

## مقاله مروری

# نقش نسبت پلاکت به لنفوسیت در پیش آگهی بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری: مرور نظام مند و متاآنالیز

تاریخ دریافت: ۹۷/۱۱/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۲/۰۱

### خلاصه

#### مقدمه

بیماری عروق کرونر (ACS) یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر در جهان است و شناسایی عوامل تعیین‌کننده خطر مرگ و میر این بیماران اهمیت بسیاری دارد. هدف این مرور سیستماتیک بررسی نقش نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) در تعیین پیش آگهی بیماران مبتلا به ACS است.

#### روش کار

پایگاه‌های داده PubMed، Embase و Web of Knowledge در تاریخ ۲۹ دسامبر ۲۰۱۸ برای یافتن مطالعات مرتبط جستجو شدند. مطالعاتی که ارتباط PLR را با میزان مرگ و میر بیماران ACS بررسی کرده بودند وارد مرور سیستماتیک شدند. استخراج داده‌ها و بررسی کیفیت مقالات به طور مستقل توسط دو نویسنده انجام شد. متاآنالیز بر روی نسبت‌های خطر و نتایج روش‌های آماری تشخیصی انجام شد.

#### نتایج

سیزده مطالعه شامل ۱۷۱۱۱ بیمار وارد مرور سیستماتیک شدند. در تمام مطالعات به جز یک مورد ارتباط معنادار میان PLR و میزان مرگ و میر مشاهده شد. میزان ضریب خطر ادغام شده وقوع مرگ و میر کوتاه‌مدت و بلندمدت در گروه PLR بالا در مقایسه با گروه PLR پایین به ترتیب ۲/۱۸۷ (فاصله اطمینان ۱/۵۶ - ۳/۰۶) و ۲/۴۰ (فاصله اطمینان ۱/۶۹ - ۳/۴۲) بود. همچنین PLR با سطح زیرمنحنی SROC ۰/۷۱۰ برای مرگ و میر کوتاه‌مدت و ۰/۶۶۸ برای مرگ و میر بلندمدت توانایی متوسطی در تعیین پیش آگهی نشان داد.

#### نتیجه‌گیری

PLR به صورت معنادار با مرگ و میر بیماران ACS مرتبط است و می‌تواند به تنهایی یا در تلفیق با سایر مارکرهای پیش آگهی و همچنین سیستم‌های امتیازدهی در تفکیک ریسک خطر این بیماران استفاده شود.

#### کلمات کلیدی

سندرم حاد کرونری، نسبت پلاکت به لنفوسیت، پیش آگهی، مرور سیستماتیک، متاآنالیز  
پی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

امین صابری<sup>۱</sup>

منیبا بیجاری<sup>۱</sup>

علی اشراقی<sup>۲\*</sup>

۱-دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی،  
دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۲-استادیار گروه قلب و عروق، بیمارستان امام رضا (ع)،  
دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

\* بیمارستان امام رضا (ع)، مشهد، ایران

تلفن: ۰۵۱-۳۶۰۱۱۴۷۴

Email: eshraghia@mums.ac.ir

## مقدمه

بیماری عروق کرونر مهم‌ترین علت مرگ و میر در جهان است (۱). در طی ۶ ماه نخست بعد از بروز ACS، ۱۰٪ تا ۲۰٪ مرگ و میر گزارش شده است که حدود نیمی از آن در ۳۰ روز نخست رخ می‌دهد (۲). شیوع سکته قلبی در آمریکا در افراد بالای ۲۰ سال حدود ۲٫۸٪ است و هر ۴۲ ثانیه یک نفر دچار سکته قلبی می‌شود (۳). میزان بروز سکته قلبی در ایران ۷۳٫۷ مورد در هر صد هزار نفر تخمین زده شده است (۴). در دهه‌های گذشته با پیشرفت درمان و افزایش استفاده از درمان فیبرینولیتیک و همچنین مداخله کرونری از راه پوست<sup>۱</sup> مرگ و میر بیماران دچار انفارکتوس میوکارد<sup>۲</sup> به شکل چشم‌گیری کاهش یافته است (۵).

تعیین ریسک زودهنگام بیماران امکان تصمیم‌گیری دقیق‌تر در مورد انتخاب درمان‌های دارویی و مداخله‌ای، اختصاص منابع و سطح تریاز را فراهم می‌سازد (۶). از جمله عوامل شناخته شده موثر در پیش‌آگهی بیماران دچار MI می‌توان به سن بالا، دیابت، پرفشاری خون، دیس‌لیپیدمی، مصرف سیگار، ناپایداری همودینامیک، نارسایی قلبی و تداوم درد قفسه سینه علی‌رغم درمان اشاره کرد (۷، ۸). با این حال محققان همچنان در جستجوی عوامل خطر جدید و بهبود توانایی تعیین پیش‌آگهی بیماران هستند.

در بیشتر موارد ACS به علت پارگی یک پلاک آترواسکلروتیک رخ می‌دهد که منجر به ترومبوز کامل یا نسبی یکی از عروق کرونری می‌شود (۹). تشکیل این ترومبوز عمدتاً بر پایه مکانیسم‌های التهابی رخ می‌دهد که در آن پلاکت‌ها و اتصال‌های پلاکتی-لکوسیتی ایفای نقش می‌کنند (۱۰). بر همین اساس می‌توان از مارکرهای مرتبط با پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها برای تعیین پیش‌آگهی این بیماران استفاده کرد. نسبت پلاکت به لنفوسیت<sup>۳</sup> با استفاده از تقسیم تعداد مطلق پلاکت‌ها به تعداد

مطلق لنفوسیت‌های خون که در آزمایش شمارش کامل خون<sup>۴</sup> گزارش شده محاسبه می‌شود. PLR یک مارکر ارزان‌قیمت و در دسترس است که در تعیین پیش‌آگهی بیماری‌های مختلف به کار رفته است. یک متاآنالیز بر روی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نشان داد که نسبت خطر وقوع مرگ و میر در بیماران با PLR بالا نزدیک به دو برابر بیماران با PLR پایین است (۱۱). متاآنالیزهای مشابهی ارتباط معنادار PLR را با پیش‌آگهی سرطان‌های ریه، کبد، پانکراس و تخمدان نشان دادند (۱۲-۱۵). این مارکر که نمایان‌گر هر دو مسیر التهابی و انعقادی است، در بیماری‌های قلبی عروقی از جمله فشار خون، بیماری عروق کرونری و انسداد عروق محیطی نیز به عنوان یک عامل پیش‌بینی‌کننده پیش‌آگهی بیماران معرفی شده است (۱۶-۱۸).

مطالعات متعددی نقش PLR را در تعیین پیش‌آگهی بیماران ACS بررسی کردند که در این مقاله به آن‌ها پرداخته می‌شود. هدف این مرور سیستماتیک، بررسی میزان ارتباط PLR با بروز مرگ و میر در این بیماران با استفاده از جمع‌آوری داده‌های مطالعات انگلیسی‌زبان منتشر شده مرتبط با این موضوع است.

## روش کار

این مرور سیستماتیک و متاآنالیز بر اساس دستورالعمل PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) انجام شد (۱۹).

## جستجو

جستجو جهت یافتن مطالعات مرتبط در سه پایگاه داده PubMed، Embase و Web of Knowledge (WOK) در میان مطالعات انگلیسی‌زبان که تا تاریخ ۲۹ دسامبر ۲۰۱۸ به چاپ رسیده‌اند انجام شد. استراتژی جستجو در هر یک از این پایگاه‌های داده در جدول ۱ گزارش شده است. نتایج جستجو در این سه پایگاه داده با یکدیگر ادغام شد و موارد تکراری (با عنوان و سال چاپ یکسان) حذف شدند.

<sup>1</sup> Percutaneous coronary intervention (PCI)

<sup>2</sup> Myocardial infarction (MI)

<sup>3</sup> Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)

<sup>4</sup> Complete blood count (CBC)

## جدول ۱- استراتژی‌های جستجو

استراتژی جستجو	پایگاه داده
(platelet OR platelets OR thrombocyte OR thrombocytes) AND (lymphocyte OR lymphocytes OR lymphoid) AND ("myocardial infarction" OR "myocardial infarct" OR "heart attack" OR "myocardial ischemia" OR "ischemic heart disease" OR "acute coronary syndrome" OR MI[tiab] OR STEMI[tiab] OR NSTEMI[tiab] OR ACS[tiab])	PubMed
('platelet/exp OR platelet OR platelets OR 'thrombocyte/exp OR thrombocyte OR thrombocytes) AND ('lymphocyte/exp OR lymphocyte OR 'lymphocytes/exp OR lymphocytes) AND ('myocardial infarction'/exp OR 'myocardial infarction' OR 'myocardial infarct'/exp OR 'myocardial infarct' OR 'heart attack'/exp OR 'heart attack' OR 'myocardial ischemia'/exp OR 'myocardial ischemia' OR 'ischemic heart disease'/exp OR 'ischemic heart disease' OR 'acute coronary syndrome'/exp OR 'acute coronary syndrome' OR MI:ti,ab OR STEMI:ti,ab OR NSTEMI:ti,ab OR ACS:ti,ab)	Embase
(platelet OR platelets OR thrombocyte OR thrombocytes) AND (lymphocyte OR lymphocytes OR lymphoid) AND ("myocardial infarction" OR "myocardial infarct" OR "heart attack" OR "myocardial ischemia" OR "ischemic heart disease" OR "acute coronary syndrome" OR MI OR STEMI OR NSTEMI OR ACS) [in Topic]	Web of Knowledge

به نظر می‌رسید با معیارهای ورود و خروج مطابقت دارند و همچنین مواردی که مشکوک بوده و جهت تصمیم‌گیری در مورد آن‌ها نیاز به مطالعه متن کاملشان بود وارد مرحله دوم شدند. در مرحله دوم پس از حذف خلاصه مقالات کنفرانسی، متن کامل مقالات باقی‌مانده به دقت بررسی شده و مقالاتی که با معیارهای ورود و خروج مطابقت کامل داشتند وارد مرور سیستماتیک شدند.

## استخراج داده‌ها

متن کامل مقالات به صورت مستقل توسط دو نفر مطالعه شد و داده‌های مورد نیاز در یک فرم از پیش طراحی شده در نرم‌افزار Google Sheets ثبت شد. برای هر یک از مطالعات داده‌های زیر استخراج گردید: نام نویسنده اول، سال چاپ مقاله، کشور، نوع مطالعه (گذشته‌نگر یا آینده‌نگر)، تعداد بیماران، نوع سندرم حاد کرونری، میانگین یا میانه سن، نسبت جنسیت، معیارهای ورود و خروج قابل توجه، روش و مدت پیگیری بیماران، مدل دستگاه شمارش کامل خون، زمان اندازه‌گیری PLR، میانگین یا میانه میزان PLR، حد آستانه استفاده شده جهت تفکیک بیماران به دو گروه PLR بالا و پایین، درصد مرگ و میر کوتاه‌مدت و بلندمدت و نتایج آنالیزهای آماری.

## معیارهای ورود و خروج

معیارهای ورود مطالعات به این مرور سیستماتیک شامل این موارد بود: (۱) مطالعه هم‌گروهی (آینده‌نگر یا گذشته‌نگر) باشد. (۲) بر روی بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری انجام شده باشد. (۳) PLR در مقطعی از مطالعه اندازه‌گیری شده باشد. (۴) وضعیت بیماران در طی مدت بستری یا پس از آن جهت بررسی وقوع مرگ و میر پیگیری شده باشند. (۵) ارتباط میزان PLR با میزان وقوع مرگ و میر بررسی شده باشد.

خلاصه مقالات ارائه شده در کنفرانس‌ها، مقالات مروری، یادداشت‌های سردبیر، نامه‌ها، گزارش موردها و مطالعات حیوانی حذف شدند. همچنین در مواردی که به نظر می‌رسید چند گزارش از یک پژوهش به چاپ رسیده است، تنها یکی از آن‌ها که اطلاعات کامل‌تری داشت وارد شده و سایرین حذف شدند. این موارد با استفاده از کنترل شباهت تیم نویسندگان، شباهت مرکز و بازه زمانی انجام مطالعه و شباهت نتایج آماری شناسایی شدند.

## انتخاب مطالعات مرتبط

انتخاب مطالعات مرتبط به صورت مستقل توسط دو نفر در دو مرحله انجام شد. در مرحله اول (غربالگری) با خواندن خلاصه مقالات و/یا عناوین نتایج ادغام شده جستجو، تمام مواردی که

## بررسی کیفیت مطالعات

کیفیت یا میزان ریسک سوگیری مطالعات با استفاده از چک‌لیست Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK) انجام شد. اگر چه این چک‌لیست برای مطالعات مارکر تومورها طراحی شده است، اما می‌توان از آن برای مطالعات پیش‌آگهی سایر بیماری‌ها نیز استفاده کرد (۲۰). جهت جلوگیری از سوگیری انتخاب مقالات، نتایج حاصل از بررسی کیفیت مطالعات نقشی در انتخاب مقالاتی که وارد متاآنالیز می‌شوند نداشت.

## آنالیز آماری

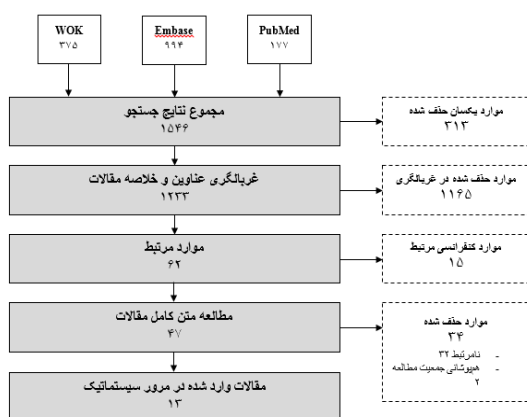
برای انجام متاآنالیز ضرایب خطر<sup>۱</sup> نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis 2.2 (BioStat Inc., US) به طور جداگانه برای مرگ و میر کوتاه‌مدت (کمتر از ۳۰ روز) و بلندمدت به کار برده شد. مطالعاتی که HR بروز مرگ و میر در گروه PLR بالا در مقایسه با گروه PLR پایین را بدون در نظر گرفتن عوامل مداخله‌گر گزارش کرده بودند وارد این متاآنالیز شدند. همچنین در مطالعاتی که HR گزارش نشده، اما نمودار Kaplan-Meier گزارش شده بود داده‌های این نمودار توسط نرم‌افزار GetData Graph Digitizer 2.24 استخراج شد و با استفاده از روش‌های منتشر شده توسط Tierney و همکاران به HR تبدیل شد (۲۱). در نهایت ضرایب خطر گزارش یا محاسبه شده وارد یک متاآنالیز با استفاده از مدل random effects شده و HR ادغام شده (pooled HR) محاسبه شد. همچنین یک متاآنالیز دیگر برای روش‌های آماری تشخیصی با استفاده از نرم‌افزار MetaDiSc 1.4 (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain) انجام شد. مطالعاتی که حساسیت و ویژگی PLR در پیش‌بینی وقوع مرگ و میر یا داده‌های مورد نیاز برای محاسبه آنها را گزارش کرده بودند وارد این متاآنالیز شدند و مقادیر ادغام شده حساسیت، ویژگی، نسبت شانس تشخیصی<sup>۲</sup>، نسبت درست‌نمایی مثبت<sup>۳</sup> و منفی<sup>۴</sup> با استفاده از مدل random effects محاسبه شدند. همچنین نمودار receiver operating

summary charecteristics (SROC) رسم و سطح زیر آن<sup>۵</sup> محاسبه شد. آنالیز اثر حد آستانه<sup>۶</sup> برای سنجش میزان تاثیر تفاوت حدود آستانه در میان مطالعات بر نتایج متاآنالیز انجام شد. در این تست همبستگی Spearman معنادار و معکوس میان لگاریتم میزان مثبت حقیقی با لگاریتم میزان مثبت کاذب به این معناست که نتایج متاآنالیز از تفاوت مقادیر حد آستانه متاثر شده است. در هر دو متاآنالیز ناهمگنی (heterogeneity) میان مطالعات با استفاده از ضریب  $I^2$  و تست آماری Cochran Q بررسی شد که در آن ضریب  $I^2 > 70\%$  و تست معنادار Cochran Q به عنوان ناهمگنی قابل توجه در نظر گرفته شد. با توجه به تعداد پایین مطالعات وارد شده، اثر سوگیری چاپ مقالات<sup>۷</sup> با استفاده از نمودار کیفی شکل و تست Egger's regression بررسی نشد. در تمام تست‌ها  $p > 0.05$  معنادار در نظر گرفته شد.

## نتایج

## نتایج جستجو

جستجو در هر یک از پایگاه‌های داده PubMed، Embase و Web of Knowledge به ترتیب ۱۷۷، ۹۹۴ و ۳۷۵ و در مجموع ۱۵۴۶ نتیجه در بر داشت که بعد از بررسی خلاصه مقالات و یا عناوین آنها و متن کامل مقالات برگزیده در نهایت ۱۳ مطالعه وارد مرور سیستماتیک شدند (تصویر ۱).



تصویر ۱. فلوجارت انتخاب مقالات

<sup>5</sup> Area under the curve (AUC)

<sup>6</sup> Threshold effect analysis

<sup>7</sup> Publication bias

<sup>1</sup> Hazard ratio (HR)

<sup>2</sup> Diagnostic odds ratio (DOR)

<sup>3</sup> Positive likelihood ratio

<sup>4</sup> Negative likelihood ratio

مشخصات مطالعات

سیزده مطالعه (شامل ۱۷۱۱۱ بیمار) نقش PLR را در پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد بررسی کرده بودند (۲۲-۳۴) (جدول ۲).

جدول ۲. مشخصات مقالات وارد شده در مرور سیستماتیک.

#	نویسنده اول	سال چاپ	کشور	تعداد بیماران	نوع ACS	سن (میانگین (SD ±)	جنسیت (%) (میانگین/مذکر)	مدت پیگیری (میانگین/مذکر)	حد آستانه PLR	متاآنالیز	نوع مرگ و میر	درصد مرگ	سایر نتایج
۱	ABRAHAN, (۲۱) L. L.	۲۰۱۷	فیلیپین	۱۷۴	STEMI و NSTEMI UA	۵۹ ± ۱۲	۰/۷۲	مدت بستری	۱۶۵	تشخیصی	کوتاه‌مدت	۱۷/۲	T-TEST
												RR: ۸,۵۲ (۲,۰۶ - ۳۵,۲۱)	
۲	ADAM, A. (۲۲) M.	۲۰۱۸	پاکستان	۲۹۷	STEMI و NSTEMI UA	۵۵ ± ۱۱	۲/۶۳	۲۹ روز	-	-	کوتاه‌مدت	۱۳/۸	HR: ۱,۰۰۴ (۱,۰۰۱ - ۱,۰۰۸)
۳	AYÇA, B. (۲۳)	۲۰۱۵	ترکیه	۴۴۰	STEMI	۵۷ ± ۸	۸/۶۶	مدت بستری	۱۳۷	-	کوتاه‌مدت	۴/۵	CHI-SQUARED
۴	AZAB, B. (۲۴)	۲۰۱۲	ایالات متحده آمریکا	۶۱۹	NSTEMI	۶۴ ± ۳	۴/۶۷	۵۵ ماه	۱۷۶	HR <sup>E</sup> تشخیصی	بلندمدت	۲۵/۰	HR: ۱/۰۲ (۱/۰۱ - ۱/۰۳)
۵	ÇİÇEK, G. (۲۵)	۲۰۱۵	ترکیه	۲۵۱۸	STEMI	۵۶ ± ۱۱	۱/۸۳	۲۲ ماه	۱۶۲	تشخیصی	بلندمدت	۳/۲	HR: ۱/۰۰۴ (۱/۰۰۲ - ۱/۰۰۵)
۶	HUDZIK, B. (۲۶)	۲۰۱۵	لهستان	۵۲۳	STEMI (همراه دیابت)	۱۲	۱/۴۱	۱ سال	۱۲۴	HR <sup>E</sup> تشخیصی	کوتاه‌مدت	۱۳/۴	HR: ۱/۰۳ (۱/۰۱ - ۱/۰۵)
											بلندمدت	۱۶,۸	HR: ۱/۰۳ (۱/۰۳ - ۱/۱۲)
۷	OYLUMLU, (۲۷) M.	۲۰۱۵	ترکیه	۵۸۷	STEMI و NSTEMI UA	۶۲ ± ۱۳	۴/۶۸	مدت بستری	۱۴۲	تشخیصی	کوتاه‌مدت	۸/۲	HR: ۱/۰۱۲ (۱/۰۰۵ - ۱/۰۱۹)
۸	OZCAN CETIN, E. (۲۸) H.	۲۰۱۶	ترکیه	۱۹۳۸	STEMI	۶۰ ± ۸	۴/۶۶	۳۲ ماه	گزارش نشده	HR <sup>E</sup> تشخیصی	کوتاه‌مدت و بلندمدت	۲/۷ و ۵/۹	-

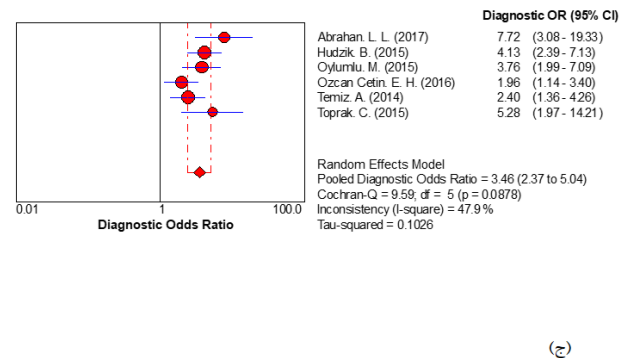
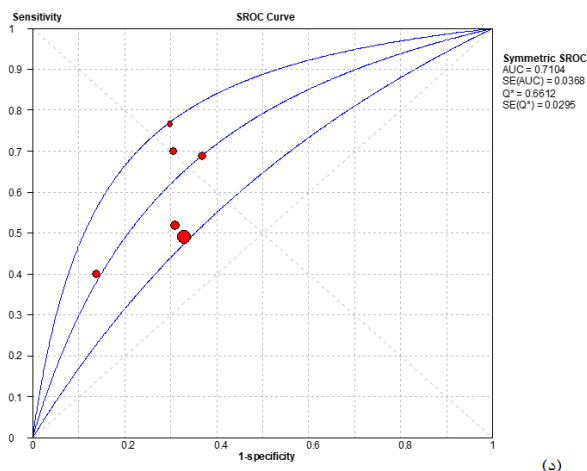
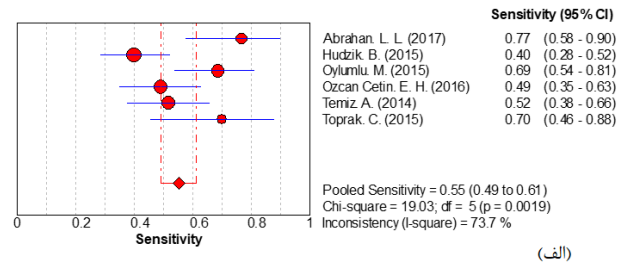
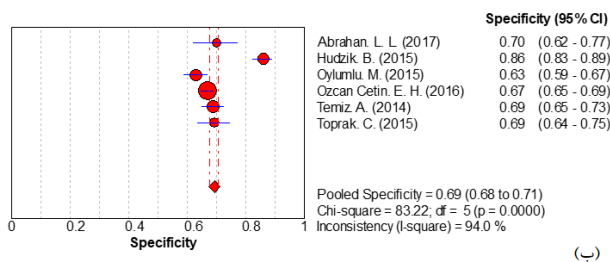


Study name	Statistics for each study				Hazard ratio and 95% CI
	Hazard ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	
Hudzik, B. (2015 )	1.900	1.143	3.158	0.013	
Ozcan Cetin, E. H. (2016 )	2.667	1.276	5.576	0.009	
Temiz, A. (2014 )	2.320	1.308	4.114	0.004	
	2.187	1.560	3.066	0.000	

**تصویر ۲.** متاآنالیز HR نقش PLR در پیش‌بینی مرگ و میر کوتاه‌مدت

شش مطالعه (شامل ۴۱۶۲ بیمار) که حساسیت و ویژگی PLR برای پیش‌بینی مرگ و میر کوتاه‌مدت و یا داده‌های مورد نیاز برای محاسبه آن را گزارش کرده بودند وارد متاآنالیز حساسیت و ویژگی شدند. میزان حساسیت و ویژگی ادغام شده به ترتیب ۵۵٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۴۹٪-۶۱٪، ضریب ناهمگنی I<sup>2</sup>: ۷۳٪) و ۶۹٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۶۸٪-۷۱٪، ضریب ناهمگنی I<sup>2</sup>: ۹۴٪) بود (تصویر ۳-الف و ب). همچنین میزان OR ادغام شده گروه PLR بالا در مقایسه با گروه PLR پایین ۳٫۴۶ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲٫۳۷ - ۵٫۰۴، ضریب ناهمگنی I<sup>2</sup>: ۴۷٫۹٪) بود (تصویر ۳-ج). سطح زیر منحنی SROC نیز ۰٫۷۱۰ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰٫۶۳۸ - ۰٫۷۸۲) بود (تصویر ۳-د).

شش مطالعه (شامل ۴۱۶۲ بیمار) که حساسیت و ویژگی PLR برای پیش‌بینی مرگ و میر کوتاه‌مدت و یا داده‌های مورد نیاز برای محاسبه آن را گزارش کرده بودند وارد متاآنالیز حساسیت و ویژگی شدند. میزان حساسیت و ویژگی ادغام شده به ترتیب ۵۵٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۴۹٪-۶۱٪، ضریب ناهمگنی I<sup>2</sup>: ۷۳٪) و ۶۹٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۶۸٪-۷۱٪، ضریب ناهمگنی I<sup>2</sup>: ۹۴٪) بود (تصویر ۳-الف و ب). همچنین میزان OR ادغام شده گروه PLR بالا در مقایسه با گروه PLR پایین ۳٫۴۶ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲٫۳۷ - ۵٫۰۴، ضریب ناهمگنی I<sup>2</sup>: ۴۷٫۹٪) بود (تصویر ۳-ج). سطح زیر منحنی SROC نیز ۰٫۷۱۰ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰٫۶۳۸ - ۰٫۷۸۲) بود (تصویر ۳-د).



**تصویر ۳.** متاآنالیز تشخیصی نقش PLR در پیش‌بینی مرگ و میر کوتاه‌مدت

معناداری نداشت ( $p = 0/819$ ). همچنین تفاوت معناداری میان نتیجه متآنالیز مطالعاتی که HR مستقیماً گزارش شده بود با مطالعاتی که HR تخمین زده شده بود مشاهده نشد ( $p = 0/833$ ).

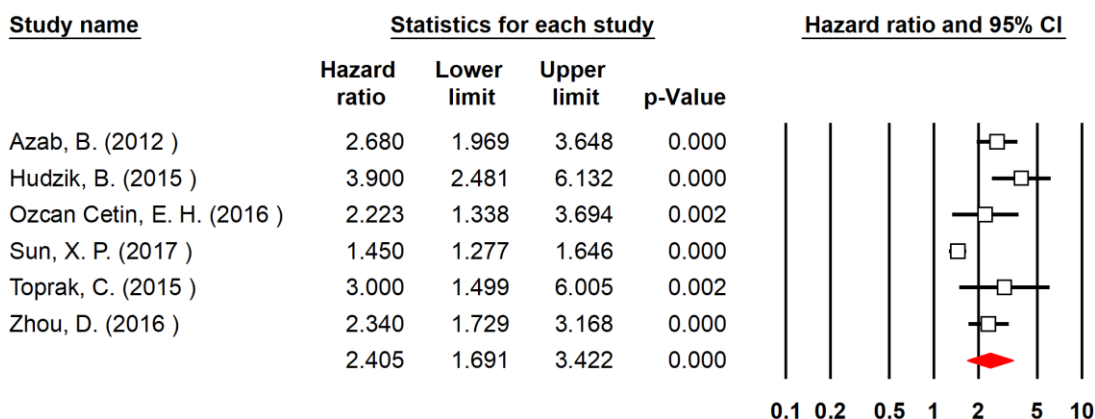
تمامی هفت مطالعه‌ای که مرگ و میر بلندمدت را بررسی کرده بودند، حساسیت و ویژگی PLR برای پیش‌بینی آن و یا داده‌های مورد نیاز جهت محاسبه آن‌ها را گزارش کرده بودند و وارد متآنالیز حساسیت و ویژگی شدند. میزان حساسیت و ویژگی ادغام شده به ترتیب ۵۸٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵۵٪ - ۶۰٪، ضریب ناهمگنی  $I^2$ : ۹۱٪) و ۵۹٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵۸٪ - ۵۹٪، ضریب ناهمگنی  $I^2$ : ۹۸٪) بود (تصویر ۵-الف و ب). همچنین میزان OR ادغام شده گروه PLR بالا در مقایسه با گروه PLR پایین ۲/۶۴ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۶۲ - ۴/۳۰، ضریب ناهمگنی  $I^2$ : ۹۳٪) بود (تصویر ۵-ج). سطح زیر منحنی SROC نیز ۰/۶۶۸ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۵۹۸ - ۰/۷۳۸) بود (تصویر ۵-د). مقدار حد آستانه تعریف شده برای PLR جهت تفکیک بیماران به دو گروه PLR بالا و پایین در بین مطالعات از ۱۲۴ تا ۲۱۷ متغیر بود و در دو مطالعه گزارش نشده بود. عدم وجود همبستگی میان لگاریتم میزان مثبت حقیقی با لگاریتم میزان مثبت کاذب نشان می‌دهد که نتایج متآنالیز از تفاوت این مقادیر حد آستانه متأثر نشده است (ضریب همبستگی  $p = 0/000$ ،  $p$ -value =  $0/000$ ).

مقدار حد آستانه تعریف شده برای PLR جهت تفکیک بیماران به دو گروه PLR بالا و پایین در بین مطالعات از ۱۴۲ تا ۲۱۷ متغیر بود و در یک مطالعه گزارش نشده بود. عدم وجود همبستگی معنادار میان لگاریتم میزان مثبت حقیقی با لگاریتم میزان مثبت کاذب نشان داد که نتایج متآنالیز ذکر شده از تفاوت این مقادیر حد آستانه متأثر نشده است (ضریب همبستگی  $p$ -value =  $0/957$ ،  $p = 0/29$ ).

#### مرگ و میر بلندمدت

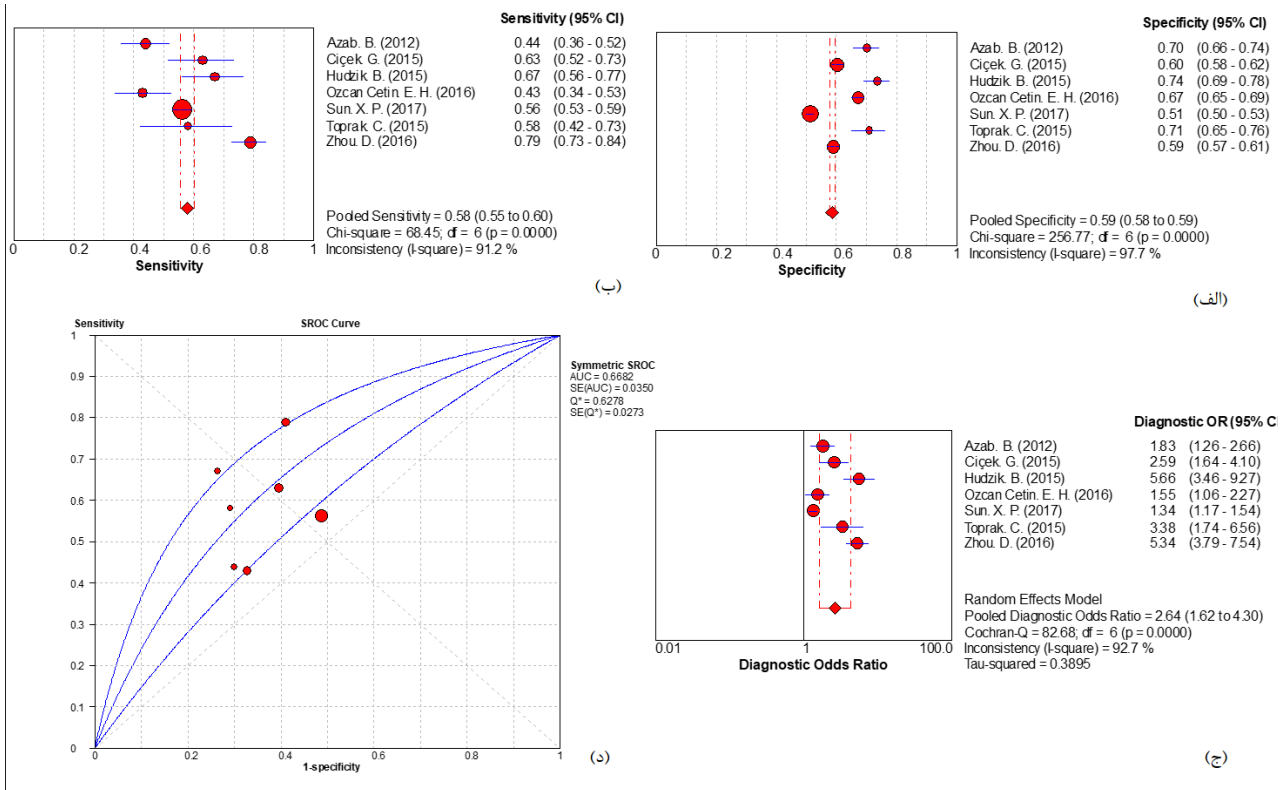
در هفت مطالعه (شامل ۱۴۰۱۸ بیمار) مرگ و میر بلندمدت بررسی شده بود که در این مطالعات میانگین یا میانه مدت زمان پیگیری بیماران از ۱۲ تا ۸۱ ماه متغیر بود (۲۵-۲۷، ۲۹، ۳۱، ۳۳، ۳۴). در مجموع ۱۶۳۷ مورد (۱۱/۷٪) مرگ و میر در پیگیری بلندمدت اتفاق افتاد. در بین مطالعات این میزان از ۳/۲٪ تا ۲۵/۰٪ متغیر بود. در تمام این مطالعات نشان داده شد که میزان مرگ و میر به شکل معناداری با افزایش میزان PLR ارتباط دارد.

شش مطالعه (شامل ۱۱۵۰۰ بیمار) که در چهار مورد HR با استفاده از داده‌های نمودار Kaplan-Meier تخمین زده شده بود وارد متآنالیز HR شدند. مقدار HR ادغام یافته ۲/۴۰ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۶۹ - ۳/۴۲،  $p > 0/001$ ) بود (تصویر ۴) و ناهمگنی قابل توجهی میان مطالعات مشاهده شد (ضریب ناهمگنی  $I^2$ : ۸۵٪،  $p > 0/001$ ). این میزان در چهار مطالعه که فقط بیماران STEMI را بررسی کرده بودند (۲/۳۹ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۳۸ - ۴/۱۳) بود که با سایر مطالعات تفاوت



تصویر ۴. متآنالیز HR نقش PLR در پیش‌بینی مرگ و میر بلندمدت





تصویر ۵- متاآنالیز تشخیصی نقش PLR در پیش‌بینی مرگ و میر بلندمدت

روش تعیین حجم نمونه، توضیح دقیق سیر بیماران در طول مطالعه، بررسی ارتباط PLR با سایر مارکرهای پروگنوستیک و وارد کردن تمام متغیرها در آنالیز چندمتغیره فارغ از معنادر بودن یا نبودن آن‌ها در آنالیز تک‌متغیره بود (جدول ۳).

### ارزیابی کیفیت مقالات

کیفیت مقالات با استفاده از چک‌لیست REMARK مورد ارزیابی قرار گرفت. میانه تعداد موارد رعایت نشده در مطالعات ۵ مورد (IQR: ۵ - ۶) بود که این موارد در بیشتر مطالعات شامل لیست کردن متغیرهای مورد مطالعه در روش‌های مقاله، توضیح

### جدول ۳- کیفیت مطالعات وارد شده در متاآنالیز.

#	مورد کیفیت	Abraham 2017 (۲۱)	Adam 2018 (۲۲)	Ayca 2015 (۲۳)	Azab 2012 (۲۴)	Çiçek 2015 (۲۵)	Hudzik 2015 (۲۶)	Oylumlu 2015 (۲۷)	Ozcan Cetin 2016 (۲۸)	Sharma 2015 (۲۹)	Sun 2017 (۳۰)	Temiz 2014 (۳۱)	Toprak 2015 (۳۲)	Zhou 2016 (۳۳)
۱	اهداف مطالعه	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
۲	معیارهای ورود و خروج	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
۳	مداخلات	N	N	Y	N	Y	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N
۴	نمونه مورد آزمایش	P	P	Y	P	P	Y	P	Y	P	P	P	P	P
۵	روش آزمایش	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	P	Y
۶	طراحی مطالعه	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
۷	تعریف پیامد	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

۸	لیست متغیرها	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	N
۹	تعیین حجم نمونه	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
۱۰	آنالیز آماری	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
۱۱	به مدل به PLR ورود عنوان متغیر پیوسته یا دوتایی	Y	N	Y	Y	NA	Y	N	Y	Y	N	NA	Y
۱۲	سیر بیماران در طی مطالعه	N	N	NA	N	N	NA	N	N	Y	N	Y	NA
۱۳	ویژگی‌های دموگرافیک	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
۱۴	با سایر PLR ارتباط متغیرها	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y
۱۵	آنالیز تک متغیره	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	P	N	Y
۱۶	آنالیز چندمتغیره	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
۱۷	ورود متغیرها به آنالیز چندمتغیره فارغ از معنادار بودن	N	N	N	N	N	N	N	N	N	?	N	N
۱۸	چک کردن فرضیات	N	N	N	N	N	N	Y	N	Y	N	N	N
۱۹	تبیین یافته‌ها	Y	Y	Y	Y	P	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y
۲۰	اهمیت بالینی یافته‌ها	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y

## بحث

بررسی کرد و میزان ضریب خطر ادغام شده بروز این پیامدها در کوتاه‌مدت و بلندمدت را به ترتیب ۲,۲۴ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۸۱ - ۲/۷۷) و ۲/۳۲ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۶۴ - ۳/۲۸) گزارش کرد (۳۵). در یک متآنالیز دیگر نیز نشان داده شد که در گروه PLR بالا ضریب خطر بروز مرگ و میر کوتاه‌مدت و بلندمدت در گروه PLR بالا در مقایسه با گروه PLR پایین به ترتیب ۲/۱۵ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۷۳ - ۲/۶۲) و ۱/۶۹ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۲۸ - ۲/۲۴) است (۳۶).

PLR در مقایسه با فاکتورهای پیش‌آگهی شناخته‌شده توانایی قابل توجهی در پیش‌بینی پیامدهای نامطلوب بیماران ACS دارد. به عنوان مثال، در یک مطالعه بر روی ۵۳۵۹۹ بیمار مبتلا به ACS نشان داده شد که HR بروز MACE در بیماران با سن بالای ۷۵ سال ۱/۶۸ و در بیماران سیگاری ۱/۰۴ است (۳۷).

در این متآنالیز نشان داده شد که میزان خطر بروز مرگ و میر کوتاه‌مدت و بلندمدت در بیماران با PLR بالا به ترتیب ۲/۱۸۷ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۵۶ - ۳/۰۶) و ۲/۴۰ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۶۹ - ۳/۴۲) برابر بیماران با PLR پایین بوده و به طور معناداری با میزان PLR مرتبط است. همچنین PLR با سطح زیرمنحنی SROC ۰/۷۱۰ برای مرگ و میر کوتاه‌مدت و ۰/۶۶۸ برای مرگ و میر بلندمدت توانایی متوسطی در تعیین پیش‌آگهی این بیماران دارد.

یک متآنالیز مشابه که در سال ۲۰۱۷ انجام شد نقش PLR را در پیش‌بینی پیامدهای مهم نامطلوب قلبی-عروقی<sup>۱</sup> (شامل مرگ و میر، بروز سکته قلبی مجدد و آریتمی‌های تهدیدکننده حیات)

<sup>1</sup> Major cardiovascular adverse events (MACE)

در مجموع PLR یک آزمایش ساده، ارزان‌قیمت و در دسترس است که می‌تواند همزمان به عنوان مارکر وضعیت ترومبوتیک و نیز وضعیت التهابی که دو عامل مهم در پاتوژنز ACS هستند ایفای نقش کند. مشخص کردن بیماران ACS در ریسک خطر بالا اهمیت بسیاری دارد. تجهیزات و بودجه بیشتر مراکز درمانی در کشورهای در حال توسعه محدود است و با شناسایی پیش‌آگهی بیماران، می‌توان منابع درمانی و بیمارستانی محدود را به بیماران در ریسک خطر بالا اختصاص داد. همچنین پزشکان با توجه بیشتر و اختصاص زمان ویزیت بیشتر به این بیماران می‌توانند به صورت زودهنگام پیامدهای نامطلوب را در آن‌ها تشخیص داده و اقدامات درمانی لازم را انجام دهند.

از جمله محدودیت‌های این مرور سیستماتیک می‌توان به تعداد پایین مقالات وارد شده اشاره کرد که علاوه بر اینکه منجر به کاهش قدرت نتایج می‌شود، با ناهمگنی و نیز سوگیری چاپ مقالات همراه است و امکان انجام آنالیز آزادانه زیرگروه‌ها را سلب می‌کند. همچنین در این متاآنالیز نتایج آنالیزهای تک‌متغیره ادغام شد و متغیرهای مداخله‌گر در نظر گرفته نشد. در بیشتر متاآنالیزها ناهمگنی واضحی مشاهده شد که با توجه به تعداد پایین مطالعات امکان آنالیز زیرگروه‌ها و متارگرسیون به صورت گسترده و بر روی همه متغیرهای مداخله‌گر جهت تعیین منابع این ناهمگنی مشاهده شده وجود نداشت، اگر چه مطالعات در نوع بیماران و ویژگی‌های دموگرافیک آن‌ها، مدت پیگیری بیماران و همچنین مقادیر حد‌آستانه PLR متفاوت بودند. به علاوه، در این مرور سیستماتیک مقالات غیرانگلیسی و مقالات کنفرانسی حذف شدند که می‌تواند منجر به سوگیری چاپ مقالات شود. بیشتر مطالعات وارد شده در این مرور سیستماتیک در کشور ترکیه انجام شده بودند که منجر به کاهش قابلیت تعمیم‌پذیری نتایج می‌شود. همچنین در این مطالعات ارتباط وقوع پیامدها با میزان PLR فقط در بدو بستری و نه در زمان‌های دیگر سنجیده شده بود و انجام مطالعاتی که ارتباط میزان PLR را در مقاطع مختلف زمانی با پیش‌آگهی بیماران بررسی کنند ارزشمند خواهند بود. همچنین در بیشتر این مطالعات بیماران مبتلا به بیماری‌هایی که مقادیر پلاکت و لنفوسیت را مورد تغییر

همچنین یک متاآنالیز نشان داد که خطر بروز مرگ و میر در بیماران دیابتی در مقایسه با سایر بیماران تقریباً دو برابر است (۳۸).

پارامترهای مرتبط با CBC در سالهای اخیر به طور فزاینده‌ای در بررسی پیش‌آگهی بیماری‌های قلبی-عروقی به کار رفته‌اند. یک متاآنالیز که در سال ۲۰۱۸ بر روی ۱۰۴۱۰ بیمار مبتلا به ACS انجام شد نشان داد که پهنای پایین گسترش گلوبول قرمز<sup>۱</sup> با کاهش ۶۵٪ مرگ و میر همراه است (۳۹). یک متاآنالیز دیگر بر روی بیماران مبتلا به STEMI افزایش سه برابری خطر بروز مرگ و میر را با افزایش میزان نسبت نوتروفیل به لنفوسیت گزارش کرد (۴۰).

نقش پلاکت‌ها در فرایندهای التهابی و ترومبوتیک، که دو رکن اساسی فیزیوپاتولوژی بیماری عروق کرونر هستند به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است (۴۱). پلاکت‌ها با سلول‌های اندوتلیال دیواره عروق و گلوبول‌های سفید تعامل کرده و سیتوکین‌ها و ملکول‌های اتصال‌ی ترشح می‌کنند که منجر به اتصال و مهاجرت منوسیت‌ها به داخل دیواره عروق، فعال شدن نوتروفیل‌ها و افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌شود (۴۲). التهاب همچنین با افزایش تکثیر مگاکاریوسیت‌ها و در نتیجه ایجاد ترومبوسیتوز نسبی یک وضعیت پروترومبوتیک ایجاد می‌کند (۴۳). مطالعات متعددی ارتباط معنادار میان ترومبوسیتوز و بروز و همچنین افزایش مرگ و میر و پیامدهای نامطلوب ACS نشان داده‌اند (۴۴، ۴۵). از سوی دیگر لنفوسیت‌ها در تنظیم پاسخ التهابی در جریان ضایعات آترواسکلروتیک دخیل هستند (۴۶). کاهش تعداد لنفوسیت‌ها با افزایش مرگ و میر و میزان نارسایی قلبی در بیماران مبتلا به سندرم ACS همراه است (۴۷). همچنین نشان داده شده است که در جریان MI تعداد مطلق و نسبی لنفوسیت‌های محیطی کاهش یافته و تعداد نوتروفیل‌ها افزایش می‌یابد (۴۸). گفته می‌شود که علت احتمالی کاهش تعداد لنفوسیت‌ها، آپوپتوز ناشی از افزایش میزان کورتیزول به علت استرس ناشی از ACS است (۴۹).

<sup>1</sup> Red blood cell distribution width (RDW)

است، به طوری که میزان مرگ و میر در بیمارانی که PLR بالاتری دارند دو برابر سایر بیماران است. این نسبت می تواند به تنهایی یا در تلفیق با سایر مارکرهاى پیش آگهی و همچنین سیستم های امتیازدهی در تفکیک ریسک خطر بیماران مبتلا به ACS استفاده شود. آگاهی از میزان خطر بروز پیامدهای نامطلوب امکان توجه بیشتر پزشکان و استفاده از روش های درمانی تهاجمی تر را برای بیماران در خطر ریسک بالا فراهم می سازد.

### تشکر و قدردانی

در انجام این پژوهش هیچ کمک مالی دریافت نشد.

قرار می دهند حذف شدند که می تواند منجر به بیش برآورد اختصاصیت PLR شود. برخلاف مطالعات قبلی در این متآنالیز ما توانستیم داده های مطالعاتی که فقط نمودار Kaplan-Meier را گزارش کرده و HR را گزارش نکرده بودند وارد کنیم و همچنین حساسیت و ویژگی PLR برای پیش بینی مرگ و میر را تعیین کنیم. اگر چه بیشتر مطالعات وارد شده ارتباطی معنادار میان PLR و وقوع مرگ و میر نشان داده بودند، میزان آن در این مطالعات از ارتباط بسیار ضعیف تا ارتباط بسیار قوی متغیر بود و ما در این متآنالیز توانستیم با اطمینان بیشتری میزان این ارتباط را مشخص کنیم.

### نتیجه گیری

نسبت پلاکت به لنفوسیت با قدرت متوسطی قادر به پیش بینی وقوع مرگ و میر کوتاه مدت و بلندمدت در بیماران ACS

### References

- Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016; 4(13): 256.
- Sarkees ML, Bavry AA. Acute coronary syndrome (unstable angina and non-ST elevation MI). *BMJ Clin Evid.* 2009;2009. pii: 0209.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- Mohseni J, Kazemi T, Maleki MH, Beydokhti H. A Systematic Review on the Prevalence of Acute Myocardial Infarction in Iran. *Heart Views.* 2017; 18(4): 125–132.
- Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J.* 2008;156(6):1026-34. doi: 10.1016/j.ahj.2008.07.030.
- Celik T, Balta S, Demir M, Osman Yıldırım A, Kaya MG, Ozturk C, et al. Predictive value of admission red cell distribution width-platelet ratio for no-reflow phenomenon in acute ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J.* 2016;23(1):84-92. doi: 10.5603/CJ.a2015.0070.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama.* 2000;284(7):835-42.
- Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *Jama.* 2001;286(11):1356-9.
- Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med.* 1984;310(18):1137-40.
- Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007;357(24):2482-94.
- Min GT, Wang YH, Yao N, Zhao JM, Wang J, Wang HP, et al. The prognostic role of pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio as predictors in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Biomark Med.* 2017;11(1):87-97.
- Tian C, Song W, Tian X, Sun Y. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(5):e12917.
- Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(3):967-981. doi: 10.1159/000485396.
- Zhou Y, Cheng S, Fathy AH, Qian H, Zhao Y. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a comprehensive meta-analysis of

- 17 cohort studies. *Onco Targets Ther.* 2018;11:1899-1908. doi: 10.2147/OTT.S154162.
15. Qiang G, Liang C, Xiao F, Yu Q, Wen H, Song Z, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:869-76.
16. Acar G, Kalkan ME, Avci A, Alizade E, Tabakci MM, Toprak C, et al. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(5):462-8. doi: 10.1177/1076029613508599.
17. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One.* 2013;8(7):e67688.
18. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(4):217-21. doi: 10.3109/10641963.2013.804547.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
20. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2012;9(5):e1001216. doi: 10.1371/journal.pmed.1001216.
21. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials.* 2007;8(1):16.
22. Abrahan LL, Aherrera JAM, Ramos JDA, Reganit PF, Punzalan FE. Association of the platelet-lymphocyte ratio (PLR) with outcomes in patients admitted for acute coronary syndrome: The PLACS study. *Phillippine Journal of Internal Medicine.* 2017;55(3):1-9.
23. Adam AM, Rizvi AH, Haq A, Naseem R, Rehan A, Shaikh AT, et al. Prognostic value of blood count parameters in patients with acute coronary syndrome. *Indian Heart Journal.* 2018;70(2):233-40.
24. Ayça B, Akin F, Çelik Ö, Yüksel Y, Öztürk D, Tekiner F, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic marker in primary percutaneous coronary intervention. *Platelets.* 2015;26(7):638-44. doi: 10.3109/09537104.2014.968117.
25. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn Jr JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2012 Oct;34(3):326-34.
26. Çiçek G, Açıkgöz SK, Bozbay M, Altay S, Uğur M, Uluganyan M, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Combination Can Predict Prognosis in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology.* 2015;66(5):441-7. doi: 10.1177/0003319714535970.
27. Hudzik B, Szkodzinski J, Gorol J, Niedziela J, Lekston A, Gasior M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a marker of poor prognosis in patients with diabetes mellitus and ST-elevation myocardial infarction. *Biomark Med.* 2015;9(3):199-207. doi: 10.2217/bmm.14.100.
28. Oylumlu M, Yıldız A, Oylumlu M, Yüksel M, Polat N, Bilik MZ, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(4):277-83. doi: 10.5152/akd.2014.5366.
29. Ozcan Cetin EH, Cetin MS, Aras D, Topaloglu S, Temizhan A, Kisacik HL, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic marker of in-hospital and long-term major adverse cardiovascular events in ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology.* 2016;67(4):336-45. doi: 10.1177/0003319715591751.
30. Sharma KH, Shah KH, Patel I, Patel AK, Chaudhari S. Do circulating blood cell types correlate with modifiable risk factors and outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS)? *Indian Heart J.* 2015;67(5):444-51. doi: 10.1016/j.ihj.2015.06.005.
31. Sun XP, Li J, Zhu WW, Li DB, Chen H, Li HW, et al. Impact of Platelet-to-Lymphocyte Ratio on Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology.* 2017;68(4):346-353. doi: 10.1177/0003319716657258.
32. Temiz A, Gazi E, Güngör Ö, Barutçu A, Altun B, Bekler A, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Med Sci Monit.* 2014;20:660-5. doi: 10.12659/MSM.890152.
33. Toprak C, Tabakci MM, Simsek Z, Arslantas U, Durmus HI, Ocal L, et al. Platelet/lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and both in-hospital and long-term adverse outcome in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej.* 2015;11(4):288-97.
34. Zhou D, Fan Y, Wan Z, Wen W, Wang X, Zhou J, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Improves the Predictive Power of GRACE Risk Score for Long-Term Cardiovascular Events in Patients with Acute

- Coronary Syndrome. *Cardiology*. 2016;134(1):39-46. doi: 10.1159/000442939.
35. Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7:40426.-
36. Li H, Zhou Y, Ma Y, Han S, Zhou L. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol*. 2017;75(7):666-73. doi: 10.5603/KP.a2017.0068.
37. Mok Y, Ballew SH, Bash LD, Bhatt DL, Boden WE, Bonaca MP, et al. International Validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score for Secondary Prevention in Post-MI Patients :A Collaborative Analysis of the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and the Risk Validation Scientific Committee. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14). pii: e008426. doi: 10.1161/JAHA.117.008426.
38. Gholap NN, Achana FA, Davies MJ, Ray KK, Gray L, Khunti K. Long-term mortality after acute myocardial infarction among individuals with and without diabetes: A systematic review and meta-analysis of studies in the post-reperfusion era. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):364-374. doi: 10.1111/dom.12827.
39. Abrahan LL 4th, Ramos JDA, Cunanan EL, Tiongson MDA, Punzalan FER. . Red Cell Distribution Width and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis on Prognosis. *Cardiol Res*. 2018;9(3):144-152. doi: 10.14740/cr732w.
40. Zhang S, Diao J, Qi C, Jin J, Li L, Gao X, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):75.
41. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
42. Lindemann S, Krämer B, Seizer P, Gawaz M. Platelets, inflammation and atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 1:203-11.
43. Gurbel PA, Bliden KP, Kreutz RP, Dichiaro J, Antonino MJ, Tantry US. The link between heightened thrombogenicity and inflammation: pre-procedure characterization of the patient at high risk for recurrent events after stenting. *Platelets*. 2009;20(2):97-104.
44. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard B. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39 531 participants from the general population. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):49-56. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04110.x.
45. Jakl M, Sevcik R, Ceral J, Fatorova I, Horacek JM, Vojacek J. Mean platelet volume and platelet count: overlooked markers of high on-treatment platelet reactivity and worse outcome in patients with acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014;14(1):85-6. doi: 10.5152/akd.2013.4803.
46. Mallat Z, Tedgui A. Immunomodulation to combat atherosclerosis: the potential role of immune regulatory cells. *Expert Opin Biol Ther*. 2004;4(9):1387-93.
47. Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Mainar L, Heatta AM, et al. Relationship between low lymphocyte count and major cardiac events in patients with acute chest pain, a non-diagnostic electrocardiogram and normal troponin levels. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):251-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.029.
48. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 1998;97(1):19-22.
49. Bekler A, Gazi E, Yılmaz M, Temiz A, Altun B, Barutçu A, et al. Could elevated platelet-lymphocyte ratio predict left ventricular systolic dysfunction in patients with non-ST elevated acute coronary syndrome? *Anatol J Cardiol*. 2015;15(5):385-90. doi: 10.5152/akd.2014.5434.

## Review Article

### The prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis

Received: 21/01/2019 - Accepted: 20/02/2019

Amin Saberi<sup>1</sup>  
Moniba Bijari<sup>1</sup>  
Ali Eshraghi<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Student Research Committee,  
Mashhad University of Medical  
Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department  
of Cardiology, Imam Reza  
Hospital, Mashhad University of  
Medical Sciences, Mashhad, Iran

\* Imam Reza Hospital, Mashhad,  
Iran

Tel: +98 513 6011474  
Email: eshraghia@mums.ac.ir

#### Abstract

**Introduction:** Acute coronary syndrome (ACS) is an important cause of death. It is important to identify factors predicting mortality of these patients. The aim of this systematic review was to evaluate the prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with ACS.

**Materials and Methods:** PubMed, Embase and Web of Knowledge databases were searched for relevant studies in, December 29th 2018. Studies investigating the association of PLR with mortality of ACS patients were included in the systematic review. Data extraction and quality assessment are performed independently by two authors. Meta-analysis of hazard ratios and the results of diagnostic statistical methods was performed.

**Results:** A total of Thirteen studies with 17111 participants were included in the systematic review. Significant association between PLR and mortality rate was observed in all but one study. The pooled hazard ratios of short-term and long-term mortality in high PLR group compared to low PLR group were 2.187 (CI95%: 1.56-3.06) and 2.40 (CI95%: 1.69-3.42), respectively. Moreover, PLR showed a moderate prognostic accuracy for short-term and long-term mortality with area under the SROC curves of 0.710 and 0.668, respectively.

**Conclusion:** PLR is significantly associated with mortality in ACS patients and can be used alone or in combination with other prognostic markers and scoring systems to stratify the risk of these patients.

#### Key words:

Acute coronary syndrome, Platelet-to-lymphocyte ratio, Prognosis, Systematic review, Meta-analysis

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest.