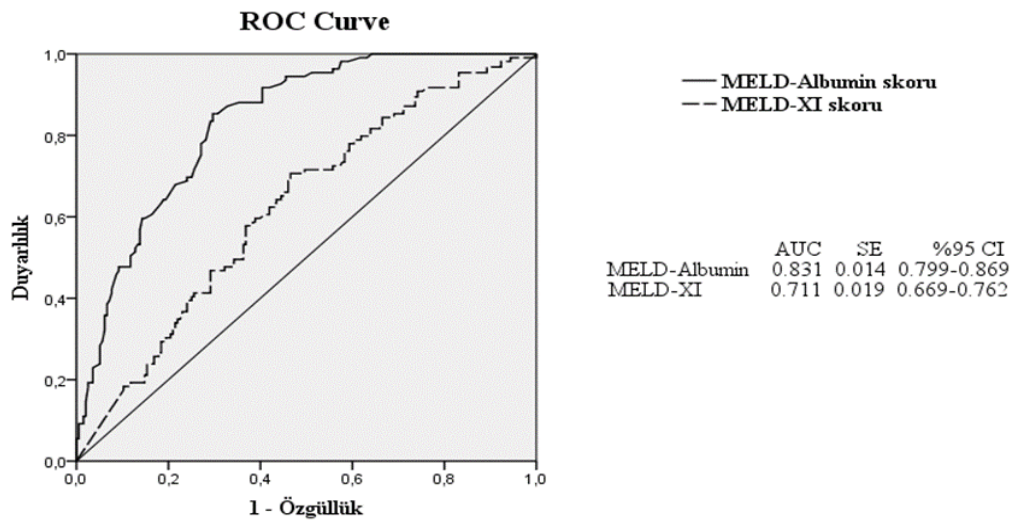
	Unadjusted OR	P	Adjusted OR	P
Yaş	1.040(1.015–1.065)	0.002	1.014(0.982–1.048)	0.393
Erkek cinsiyet	1.165(0.703–1.931)	0.552		
Diyabet	1.715(1.018–2.886)	0.041	1.350(0.763–2.389)	0.296
Siğara	1.099(0.638–1.892)	0.733		
Ejeksiyon fraksiyonu	1.333(1.225–1.450)	0.004	1.081(1.009–1.157)	0.024
Killip sınıfı	1.006(0.982–1.032)	<0.001	1.003(0.966–1.040)	<0.001
MELD-XI skoru	1.035 (1.009–1.062)	0.002	1.031(1.009–1.054)	0.001
MELD-Albumin skoru	5.260(3.054–9.059)	<0.001	4.274(2.390–7.643)	<0.001

MELD: Model for End-stage Liver Disease; OR: Odds oranı

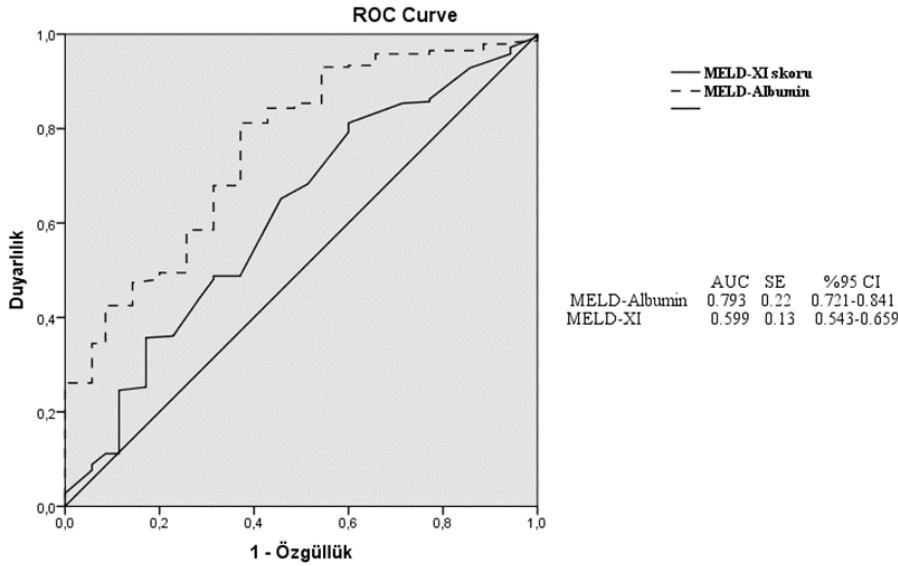
Tablo 6. Çok değişkenli regresyon analizinde 12 aylık takipte mortalite prediktörleri

	Unadjusted OR	P	Adjusted OR	P
Yaş	1.078(1.049–1.126)	0.025	1.048(1.027–1.086)	0.126
Erkek cinsiyet	0.764 (0.169–3.459)	0.562		
Diyabet	1.123(1.087–1.166)	0.006	1.475(1.368–1.803)	0.044
Siğara	0.764(0.169–2.396)	0.492		
Ejeksiyon fraksiyonu	0.474(0.276–0.833)	0.006	0.569(0.279–0.802)	0.018
Killip sınıfı	1.006(0.982–1.032)	<0.001	1.003(0.966–1.040)	<0.001
MELD-XI skoru	1.035 (1.009–1.062)	0.002	1.031(1.009–1.054)	0.001
MELD-Albumin skoru	2.395 (1.421–4.035)	0.001	2.129 (1.229–3.690)	0.007

MELD: Model for End-stage Liver Disease; OR: Odds oranı



Şekil 1. Hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının Receiver operating characteristic (ROC) curve analizi



Şekil 2. 12 aylık takipte mortaliteyi tahmin etmek için MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının Receiver operating characteristic (ROC) curve analizi

ROC analizinde; hastane içi ölüm için MELD-Albumin ve MELD-XI skorlarının AUC değerleri sırasıyla 0.831 (%95 CI: 0.799-0.869, $p=0.001$) ve 0,711 (%95 CI: 0.669-0.762, $p=0.001$) olarak bulunurken (Şekil 1) 12 ay takipte ölüm için AUC değerleri ise 0.793 (%95 CI: 0.721-0.841, $p=0.001$) ve 0.599 (%95 CI: 0.543-0.659, $p=0.001$) olarak bulunmuştur (Şekil 2). Hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için MELD-XI skorunun en iyi cut-off değeri % 63 sensitivite ve % 69 spesifite ile 15.7 iken MELD-Albumin skoru için %73 sensitivite ve %78 spesifite ile 14.9 olarak saptanmıştır. 12 aylık takipteki mortalite tahmini için ise MELD-XI skorunun en iyi cutoff değeri % 59 sensitivite ve % 61 spesifite ile 14.8 iken MELD-Albumin için ise % 69 sensitivite ve % 74 spesifite ile 14.1 idi. Bu analizde, MELD-Albuminin hem hastane içi hem 12 ay takipte ölüm tahmininde belirgin prediktif güce sahip olduğu gösterilmiştir.

Tartışma

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, STEMI tanısı ile pPKG uygulanan hastalarda MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının, standart klinik ve demografik parametrelerin ötesinde, mortalite ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Karaciğer sirozu olan hastalarda risk sınıflaması için hem karaciğer hem de böbrek fonksiyonunu (total bilirubin, kreatinin ve INR'ye dayanarak) yansıtan MELD skoru geliştirilmiştir (17). Son araştırmalarda, skorun farklı kardiyovasküler hastalıklarda ve kalp nakli de dahil olmak üzere çeşitli kardiyak girişimlerde prognostik değere sahip olduğunu gösterilmiştir (18-21). Hemogloblin katabolizmasının son ürünü bilirubin eskiden beri atık ürün olarak görülmeyle birlikte, şu anda reaktif oksijen radikallerini azaltma ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün oksidasyonunu önleme

kapasitesine sahip güçlü bir endojen antioksidan olarak kabul edilmektedir (22). Son dönemdeki çalışmalar serum bilirubin düzeyleri ile KAH prevalansı veya ciddiyeti arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirmektedir (23). Sağlıklı popülasyonda yapılan çalışmalarda yüksek serum bilirubin düzeyleri düşük Framingham risk skorları ile ilişkili bulunmuştur (24). pPKG uygulanan STEMI hastalarında yapılan çalışmada ise bilirubinin noflow ve hastane içi MACE ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise bilirubin düzeyleri NSTEMI'li hastalarda koroner arter hastalığının şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (25). Bizim çalışmamızda da bilirubin formülasyonunda yer aldığı MELD türevi skor ölümün bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur.

Bununla beraber kardiyovasküler hastalıklarda komorbidite olarak atrial fibrilasyon prevalansı yüksektir ve tedavide antikoagülan sıkça kullanılmaktadır (26). Antikoagülan kullanıldığı durumlarda INR değerlendirmesini içeren MELD skorunun doğruluğu tartışmalıdır. MELD-XI ve MELD-Albumin skorları, antikoagülan reçete edilen hastalarda hepatik fonksiyonları daha iyi yansıtabilmek için INR değerlendirmesini hariç tutmak için özel olarak tasarlanmışlardır (21, 27, 28). Kırış ve ark. çalışmasında MELD skor, ölüm görülen STEMI hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuşken (29) bizim çalışmamızda da hastalarda MELD-Albumin skorunun yüksek olduğu gruplarda ölüm anlamlı derecede yüksek izlendi ve MELD-Albumin ölüm ve MACE için bağımsız prediktör olarak saptanmıştır. Ayrıca MELD-Albumin skorunun, MELD-XI skoruna göre çalışmamızda mortalite için eğri değerinin altında daha yüksek bir alana ve daha iyi kalibrasyona sahip olması dikkat çekicidir. Bu sonuç ek risk bilgisi sağlamak amacıyla serum albumininin modifiye MELD skoruna dahil edilmesini

desteklemektedir. Gerçekten de, albümin, karaciğer tarafından üretilen önemli bir salgı proteinidir. STEMI kliniğinde karaciğerde oluşabilecek göreceli hipoksi, iskemi ve pasif venöz konjesyon sonucunda hipoksik hepatit izlenebilir ve albümin sentezinde düşüşle sonuçlanabilir bu hipotezi destekler nitelikte albuminin de hesaplamada kullanıldığı skorlar STEMI hastalarında çeşitli çalışmalarda kullanılmış ve ölüm izlenen hasta gruplarında farklı bulunmuştur (30-33). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında, MELD-XI ve MELD-Albumin skorlarının STEMI hastalarının tanı koyulduğunda risk sınıflandırması için değerli olabileceği varsayılabilir. Çünkü bu skorların hesaplanması çok daha kolaydır, Killip sınıflaması gibi subjektif ve gözlemciye bağlı klinik değerlendirmeye tabi değildir. TIMI risk skoru ise hastaya yapılan ilk müdahale sonucunda sonucunda kolayca etkilenebilir çünkü değişken kan basıncı, kalp atış hızı ve oksijenasyon gibi parametrelerden oluşur (34, 35). Rutin laboratuvar testleriyle kolayca ve ucuz bir şekilde ölçülebilen ve iki kritik organ sistemini yansıtan üç parametreye dayandığından, MELD-Albumin skoru özellikle yüksek riskli STEMI hastalarında sağlam ve pratik bir başucu risk değerlendirme aracı olarak görülebilir. Bununla beraber doğru risk sınıflandırması için en uygun cutoff value yu belirlemek için daha larger çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıklarının olduğunu biliyoruz. Birincil kısıtlılığı az sayıda hasta ile yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışma olmasıdır. Zaman aralığındaki değerlerden ziyade acil servise başvuru anında spot laboratuvar değeri kullanmak bu çalışmanın başka bir sınırlamasıdır. Çalışmaya dahil olan merkezlerin hiçbirinde trombolitik tedavi dışında cerrahi veya kateter embolektomi gibi başka tedavi seçenekleri yoktu, bu nedenle alternatif tedavi seçeneklerinin etkilerini karşılaştıramadık. Ayrıca, gama-glutamilt-ransferaz, sistatin C ve kidney injury molecule-1 gibi yeni karaciğer ve böbrek biyobelirteçleri ölçülmedi. Bizim çalışmamızda sağ ventrikül disfonksiyonu veya sağ ventrikül dilatasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle, sağ ventrikül ile ilişkili hepatik disfonksiyon değerlendirilmedi. Mevcut çalışma, önceki ağırlıklı olarak cerrahi literatürde bildirilen klinik durumdan farklı bir klinik ortam olan STEMI hastalarını içerdiğinden MELD skorlarında farklılık bulunabilir. Bu nedenle, STEMI'li hastalarda MELD-Albumin skorunun prognostik performansını ve optimal kesme değerlerini doğrulamak için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın bulguları pPKG uygulanan STEMI hastalarında yüksek MELD skorları ile ölüm riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. MELD-Albumin, analiz edilen tüm hasta alt grupları dahil olmak üzere hastane içi ve 12 aylık takipte ölüm için MELD-XI'den daha üstün bulundu. Mevcut bulgulara dayanarak, MELD-Albumin skorunun STEMI hastalarında mortalite için klinik rutinde ucuz ve pratik bir prediktör olarak kullanılabilirliği düşünülebilir.

Etik Kurul Onayı: Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12/03/2020 tarihli toplantısında 45 karar sayısı ile onaylanmıştır.

Kaynaklar

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3028-34.
2. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308(10):998-1006.
3. Steg PG, James SK, Gersh BJ. 2012 ESC STEMI guidelines and reperfusion therapy: Evidence-based recommendations, ensuring optimal patient management. *Heart*. 2013;99(16):1156-7.
4. Brkovic V, Dobric M, Beleslin B, Giga V, Vukcevic V, Stojkovic S, et al. Additive prognostic value of the SYNTAX score over GRACE, TIMI, ZWOLLE, CADILLAC and PAMI risk scores in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(6):1215-28.
5. Chiostrì M, Valente S, Crudeli E, Giglioli C, Gensini GF. A new post-PCI scoring system for in-hospital mortality in STEMI patients. *J Cardiovasc Med*. 2010;11(10):733-8.
6. Keskin M, Güvenç TS, Hayıroğlu Mİ, Kaya A, Tatlısu MA, Avşar Ş, et al. A novel prognostic indicator for in-hospital and 4-year outcomes in patients with pulmonary embolism: TIMI risk index. *J Crit Care*. 2017;41:183-90.
7. Deo SV, Al-Kindi SG, Altarabsheh SE, Hang D, Kumar S, Ginwalla MB, et al. Model for end-stage liver disease excluding international normalized ratio (MELD-XI) score predicts heart transplant outcomes: evidence from the registry of the United Network for Organ Sharing. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(2):222-7.
8. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu K-Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005;42(5):700-6.
9. Çiftçi O, Çelik ÇO, Uzar G, Küpeli E, Müderrisoğlu İH. MELD-XI score predicts in-hospital mortality independent of simplified pulmonary embolism severity index among patients with intermediate-to-high risk acute pulmonary thromboembolism. *Tuberk Toraks*. 2019 Sep;67(3):169-178.
10. Abe S, Yoshihisa A, Takiguchi M, Shimizu T, Nakamura Y, Yamachi H, et al. Liver dysfunction assessed by model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) scoring system predicts adverse prognosis in heart failure. *PLoS one*. 2014;9(6):e100618.
11. Inohara T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Sawano M, Yagawa M, et al. Prognostic impact of renal and hepatic dysfunction based on the MELD-XI score in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):571-3.
12. Moraes ACO, Fonseca-Neto OCLD. The use of MELD score (Model for end-stage liver disease) and derivatives in cardiac transplantation. *Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(2):e1370.
13. Grimm JC, Magruder JT, Do N, Spinner JA, Dungan SP, Kilic A, et al. Modified model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) score predicts early death after pediatric heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):730-5.
14. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-77.
15. Unos.org [homepage on the Internet]. MELD/PELD Calculator Documentation April 21, 2013 [updated January 28, 2009. Available from:

https://www.unos.org/wp-content/uploads/unos/MELD_PELD_Calculator_Documentation.pdf

16. Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Fagard R, Funck-Brentano C, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.
17. Habib S, Berk B, Chang CCH, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl*. 2006;12(3):440-7.
18. Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, Jiang J, Collado E, Shahzad K, et al. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(6):591-600.
19. Kim MS, Kato TS, Farr M, Wu C, Givens RC, Collado E, et al. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2253-61.
20. Arai T, Yashima F, Yanagisawa R, Tanaka M, Shimizu H, Fukuda K, et al. Prognostic value of liver dysfunction assessed by MELD-XI scoring system in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2017;228:648-53.
21. Chen Y, Liu YX, Seto WK, Wu MZ, Yu YJ, Lam YM, et al. Prognostic value of hepatorenal function by modified model for end-stage liver disease (MELD) score in patients undergoing tricuspid annuloplasty. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):e009020.
22. Shibahara S. The heme oxygenase dilemma in cellular homeostasis: new insights for the feedback regulation of heme catabolism. *Tohoku J Exp Med*. 2003;200(4):167-86.
23. Vitek L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. *Front Pharmacol*. 2012;3:55.
24. Kim K-M, Kim B-T, Park S-B, Cho D-Y, Je SH, Kim K-N. Serum total bilirubin concentration is inversely correlated with Framingham risk score in Koreans. *Arch Med Res*. 2012;43(4):288-93.
25. Şahin Ö, Akpek M, Karadavut S, Coşgun MS, Savaş G, Şarlı B, et al. Relation between Serum Total Bilirubin Levels and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Non ST Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18 Supplement 2):C217-C8.
26. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Agnelli G, Bachmann F, Baigent C, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J*. 2007;28(7):880-913.
27. Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig J, Masyuk M, et al. Model for End-stage Liver Disease excluding INR (MELD-XI) score in critically ill patients: Easily available and of prognostic relevance. *PloS one*. 2017;12(2):e0170987.
28. Biegus J, Zymlirski R, Sokolski M, Siwolowski P, Gajewski P, Nawrocka-Millward S, et al. Impaired hepato-renal function defined by the MELD XI score as prognosticator in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1518-21.
29. Kırıs T, Avcı E, Çelik A. Combined value of left ventricular ejection fraction and the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score for predicting mortality in patients with acute coronary syndrome who were undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):44.
30. Omer FC, Ahmet OA, Ahmet SY, Sinan Ş, Ali RA, Cirakoglu OF, Aslan AO, Yılmaz AS, Şahin S, Akyüz AR. Association Between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Left Ventricular Thrombus Formation Following Acute Anterior Myocardial Infarction. *Angiology*. 2020 Oct;71(9):804-11.
31. Jia Y, Gao Y, Li D, Cao Y, Cheng Y, Li F, et al. Geriatric Nutritional Risk Index Score Predicts Clinical Outcome in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Nurs*. 2020 Nov/Dec;35(6):E44-E52.
32. Tascanov MB, Güngören F. Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Plazma von Willebrand Faktör Düzeyi ile Koroner Arter Hastalığı Ciddiyeti Arasındaki İlişkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2019;16(3):421-25.

33. Ekrem A, Deniz A, Çıkım G, Çelik Y. Tip II Diyabetes Mellituslu Hastalarda Serum Ürik Asit Ve Gama Glutamil Transferaz Düzeyleri İle Koroner Arter Hastalığı Gelişimi Arasındaki İlişki. *Journal of Harran University Medical Faculty*. 2016;13(3):231-6.
34. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967 Oct;20(4):457-64.
35. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7.