



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**AKUT KORONER SENDROM OLGULARINDA,
BAŞVURU SIRASINDAKİ NÖTROFİL /
LENFOSİT ORANININ KARDİYOVASKÜLER
SONUÇLARI VE MORTALİTEYİ
ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat EREN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sema GÜNERİ

İZMİR-2011

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof.Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Doç.Dr. Bahri AKDENİZ, Doç. Dr. Nezihi BARIŞ ve Uzm. Dr. Ebru ÖZPELİT'e teşekkür ederim.

Tez araştırması, sonuçların değerlendirilmesi ve yazım aşamasında birlikte çalıştığım tez danışmanım Prof. Dr. Sema Güneri'ye, tezin oluşumundaki aşamalarda yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e ve tez yazımında desteği olan diğer hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalı sekreterlerimize ve anabilim dalında görevli diğer çalışanlara, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, yardımlarını, bilgilerini, emeklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerinden hayatın her aşamasında kuvvet aldığım, sevgili ailem ve Dr. Ezgi Şeker'e fedakarlıkları ve anlayışları için teşekkür ederim.

Dr.Murat Eren

İZMİR - 2011

İÇİNDEKİLER :	I
Tablo Dizini	II
Şekil Dizini	III
Resim Dizini	IV
Kısaltmalar	V
<u>ÖZET</u>	1
<u>SUMMARY</u>	2
1. <u>GİRİŞ</u>	3
2. <u>GENEL BİLGİLER</u>	6
2.1. Koroner Arter Hastalığı	6
2.2. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi	7
2.3. Akut Koroner Sendromlar	12
2.3.1. Akut Koroner Sendromların İnsidansı ve Prevalansı	14
2.3.2. Akut Koroner Sendromların Genel Risk Faktörleri	15
2.3.3. Akut Koroner Sendromların Fizyopatolojisi	26
2.3.3.1 Ateroskleroz ve Aterotromboz	26
2.3.3.2. Sistemik ve Lokal İnflamasyon	28
2.3.4. Akut Koroner Sendrom Tanısı ve Risk Derecelendirilmesi	33
2.3.4.1 Biyokimyasal Belirteçler	34
2.3.4.2 Risk Derecelendirmesinde Troponinler	35
2.3.4.3 İnflamasyon Belirteçleri	36
2.3.5. Akut koroner sendromlarda risk puanları	36
3. <u>AMAC</u>	38
4. <u>GEREC ve YÖNTEMLER</u>	39
5. <u>BULGULAR</u>	41
6. <u>TARTIŞMA</u>	56
7. <u>SONUC</u>	67
8. <u>KAYNAKÇA</u>	69

TABLO DİZİNİ :

Tablo 1 : Miyokard iskemisi nedenleri.....	6
Tablo 2 : Seçilen ülkelerde popülasyonun her 100.000'inde koroner kalp hastalığına bağlı ölümler	9
Tablo 3 : Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	42
Tablo 4: Hastaların ortalama nötrofil, lenfosit ve monosit sayı ve yüzdeleri	43
Tablo 5: Medikal tedavi ile ilgili tablo	43
Tablo 6: Çalışma hastalarındaki revaskülarizasyon durumu	43
Tablo 7: Demografik ve klinik öykü parametreleri ile NLR grupları arasındaki ilişki	44
Tablo 8: Başvuru bulguları ve Sol ventrikül EF ile NLR grupları arasındaki ilişki	45
Tablo 9: Laboratuvar değerleri ile NLR grupları arasındaki ilişki	46
Tablo 10 : Risk skorları ve NLR grupları arasındaki ilişki	47
Tablo 11 : Hasta damar (>50 darlık oluşturan lezyon) sayısı ve SAK (sol ana koroner) lezyonu varlığı ile NLR grupları arasındaki ilişki	49
Tablo 12 : Revaskülarizasyon durumu ve NLR grupları arasındaki ilişki	50
Tablo 13 : Nötrofil ve lenfosit sayılarındaki yaş, cinsiyet ve etnik yapıya göre farklılıklar ile ilgili olarak yapılmış çalışmaların özeti	64
Tablo 14 : Yapılan çalışmalardan hesaplanan NLR değerleri	65

ŞEKİL DİZİNİ :

Şekil 1 : İnflamasyon iskemik olaylara neden olabilecek tehlikeli bir döngüye yol açar...3	
Şekil 2 : 2007/08 yılı koroner hastalarında yaş dağılımı	10
Şekil 3 : TEKHARF'DE ölüm sebebi dağılımı (1990 -2010, n=641).....	11
Şekil 4 : Türk yetişkinlerinde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner kökenli ölüm sayılarını simgeleyen şema.....	12
Şekil 5 : Akut Koroner Sendromlar	14
Şekil 6 : Türk erişkinlerinde obezite (≥ 30 kg/m ²) oranları (1990 – 2002).....	20
Şekil 7 : Amerikan Kalp Derneği'ne göre plak evreleri.....	27
Şekil 8 : CD40'in hücreler arası etkileşimlerindeki rolü. (Kaynak: 162).....	31
Şekil 9 : Troponin kompleksi	34
Şekil 10 : AKS tanılı tipik bir hastada biyolojik belirteç düzeyleri.....	35
Şekil 11 : Hastane içi mortalite ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik.....	51
Şekil 12 : 6. ay mortalite ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik	52
Şekil 13 : Tüm takip sürecinde mortalite ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik	53
Şekil 14 : 6. ay kardiyak nedenli hastaneye yatış ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik (*kalp yetmezliği ve/veya anjina pektoris ve/veya ölümcül olmayan MI)	54
Şekil 15 : Tüm takip sürecinde kardiyak nedenli hastaneye yatış ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik (*kalp yetmezliği ve/veya anjina pektoris ve/veya ölümcül olmayan MI).....	55

RESİM DİZİNİ :

Resim 1 : Ebers Papirüsü (Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüsü'ndeki Ulusal Sağlık kütüphanesinde sergilenmekte olan bu Mısır papirüsü tıp ile ilgili ilk kayıtlar olarak kabul edilmektedir)..... 13

KISALTMALAR

4S : İskandinavya Simvastatin Sağkalım Çalışması

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACC/ESC : American College of Cardiology / European Society of Cardiology

ADA : American Diabets Association

AFCAPS/TEXCAPS : Hava Kuvvetleri/Teksas Koroner Ateroskleroz Koruma Çalışması

AKS : Akut koroner sendrom

AMI : Akut miyokard enfarktüsü

ASCOT-LLA : İskandinav Kardiyak Sonuçlar Çalışması Lipid Düşürme kolu

BK / WBC : Beyaz kan hücresi

BKİ : Beden kitle indeksi

CARDS : Ayrıntılı Atorvastatin Diyabet Çalışması

CARE : Kolesterol ve Tekrar eden Olaylar çalışması

CRP : C-reaktif protein

DM : Diyabetes mellitus

EKG : Elektrokardiyografi

FRISC : Koroner arter hastalığında Instabilite sırasında Fragmin

GRACE : Global Registry of Acute Coronary Events

IL : İnterlökin

İNTERHEART : Lipid Araştırma Klinikleri Prevalans Mortalite İzlem Çalışması

KAH : Koroner arter hastalığı

KKH : Koroner kalp hastalığı

KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

KABG : Koroner arter bypas grefti

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

LİPİD : İskemik Hastalıkta Pravastatinle Uzun Dönemli Girişim

Lp : Lipoprotein

MACE : Koroner aterosklerotik kalp hastalığında major advers kardiyovasküler olaylar

NLR: Nötrofil / lenfosit oranı

NSTEMI : ST segment yükselmesi olmayan MI

NCEP : Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

PAI-1 : Plazminojen aktivatör inhibitörü-1

PKG : Perkütan girişim

PROSPER : Vasküler hastalık riski altında bulunan yaşlı kişilerde Pravastatin

STEMI : ST segment yükselmesi olan MI

TEKHARF : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TG : Trigliserid

TIMI : Trombolysis İn Myocardial İnfarction

TNF- α : Tümör nekroz faktörü

TNT : Yeni Tedavi Hedefleri

TK : Total kolesterol

VLDL : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

WOSCOPS : Batı İskoçya Koroner Korunma Çalışması

ÖZET

Giriş ve amaç: Akut koroner sendrom (AKS) bir çok kalıtsal ve edinsel risk faktörleri ile ilişkilidir. İnflamasyonun miyokardiyal iskemide önemli bir oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle beyaz küre (BK) sayımı AKS tanılı hastalarda inflamatuvar durumu değerlendirmek için basit ve ucuz yöntem olarak düşünülebilir. Artmış beyaz küre sayısı kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur ancak hangi alttip riski daha çok belirtmektedir bilinmemektedir. AKS’de risk sınıflaması için kullanılan risk skorlama yöntemlerinin yeterli doğrulukta olduğu ve klinik değerlendirmeden daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Ancak bu risk skorlama yöntemleri komplike ve yüksek oranda değişiklik gösteren parametreler içermektedir. Bu açıdan bakıldığında bu hastaların risk sınıflaması açık noktalar içermektedir ve gösterilmiş bu yüksek risk özellikleri yeni ve daha pratik parametreler ile geliştirilmeye ihtiyaç göstermektedir. Başvuru sırasındaki ayrımsal WBC sayımından değerlendirilen nötrofil / lenfosit oranı (NLR) günlük klinik karar vermede yardımcı bir parametre olabilir. Bu çalışmada AKS tanılı hastalarda başvuru sırasında değerlendirilen NLR’nin kötü kardiyovasküler sonuçları ve mortaliteyi öngördürücü özelliği değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Metod: Haziran – Kasım 2009 tarihleri arasında DEÜTF Kardiyoloji AD’da akut koroner sendrom tanısı (anstabil anjina pektoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS / ST-segment yükselmeli AKS) ile tedavi görmüş 209 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar NLR’ye göre düşük (<3,0), orta (3,0-4,7) ve yüksek (>4,7) olmak üzere 3 grup altında değerlendirildi. Hastaların başvuru bulguları, laboratuvar değerleri ve GRACE ve TIMI risk skorları kaydedildi ve hastane içi mortalite, 6. ay ve taburculuk sonrası mortalite ve kardiyak nedenli hastane yatış NLR grupları arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 63 idi. NLR ile SKB ($p=0,003$ $r=-0,206$) DKB ($p=0,001$ $r=-0,224$), LVEF ($p=0,001$ $r=-0,222$) arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı. NLR ile CRP ($p=0,001$ $r=0,238$) troponin I ($p=0,000$ $r=0,499$), CKMB ($p=0,000$ $r=0,550$) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü. NLR ile başvuru GRACE skoru ($p=0,000$ $r=0,496$) taburculuk GRACE skoru ($p=0,000$ $r=0,368$) arasında anlamlı pozitif korelasyon, STEMI TIMI risk skoru ile NLR arasında sınırda anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,054$ $r=0,134$). Hastane içi mortalite ve 6.ay ve tüm takip sürecinde mortalite ve kardiyak nedenli hastaya yatışlarda NLR grupları arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Mortalite ve kardiyak nedenli yatışlarda gruplar arasında fark saptanmamış olsa da başvuru bulguları ve GRACE/TIMI risk skorları ile anlamlı korelasyon saptanmış olması literatürdeki sonuçları destekler niteliktedir.

SUMMARY

Introduction and purpose: Acute coronary syndrome (ACS) is associated with many hereditary and acquired predisposing factors. It has been recently shown that inflammation may play a role in myocardial ischemia. Hence, the white blood cell (WBC) count provides a simple and inexpensive method for assesment of inflammatory status in patients with ACS. An elevated WBC count has been associated with cardiovascular risk, but which leukocyte subtype carries this risk is uncertain. The risk scores for evaluating the cardiovascular outcomes in patients with ACS has been validated but these scores contains multiple complicated and variable parameters. Hence the risk classification of the patients with ACS is inadequate, it requires improving with new and practical parameters. The aim of this study was to invastigate the utility of admission neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) in predicting the likelihood of poor outcomes in patients with ACS.

Method: A total of 209 consecutive patients admitted to the Cardiology Department, Dokuz Eylul Universty Medicine Faculty hospital with the diagnosis of ACS from June 2009 to November 2009 were included in this study. Patients were divided into tertile groups, low (<3.0) intermediate (3,0-4,7) high ($>4,7$) according to the NLR . The admitting findings, laboratory values, GRACE and TIMI risk scores was recorded and in-hospital mortality, and the total mortality/hospitalisation due to cardiovascular complications after discharge evaluated in three NLR groups.

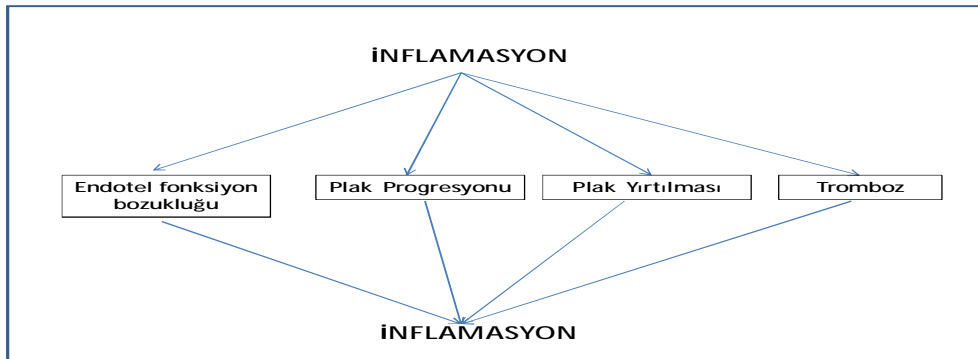
Results: : The mean age of patients included in this cohort was 63 years. Between NLR and SPB ($p=0,003$ $r=-0,206$) DBP ($p=0,001$ $r=-0,224$), LVEF ($p=0,001$ $r=-0,222$) significant negative correlation founded. Between NLR and CRP ($p=0,001$ $r=0,238$) troponin I ($p=0,000$ $r=0,499$), CKMB ($p=0,000$ $r=0,550$) significant positive correlation founded. Between NLR and admisson GRACE score ($p=0,000$ $r=0,496$) discharge GRACE score ($p=0,000$ $r=0,368$) significant positive correlation founded, The correlation between STEMI TIMI risk score and NLR was nearly significant ($p=0,054$ $r=0,134$). There was no difference in mortality neither in hospitalisation due to cardiovascular complications between NLR groups.

Conclusion : Although there was no difference in mortality neither in hospitalisation due to cardiovascular complications between NLR groups, the findings of significant correlation between NLR and admitting findings and GRACE/TIMI risk scores, supports the data from the previous studies.

Key words: Acute coronary syndrome, neutrophil to lymphocyte ratio

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığını (KAH) ve inmeyi içeren kardiyovasküler hastalıklar, yetişkinlerde erken ölümün başlıca nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklar Avrupa'da tüm ölümlerin %49'undan sorumludur.¹ Altmış beş yaşından önce meydana gelen her üç ölümden neredeyse biri kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır. Kardiyovasküler hastalıklar önemli düzeyde engelliliğe ve işgücü kaybına yol açar ve sağlık maliyetlerinin artmasına katkıda bulunur. Türkiye'de 20 yaş üzeri popülasyonda 1990'da yapılan bir çalışmada, koroner arter hastalığı sıklığı erkeklerde % 4.1, kadınlarda % 3.5 olarak bildirilmektedir. Aynı araştırma grubunun beş yıllık izlemi sonucunda KAH'a bağlı yıllık ölüm hızı erkeklerde % 4.3, kadınlarda ise % 4.0 olarak saptanmıştır.² Ateroskleroz gelişimi uzun yıllar alan bir süreçtir. Klinik bulgular ortaya çıktığında, artık organ tutulumu gerçekleşmiştir. Bu aşamada uygulanacak olan tedavi, palyatif veya sekonder etkene yönelik olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkları önlemedeki amaç mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmak ve böylece yaşam kalitesini koruyarak yaşam beklentisini uzatma olasılığını arttırmaktır. Ateroskleroz multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı, çok basamaklı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.³ İnflamasyon, hastalığın başlangıcı ve progresyonu üzerine olan etkisinin yanında plak yırtılmasında ve trombus oluşmasında da önemli rol oynar.^{4,5} İnflamasyon endotel fonksiyon bozukluğuna, aterosklerotik plağın progresyonuna, yırtılmasına ve sonuçta damarın tıkanmasına yol açabilmektedir.



Şekil 1 : İnflamasyon iskemik olaylara neden olabilecek tehlikeli bir döngüye yol açar.

Daha önce de belirtildiği üzere inflamasyon kardiyovasküler hastalığın başlaması ve ilerlemesinde anahtar bir rol oynamaktadır.^{6,7} Aterosklerotik lezyon bölgesindeki inflamasyon, endotel hasarı ile ilişkilidir ve plak erozyonu ya da yırtılmasına ve bunu takip eden trombotik sürece katkıda bulunur. İşte bu yüzden, akut koroner sendromdaki (AKS) inflamatuvar reaksiyon sadece doku hasarına bir yanıtı göstermemekte; patolojik süreçteki kötü adamı temsil etmektedir.⁶ Serumda inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği rüptüre plakların prevalansıya paraleldir. Birçok inflamatuvar molekül, en yaygın olarak da C-reaktif protein (CRP), AKS tanılı hastalarda risk sınıflaması için bir belirteç olarak kullanılmıştır.⁸ Son yıllarda , C-reaktif proteinin artmış düzeylerinin, koroner aterosklerotik kalp hastalığında major advers kardiyovasküler olaylar (MACE) ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{9,10} Arteriyel inflamasyona yol açan süreçte pek çok farklı hücre tipi rol oynamaktadır. Lökositler bu inflamatuvar süreçte çok önemli bir role sahiptir. Beyaz kan hücresi (WBC) sayımı ve alt tipleri de KAH tanısı olan ya da olmayan hastalarda kardiyovasküler sonuçları öngördürmede bir inflamatuvar biyogösterge olarak çalışılmıştır.¹¹⁻¹⁶ Buna ek olarak , WBC sayımı , ST-segment elevasyonu olan¹⁷ ya da olmayan¹⁸ akut miyokard enfarktüsü tanısı olan hastalarda mortalitenin güçlü bağımsız bir öngördürücü parametresidir. Ancak, KAH riskini belirlemede, belirli ayrı WBC alttiplerinin öngördürücü değeri ile ilgili az sayıda çalışma yayımlanmıştır.¹⁹⁻²¹ Nötrofiller plak rüptürünün başlamasında rol oynamaktadır.²² Miyeloperoksidaz ile yapılan çalışmalar lökositlerde bulunan bu proteinin kardiyovasküler hastalıkta olumsuz bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Miyeloperoksidaz , reaktif oksijen derivelerini oluşturarak doğal konak savunmasında anahtar bir rol oynamaktadır. Miyeloperoksidaz ekspresyonu aktive beyaz kan hücrelerinin yol açtığı daha kötü sonuçların bir nedeni olabilir. Yükselmiş düzeyler yüksek AKS riski ve miyokard enfarktüsü sonrası yeniden şekillenmeyle birliktedir.²³ Nötrofiller, WBC'nin bir altpopülasyonu olarak inflamatuvar süreçle doğrudan ilişkilidir ve şimdiye kadar fazla ilgi görmemiştir. Klinik çalışmalar nötrofillerin anstabil anjinada ve akut miyokard enfarktüsünde (AMI) aktive olduğunu göstermiştir.^{24,25} Ayrıca, nötrofiller sadece adaptif enfarkt iyileşmesi ile ilişkili değildir aynı zamanda AKS durumunda reperfüzyon hasarı ile de ilişkili olabilir.²⁶⁻²⁹ Nötrofillerin AKS patofizyolojisinde yer aldığına dair azımsanmayacak sayıda kanıt olması nedeniyle, mevcut rollerinin daha ayrıntılı bir biçimde anlaşılması çekici duruma gelmiştir. Daha önce nötrofil / lenfosit oranı (NLR) kardiyak olmayan hastalıklarda prognostik bir belirteç olarak gösterilmiştir.³⁰ Ayrıca perkütan girişim yapılan hastalarda da prognostik bir

belirteç olarak çalışılmıştır.³¹ Tam kan sayımı başvuru sırasında rutin olarak değerlendirilmektedir ve nötrofil sayımı AKS tanısı ile kabul edilen hastalarda uygun bir risk sınıflama belirteci olabilir.

Artmış nötrofil sayısının ST-segment elevasyonu olan miyokard enfarktüsünde daha kötü anjiyografik sonuçlar³², geniş enfarkt alanı³³ ve daha kötü kısa dönem prognoz³⁴ ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Nötrofiller, akut miyokard enfarktüsüne yanıt olarak doku hasarına yol açan birçok biyokimyasal mekanizmayı yönetmektedir. Bu biyokimyasal mekanizmalar arasıdonik asit metabolitlerinin, trombosit agregasyon faktörlerinin, sitotoksik oksijen serbest radikallerinin³⁵, miyeloperoksidaz³⁶, elastaz³⁷, çeşitli hidrolitik enzimlerin salgılanmasını içermektedir.³⁸ Akut miyokard enfarktüsü tanısı olan hastalarda gözlenen rölatif lenfopeni ise artan endojen kortizol ile ilişkili bir stres yanıtı olarak kabul edilmektedir.³⁹ Bağımsız bir öngördürücü olarak artmış NLR bu iki WBC alttipinin öngördürücü riskini tek bir risk faktörü altında birleştirmektedir. NLR akut fazda vasküler yataktaki kompleks inflamatuvar aktivite hakkında kolaylıkla ulaşılabilir bir biyogöstergedir. Horne ve arkadaşları NLR'nin taburculuk sonrası mortaliteyi total WBC sayımından daha iyi bir şekilde öngördüğünü saptamışlardır.⁴⁰ NLR, başvuru sırasında rutin olarak değerlendirilen ayrımsal WBC sayımından kolaylıkla hesaplanabilir. Diğer inflamatuvar belirteçlerden ve biyoanalizlerden farklı olarak NLR ucuz ve kolaylıkla uygulanabilen hastane içi ve uzun dönem mortaliteyi öngördüren konvansiyonel risk skorlarının ötesinde ek risk sınıflaması olanağı vermektedir.⁴¹

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, koroner arter kan akımının genellikle ateromatöz bir plakla daralması veya tıkanması gibi miyokardın beslenmesini bozan çeşitli faktörlerin oluşturduğu hastalık olarak adlandırılabilir. Miyokardın beslenmesini bozan nedenler koroner arterlerle ilgili olabileceği gibi, kalp kapakları veya miyokard ile ilgili patolojilere de bağlı olabilir (Tablo 1).

• Ateroskleroz
• Doğumsal koroner arter anomalileri
• Mikrovasküler angina
• Koroner arter ostiyumlarının daralması (sifiliz , aort diseksiyonu)
• Koroner arter spazmı
• Koroner arter diseksiyonu
• Koroner arter embolileri ve miyokard hipertrofisi (aort darlığı , hipertansiyon)
• Hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati

Tablo 1 : Miyokard iskemisi nedenleri

Bu hastalık tüm dünyada ve ülkemizde başta gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, önemli düzeyde engelliliğe ve verimlilik kaybına yol açar ve sağlık maliyetlerinin artmasına katkıda bulunur.

Koroner arter hastalığında esas olay koroner plaklar ve takibinde gelişen aterotrombozdur. Koroner damar yatağındaki aterosklerotik tutulum başlamadan önce endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. Epikardiyal koroner arterlerdeki aterosklerozun komplike olmasında endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonu sonrası enflamasyon, lipid birikimi, fibröz hiperplazi ve sonuçta aterosklerotik plak meydana gelir.

KAH klinikte değişik şekillerde karşımıza çıkar. Bunlar hastalığın farklı ortaya çıkış şekilleri olup, hastalar bu durumlardan herhangi biri ile karşımıza çıkabilir. Bu durumlar hastalığın farklı evreleri gibi algılanmamalı ve birbirileri aralarında geçişler ve örtüşmeler gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Örnek olarak, kararlı angina pektoris olan hasta bir gün akut miyokard infarktüsü ile karşımıza çıkabilir veya kararlı angina pektoris olan hastanın bazı iskemi atakları sessiz iskemi şeklinde olabilir. Hatta hasta öncesinde hiçbir belirti

göstermeden miyokard infarktüsü veya ani ölümle karşımıza gelebilir. Koroner arter hastalığının bu farklı ortaya çıkış biçimleri ise şunlardır :

- Kararlı angina pektoris
- Akut koroner sendromlar (karasız angina pektoris, akut miyokard infarktüsü)
- Sessiz iskemiler
- Ani ölüm
- Kalp yetersizliği
- Ritim – ileti bozuklukları

2.2. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

Koroner arter hastalığına bağlı ölüm oranları son dört dekatta azalmış olmasına rağmen tüm dünyada halen ölüm nedenlerinin başında gelmektedir.⁴² Amerika Birleşik Devletleri'nde KAH halen 35 yaş ve üzeri ölümlerin yaklaşık üçte birinden sorumludur. Avrupa'da ise yıllık 4.3 milyon ölümün % 48'i (kadınlar % 54 , erkekler % 43) başta KAH ve inme olmak üzere kardiyovasküler hastalıklara bağlı olmaktadır.⁴³

Yaklaşık altı milyar kişinin yaşadığı 2001 yılında ölümlerin % 29.1'i kardiyovasküler kökenli iken 2030 yılı için öngörülen oran % 32.5 olmaktadır. Bu oran gelir düzeyi düşük ve orta olan ülkelerde daha yüksek olmaktadır.⁴⁴ İlerlemiş KAH, sıklıkla ya çok az veya aşikar, klinik bulgular ile birlikte, Efor testinde, 24 saatlik ayaktan holter elektrokardiyografide ya da düzenli aralıklarla bakılan istirahat elektrokardiyografi (EKG) sinde ortaya çıkan ST segment değişiklikleriyle gösterilen sessiz iskeminin, tüm iskemik atakların %75'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁴⁵ Rutin elektrokardiyografi incelemelerinde, tespit edilen miyokard infarktüslerinin çoğunluğu belirti vermeksizin gelişebilmektedir. İstirahat EKG' deki bazı yaygın ve kesin anormallikler, istenmeyen koroner risk profili olan kişilerde iskemik miyokard tutulumunun bir göstergesi olabilir.⁴⁶ Tüm bu sebeplerden dolayı KAH'ın gerçek yaygınlığı, raporlarda hastanelere başvurular ile belirtilen anjina ve miyokard infarktüs oranlarından çok daha fazladır. Amerika Birleşik Devletleri'nde halen yılda 14 milyon erişkinde koroner kalp hastalığı (KKH) tanısına varılmaktadır.⁴⁷ Her yıl miyokard infarktüsü geçiren 1.5 milyon kişinin üçte biri ölmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde KKH'den ölüm insidansının azalmış olmasına karşın KKH'den total ölümlerin sayısı daha önceki kararlı bir düşüşün ardından son zamanlarda tekrar artmaya başlamıştır. Bu durum en büyük

ihtimalle, popülasyondaki orta ve ileri yaştaki kişi sayısının artmış olmasına bağlıdır. Rapor edilen yaygınlık yaşla birlikte artmakta ve erkekler için 40-49 yaş grubunda %7, 50-59 yaş grubunda %13, 60-69 yaş grubunda %16 ve 70-79 yaş grubunda %22 iken, kadınlar için aynı yaş gruplarında sıklık sırasıyla % 5, 8, 11, 14 'tür. 1979-1983 yılları ile 1990-1994 yılları arasındaki dönemlerde, otopsielerde yapılan çalışmalarda, 20-59 yaşları arasındaki bireylerdeki ciddi anatomik KAH yaygınlığının erkeklerde %42 den % 32'ye, bayanlarda ise %29'dan %16'ya düştüğü saptanmıştır. Ancak 60 yaşından büyük bireyler için yıllar ile birlikte herhangi bir değişim saptanmamıştır.⁴⁸

Framingham Kalp Çalışması verilerine göre 40 yaşından sonra hayat boyu semptomatik KAH'ın gelişme riski erkeklerde %49, bayanlarda %32'dir. 70 yaşına ulaşanlarda, erkeklerde bu oran %35, bayanlarda %24'dür. Tüm koroner olaylarda, sıklık yaş ile basamak şeklinde artış göstermektedir. Bu artışta, kadınlar, erkekleri 10 yıl geriden takip etmektedir. Daha ciddi miyokard infarktüsü ve ani ölüm gibi koroner olaylarda kadınlar, erkekleri 20 yıl kadar geriden takip eder. Bayan, erkek arasında KAH sıklığında gözlenen bu fark, ilerleyen yaşlarda giderek azalır. 35-64 yaş ile 65-94 yaş karşılaştırıldığında, KAH sıklığı erkeklerde iki katından, kadınlarda üç katından fazlaya çıkar. Kadınlarda menopoza öncesi KAH sıklığında ve ciddiyetinde gözlenen belirgin düşüklük, menopoza ile birlikte birden bire artar ve aynı yaştaki perimenopozal bayanların üç katına çıkar.⁴⁹

Koroner arter hastalığı toplumumuzda da dünya ülkelerinde olduğu gibi en fazla ölüme ve iş gücü kaybına sebep olan önemli sağlık sorunudur. Koroner mortalite açısından Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya'dan sonra ikinci sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktadır.⁵⁰ Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir (Tablo 2).

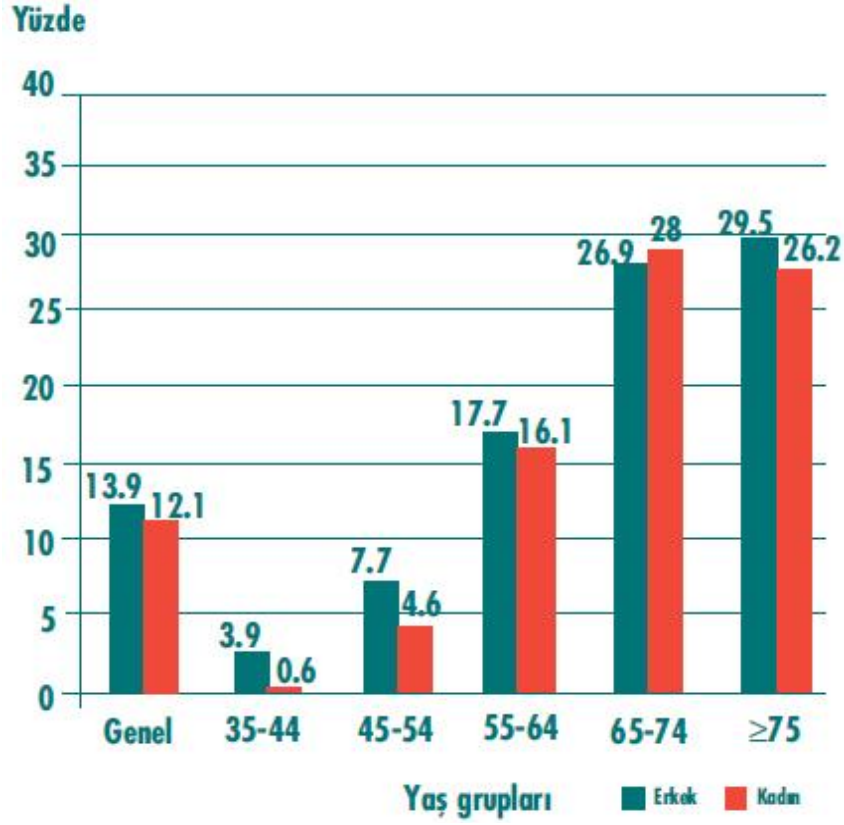
Ülke	Erkek	Kadın
Ukrayna	785	339
Rusya federasyonu	715	254
Letonya	581	179
Çek Cumhuriyeti	317	117
Polonya	291	91
İngiltere	249	89
ABD	203	95
İsveç	185	57
Almanya	178	64
Fransa	83	20
Japonya	57	19

Tablo 2 : Seçilen ülkelerde popülasyonun her 100.000’inde koroner kalp hastalığına bağlı ölümler (İngiltere Kalp Vakfı’ndan alınmıştır)

Türkiye’de 20 yaş üzeri popülasyonda 1990’da yapılan bir çalışmada, KAH sıklığı erkeklerde %4.1, kadınlarda %3.5 olarak bildirilmektedir. Aynı araştırma grubunun beş yıllık izlemi sonucunda KAH’a bağlı yıllık ölüm hızı erkeklerde binde 4.3, kadınlarda ise binde 4.0 olarak saptanmıştır.⁵¹

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında nedeni bilinen ölümlerin % 42.5’inin koroner kalp hastalığı kökenli olduğu bildirilmiştir. Türkiye genelinde erişkinlerde kalp hastalığı prevalansı % 6.7 iken Karadeniz ve Marmara bölgelerinde en yüksek, Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde ise en düşük oranlarda rapor edilmiştir. Ayrıca TEKHARF’in 2005 yılı tarama verilerine göre kardiyovasküler kökenli ölümlerin yükselme eğilimlerini koruduğu rapor edilmiştir.⁵²⁻⁵⁴

Koroner kalp hastalığının Türkiye’de cinsiyet ve yaş grubuna katmanlanan prevalansı Şekil 2’de görülmektedir. Bu grafikte, 45-54 yaş grubunda % 6 dolayındaki koroner prevalans, 55-64 yaş grubunda % 17 dolayına, 65 yaş ve üzerindeki bireylerde % 28 düzeyine yükselmektedir. Söz konusu prevalanslar eski verilere kıyasla 50 yaş ve üstü kesimde % 80 oranında artmıştır.



Şekil 2 : 2007/08 yılı koroner hastalarında yaş dağılımı

TEKHARF araştırması verilerine göre 2009 yılı itibariyle yaklaşık 3.000.000 KAH tanısı olan hasta bulunmaktadır. Her yıl yaklaşık 200.000 KAH nedeni ölüm yaşanmasına rağmen , 200.000 yeni hasta mevcut KAH havuzuna eklenmektedir.

TEKHARF çalışması kohortunun bütününde 20 yılda kaydedilen toplam 641 ölümün nedenlere göre dağılımı Şekil 3'te görülmektedir. 257 koroner kökenli ölüme dayanarak, koroner mortalite insidansının Türkiye genelinde erkekte yılda binde 5.2 , kadında binde 3.4 seviyesinde olduğu ifade edilebilir.

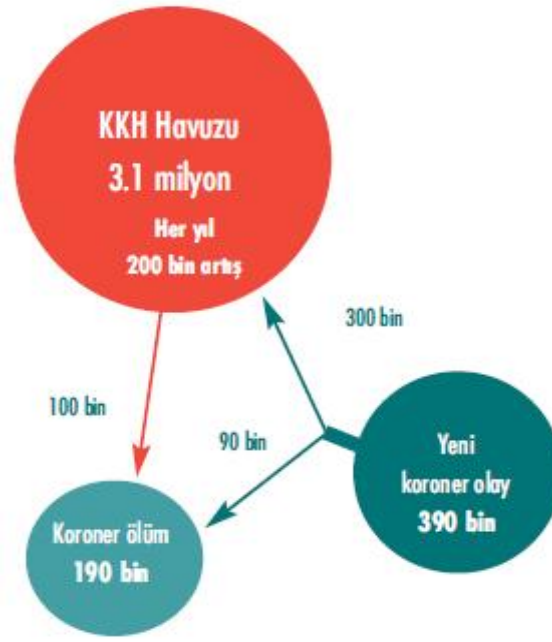


Şekil 3 : TEKHARF’de ölüm sebebi dağılımı (1990 -2010, n=641)

KKH ölümü %46-48’lik bir pay ile başı çekmekte, onu kanser %24’lük ve de serebrovasküler kökenli ölümler % 10’luk oranla izlemektedir. Ölümlerde bu sıranın elde edilmesi, gelişmekte olan ülke kalıbından farklı olup, sanayileşmiş ülkelerde 30-40 yıl önce rastlanan kalıba uymaktadır. Nitekim Amerika Birleşik Devletleri’nde toplam nüfusta tüm ölümler bin kişide 8.8, tüm kalp kökenli ölümler binde 2.8, kanser binde 2.0 ve inme binde 0.6 ile ön saflarda yer almaktadır.

Türkiye’de yeni koroner olaylar yüksek sıklıkla rastlanmaya devam etmektedir. 2010 yılında erişkinlerimizde koroner olayların sayısal dinamiğini şöyle değerlendirmek uygun olur. Ülke genelinde yılda 390 bin civarında koroner olay meydana gelmekte, bunların derhal ölümcül cereyan eden 90-100 bini çıkarılınca da 290-300 bin nonfatal koroner olaylı hasta tedaviye aday kalmaktadır(Şekil 4). Bunların da dahil olduğu 3,1 milyon koroner hastadan yaklaşık 100 - 110 bini ilaveten hayatını yitirmektedir. Böylece, toplam koroner hastası halen yılda 180 - 200 bin kadar artmaktadır.

Sonuç olarak, TEKHARF çalışmasının son takipleri, Türk erişkinlerinde hem KKH mortalitesi, hem de yeni koroner olay prevalanslarının gereğinden ve çevre ülkelerden her iki cinsiyette ama özellikle kadınlarda fazla yüksek olduğuna dair kanıtlarını teyit etmiş ülkemizde koroner hastalıktan koruyucu önlemleri çok daha etkinleştirmenin gerektiğini vurgulamıştır.



Şekil 4 : Türk yetişkinlerinde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner kökenli ölüm sayılarını simgeleyen şema

2.3. Akut Koroner Sendromlar

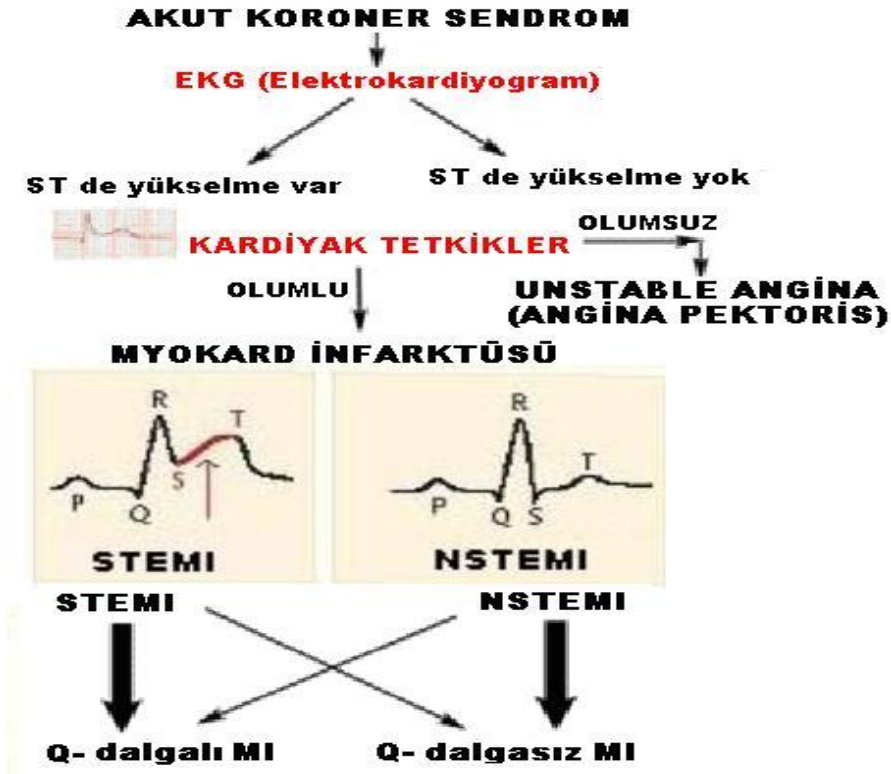
Daha M.Ö. 2600 yılındaki Mısır papirüslerinde akut göğüs ağrılı hastaların yüksek ölüm riski taşıdıkları yazılıdır (Resim 1).



Resim 1 : Ebers Papirüsü (Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüsü'ndeki Ulusal Sağlık Kütüphanesinde sergilenmekte olan bu Mısır papirüsü tıp ile ilgili ilk kayıtlar olarak kabul edilmektedir)

Bugün, akut koroner sendrom terimi miyokard hücre nekrozlu veya nekrozsuz iskemik koroner arter hastalığının akut fazları için kullanılır. AKS, trombozla, embolizasyonla ve miyokard perfüzyonunun farklı derecelerde obstrüksiyonuyla daha da karmaşıklaşan koroner arteriyel plak bozulmasını takip eden klinik belirtiler spektrumunu tanımlar. Klinik özellikler, miyokard iskemisinin boyutuna ve şiddetine dayanır. Kollateral perfüzyon bulunmadığında tam koroner tıkanma, ST yükselmeli (STEMI) veya ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTEMI) ile sonuçlanır. Geçici veya kısmi koroner tıkanma trombüs ve plak parçalarının distal koroner dolaşıma embolizasyonu ve vasküler tonus değişiklikleri sonucunda, ayrıca miyosit nekrozu ile de sonuçlanabilir. Miyokard nekrozunun duyarlı belirteçlerinin (örn; troponinler) salınımının, miyokard hücre nekrozunu gösterdiği kabul edilir ve miyokard enfarktüsü tanımını tamamlar.⁵⁵ Belirteçlerde yükselme tespit edilmezse, kararsız angina terimi kullanılır ve bu durumda kalp dışı ayırıcı tanı düşünülmelidir.⁵⁶

Klinikte, akut koroner sendrom terimi başlangıç tanısı olarak kullanılır. EKG ve biyolojik belirteç sonuçlarına göre tanı daha sonra düzeltilir. İlk tedavi amaçlı adımlar, çekilen ilk EKG'de ST segmentine dayanır (Şekil 5).



Şekil 5 : Akut Koroner Sendromlar

2.3.1. Akut Koroner Sendromların İnsidansı ve Prevalansı

Amerikan Kalp Birliği sadece Amerika’da yılda 1.1 milyon miyokard enfarktüsü meydana geldiğini ve bu hastalardan % 40’nın öleceğini tahmin etmektedir. Ölümünün yaklaşık yarısı, hasta tıbbi tedavi görmeden meydana gelmektedir.⁵⁷ İngiltere’deki benzer miyokard enfarktüsü rakamlarıyla birlikte ele alındığında⁵⁸, bu rakamlar popülasyonda yıllık AMI insidansının 250’de bir ile 500’de bir arasında olduğunu düşündürür.

Kayıtlardaki verilere dayanarak, bütün AKS’lerin insidansı, STEMI insidansının yaklaşık üç katıdır⁵⁹. Dolayısıyla, Avrupa’da AKS’nin yıllık insidansının popülasyonda 80’de bir ile 170’de bir arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, hastane değerlendirilmesinde AKS şüphesine yol açan göğüs ağrısı insidansı oldukça yüksektir ve acil bölüme başvuru veya sevk için sınır değerine dayanarak bölgesel olarak değişiklik gösterir.

AKS spektrumunda STEMI, NSTEMI ve kararsız anginanın göreceli prevalansı bu hastalığın tüm spektrumunu kapsayan kayıt çalışmalarından belirlenebilir. Şüpheli AKS ile başvuran hastalarda, başlangıç tanısı % 44’ünde kararsız angina, % 45’inde şüpheli veya

'dışlanan' AMI ve geri kalanı da belirsiz göğüs ağrısıdır.⁵⁹ Hastaneden taburcu olurken % 30'unda STEMI, % 25'inde NSTEMI, %38'inde kararsız angina ve geri kalanında kalp veya kalp dışı tanılar doğrulanır. Böylece, her STEMI hastasına karşılık yaklaşık 2 tane NSTEMI'li veya kararsız anginalı hasta bulunur. AKS bileşenlerinin prevalansı ile ilgili veriler GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) kayıtları ve Avrupa Kalp Taraması arasında tamamen tutarlılık gösterir.⁶⁰ Avrupa Kalp taramasında popülasyonun % 42'sine ST yükselmeli AKS başlangıç tanısı konmuş ve taburcu edilirken hastaların % 33'ünde Q dalgalı miyokard infarktüsü, % 25'inde Q dalgasız miyokard infarktüsü ve %42'sinde kararsız angina belirlenmiştir. Akut koroner sendromlu hastaların sadece 1/3'ü hastaneden taburcu olurken STEMI veya Q dalgalı infarktüs belirtileri gösterir.

Klinik çalışmalara kıyasla (GUSTO V çalışması: %5.6 – 5.9), hastane içi ölüm oranları seçilmeyen kayıt popülasyonlarında anlamlı derecede daha yüksektir (STEMI için GRACE'de % 8 ve Avrupa Kalp Taraması'nda % 8,4).⁶¹ Miyokard infarktüsü tahminleri, popülasyonlara ve çalışma düzenlerine göre değişiklik gösterir. Ancak, prevalans çalışmalarından elde edilen veriler birleştirildiğinde, bu veriler toplumda erkeklerin yaklaşık %4'ünün ve kadınların yaklaşık % 2'sinin miyokard infarktüsü geçirdiğini düşündürür.⁵⁸

2.3.2. Akut Koroner Sendromların Genel Risk Faktörleri

Bir dizi değiştirilebilir (örn; hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom) ve değiştirilemez risk faktörü (örn: cinsiyet ve yaş) , ateroskleroz gelişimi ve AKS görülme riski ile ilişkilidir. Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. KAH risk faktörleri ilk kez 1948 yılında başlayan Framingham kalp araştırmasında belirlenmiş ve daha sonra birçok araştırmada doğrulanmıştır. Koroner arter hastalığının patofizyolojisinde her ne kadar primer etken dislipidemi olsada diğer risk faktörlerinin de önemli rolleri vardır.

2.3.2.1. Yaş ve Cinsiyet

Miyokard infarktüsünü de içeren AKS gelişiminin en güçlü bağımsız öngördürücüsü yaştır. Erkeklerde risk geçen her 10 yılda artar ve erkeklerle kadınlar karşılaştırıldığında, premenopozal kadınlarda riskin yaklaşık 10 yaş daha genç bir erkeğinkiyle eşit olduğunu gösterir.⁵⁸ Menopozdan sonra kadınlar için risk artar, fakat aynı yaştaki erkeklere göre daha

düşük olmaya devam eder.⁶² Kontraseptif ilaç alan veya erken menopozlu kadınlarda da risk artmaktadır. Ancak AKS'de cinsiyetin etkisi karmaşıktır, seçim yanlılığından ve EKG'nin ve stress testlerinin tanısal duyarlılığındaki farklardan etkilenir. AKS'den şüphelenilen kadınların büyük bir kısmında anjiyografi uygulandığında, anlamlı derecede obstruktif koroner kalp hastalığı görülmez. Örneğin RİTA 3 çalışmasında ST yükselmesiz AKS'nin semptomatik olan ve EKG kriterlerini karşılayan kadınların % 37'sinde % 50'den fazla stenoz yoktu, ancak erkeklerde bu değer % 12 idi. Benzer şekilde, erkeklerin % 26 'sında fakat kadınların sadece %16'sında üç veya daha fazla damarda anlamlı derecede hastalık vardı.⁶³ Kadınlarda kalp hastalığının klinik seyri^{64,65}, tek tek koroner risk faktörlerinin etkisi⁶⁶ ve girişimlerin sonuçları önemli ölçüde farklılık göstermektedir.^{67 - 69} KAH'lı erkekler için mortalite oranlarındaki major gelişmelere rağmen, kadınlardaki mortalite oranları artmaya devam etmektedir.

TEKHARF kohortunda diğer faktörlerden bağımsız olarak, her yaşın KKH olasılığını erkekte %6.1 kadında %6.6 yükselttiği gösterilmiştir. Bu demektir ki, her on yıl yaşlanma KKH olasılığını Türk erkeğinde 1.8 kat, kadında 1.9 kat arttırmaktadır.⁷⁰ Lipoprotein (a), albumin gibi bazı parametrelerin ömür boyu değişkenliği azken, sistolik kan basıncı, kreatinin, glukoz, kadında bel çevresi gibi bazı diğerlerinin ki fazla olabilir. Genelde kadında erkeğe göre yaşa bağlı değişkenlik daha çok risk faktöründe görülür.

2.3.2.2. Aile Öyküsü

Bilinen bütün risk faktörleri göz önünde tutulduğunda, aile öyküsü koroner kalp hastalığı gelişmesi bakımından anlamlı bağımsız bir risk faktörü olmaya devam eder. Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz ve buna bağlı AKS gelişim riskini 1,3-1,6 kat arttırmaktadır.^{71,71} Buna ek olarak genetik özellikler, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile ilgili olanları içeren belirli risk fenotiplerine katkıda bulunur.

2.3.2.3. Diyabet

Klinik ve hayvan çalışmaları aterosklerozun yanısıra AKS gelişiminde de bir risk faktörü olarak diyabetin önemini gösterir. Tip 2 diyabetes mellituslu (DM) hastalarda kardiyovasküler nedenlerden ölüm riski, diyabetli olmayanlara göre iki-altı kat daha

yüksektir. AKS veya kardiyovasküler ölüm gelişimi, diyabetlilerde bütün yeni kardiyovasküler olayların dörtte birinden fazlasını oluşturur. Diyabetes mellitus, KKH için artmış bir riskle, girişim işlemlerinden elde edilen daha az olumlu sonuçlarla ve KKH ile ilgili yüksek mortaliteyle ilişkilidir. EPIC Norfolk'un 10.232 hastayı kapsayan analizleri, 45 – 79 yaş arasındaki erkek ve kadınlarda HbA1c düzeylerindeki %1'lik artışın kardiyovasküler olaylarda ve tüm nedenlere bağlı mortalitede %20-30'luk bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Hipergliseminin kendi başına bu riske katkıda bulunması mümkündür, ancak DM – özellikle de tip 2 DM – ve bozulmuş glukoz toleransı çok sayıdaki diğer KKH risk faktörleriyle ilişkilidir. Bu risk faktörleri dislipidemi, hipertansiyon, obezite, albuminüri, prokoagülan bir durum ve inflamasyon belirteçlerini içermektedir.^{73 – 76} Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) raporunda DM bir koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmekte ve bu şekilde en yüksek risk kategorisine girmektedir. Miyokard infarktüsü hikayesi olmayan tip 2 DM hastalarındaki MI riskinin %20, mortalite riskinin %15 saptanması ve bu risk oranının diyabeti olmayan MI öyküsü olan hastalarla benzer olması nedeni ile bu sonuca varılmıştır.⁷⁷ Güncel olarak fibrinolitik rejimler⁷⁸ veya direk anjiyoplasti⁷⁹ ile tedavi edildiklerinde bile akut ST segment elevasyonlu miyokard infarktüslü diyabetikler arasında mortalite daha yüksektir. İlişkili olarak kararsız angina ve non-ST-segment elevasyonlu^{80,81} miyokard infarktüsünü içeren akut koroner sendromun geniş bir spektrumu ile beraber diyabetik hastalar arasındaki sonuçlar diyabetik olmayanlardan oldukça kötüdür.⁸²

Şüphesiz, akut ST segment elevasyonlu MI'nın tedavisi için fibrinolitik ajanların verilmesinin, sağ kalımı düzelttiği gösterilmiştir. Zaman, fibrinolitik öncesi dönemden, fibrinolitik döneme ilerken, sonuçlar da diyabetik ve diyabetik olmayan MI hastaları arasında anlamlı olarak iyileşmiştir.⁸³ Gerçekten yarar, fibrinolitik bir ajan verilen diyabetik hastalar arasında daha fazladır. Fibrinolitik tedavi çalışma grubu, 35. günde fibrinolitik bir ajan verilmesinin diyabetik olmayan her 1000 hastadan sadece 15'inin her 1000 diyabetik hastadan ise 37'sinin yaşamının kurtarıldığını rapor etmiştir. Yine de diyabetikler arasında MI sonrası mortalite, farmakolojik reperfüzyon tedavisinin şimdiki döneminde bile yüksek kalmıştır. Diyabetik olmayanlar ile karşılaştırıldığında erken mortalite, diyabetik hastalar için yaklaşık %66 daha yüksektir.

Aynı şekilde non ST segment elevasyonlu MI hastaları arasında kısa dönem mortalite diyabetik olanlar için daha yüksektir. Glikoprotein 2b/3a inhibitörlerinin yararını değerlendiren 4 geniş randomize çalışmada 24,728 hasta arasında 5409 (%21.9) hasta diyabetikti.⁸⁴⁻⁸⁷ 30 günlük mortalite diyabetikler arasında anlamlı olarak daha yüksekti.

Diyabetik hastaların, hastane içi periyod esnasında ST-segment-elevasyonlu MI'ı takiben kalp yetersizliği, kardiyojenik şok, tekrarlayan MI ve inmenin dahil olduğu komplikasyonlardan zarar görme olasılığı daha fazladır. Miyokard infarktüsünün klinik süreci diyabetik hastalar arasında atriyal fibrilasyon veya atriyoventriküler ileti defektleri aracılığıyla daha olası bir şekilde komplike olabilir.⁷⁸

Benzer şekilde, istenmeyen klinik sonuçlar diyabetik olmayanlardan, diyabetik kararsız angina ve non-ST-segment elevasyonlu MI'lı hastalar arasında daha sık oluşur. OASİS kayıtları⁸², daha sonraki MI, inme veya kalp yetersizliğinin oranlarının, 2 yıllık takipten sonra oldukça yüksek olduğunu rapor etmiştir. Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid, artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) , yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir.⁷¹ Küçük, yoğun LDL konsantrasyonlarının artmasıyla LDL içeriği değişmektedir. Bu daha aterojenik bir gruptur ve oksidasyona daha fazla duyarlı olabilir. Artmış trigliserid konsantrasyonları, artmış çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL; muhtemelen hiperglisemi ile ilişkili olarak) üretiminin olduğu kadar trigliserid konsantrasyonlarının azalmış klirensinin bir sonucu da olabilir. Trigliseridlerin kapiller lipoprotein lipaz yoluyla hidrolizi bozulmuş olabilir.

2.3.2.4. Obezite ve Fiziksel İnaktivite

Çocuklarda ve ergenlerde obezite prevalansının dramatik artışı, ekonomik olarak gelişmiş ve gelişmekte olan birçok toplumda gösterilmiştir. Obezitenin diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı riskini ve bazı kanserlerin riskini büyük ölçüde arttırdığı kesin bir şekilde gösterilmiştir.⁸⁸

Birleşik Devletler'de beden kitle indeksi (BKİ) erkeklerde 27.8 kg/m²'yi ve kadınlarda 27.3 kg/m²'yi geçtiği zaman o kişinin obez olduğu söylenmektedir.⁸⁹ Resmi

obezite tanımlaması ile fazla kilolu olmanın KAH riskine katkıda bulunmaya başladığı metabolik nokta arasında ayırım yapmak önemlidir. KAH riski, özellikle santral veya trunkal obezite durumlarında resmi obezite tanımlamalarından daha düşük ağırlıklarda meydana gelebilmektedir.

Santral obezite yağın daha çok karın bölgesinde toplanmasını ifade eder, bel çevresinin ve bel-kalça oranının artmasına neden olur. Erkeklerde bel-kalça oranının yüksekliği ile hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kanda fibrinojen yüksekliği, hipertrigliseridemi gibi epidemiyolojik olarak KAH ile ilişkisi gösterilmiş diğer risk faktörleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur.

Obezitenin neden olduğu metabolik bozuklukların çoğu kardiyovasküler sistemde ortaya çıkarak KAH riskini artırır. KAH için obeziteden kaynaklanan major metabolik değişiklikler ve dolayısıyla risk faktörleri şu şekildedir:

1. Aşağıdakileri içeren aterojenik dislipidemi:

- a. Artmış total kolesterol
- b. Artmış serum trigliseridleri
- c. Azalmış düşük yoğunluklu lipoprotein parçaçık büyüklüğü
- d. Azalmış serum yüksek yoğunluklu lipoprotein

2. Hipertansiyon

3. İnsülin direnci ve glukoz intoleransı

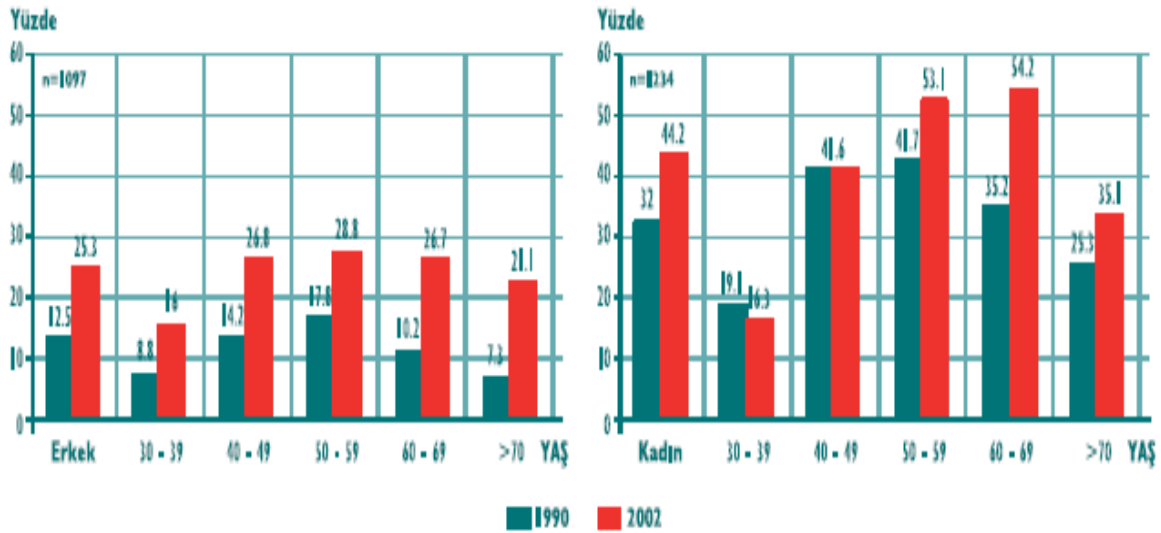
4. Koagülasyon sistemindeki bozukluklar (prokoagülan durum)⁹⁰

Bazı araştırmacılar, insülin direncinin bu risk faktörleri grubunun ana sebebi olduğunu düşünmektedir; bu yüzden, *insülin direnci sendromu* terimini savunmaktadırlar. Ancak insülin duyarlılığındaki bir azalma, obezitenin indüklediği jeneralize metabolik bozukluktan kaynaklanan çeşitli bozukluklardan başka bir şey olmayabilir. Dolayısıyla çok sayıda metabolik risk faktöründen oluşan bir sendrom için daha jenerik bir terim olan *metabolik sendrom*⁹¹ terimi daha uygun gözükmektedir. Obeziteye bağlı periferik insülin direncine hiperinsülinemi eşlik eder. Kan dolaşımına giren yüksek konsantrasyonlardaki çok düşük

yoğunluklu lipoprotein parçacıkları plazma trigliserol ve kolesterol düzeylerini yükseltir.⁹⁰ Yüksek trigliserol düzeyleri sonuçta, daha küçük LDL parçacıklarının oluşumuna sebep olur^{92,93} ve HDL kolesterol konsantrasyonlarını azaltır.⁹⁴ Obezite ayrıca hepatik trigliserol lipaz aktivitesini de arttırmaktadır. Bu değişiklik aynı zamanda, LDL parçacık büyüklüğünü azaltmakta ve HDL kolesterol düzeylerini daha da düşürmektedir.

Obez çocuklarda ve ergenlerde, metabolik sendrom prevalansı % 50'ye yaklaşmaktadır.⁹⁵ C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 inflamasyon belirteçleridir ve gelecekte oluşacak kardiyovasküler olayların öngördürücüleri olarak kullanılabilir. Bu belirteçlerin konsantrasyonları obezite derecesine göre artar. Ayrıca insülin duyarlılığının biyolojik belirteci olan ve ateroskleroz gelişimini önlemede rol oynayan adiponektin, obezitede azalır.⁹⁶ 10.000'den fazla bireyi kapsayan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Taraması'nda (TNHNES, National Health Nutrition Examination Survey), metabolik sendrom miyokard infarktüsünü bağımsız olarak iki kat arttırmıştır.⁹⁷

TEKHARF çalışmasında ortalama beden kitle indeksi erkeklerde 24.4 kg/m², kadınlarda 26.4 kg/m² olarak değerlendirildi. Otuz yaş ve üzerindeki kişilerde, BKİ erkeklerin %12.5'inde, kadınların %32'sinde 30 kg/m² üzerinde idi (şekil 6).



Şekil 6 : Türk yetişkinlerinde obezite ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) oranları (1990 – 2002)

Her iki cinste de prevalansının yüksek değere 50 – 59 yaş grubunda ulaştığı görülmektedir. İki değişkenli lojistik regresyonda 2001/06 taramalarında yaşın da kontrol

edildiği 3235 kişilik modelde yeni gelişen KKH ile her üç antropometrik gösterge arasında erkekte ve tüm kohortta anlamlı ilişki kaydedilmiştir. Türk erkeklerinde yeni KKH riskini bel çevresinde her 10 cm genişleme %28 yükseltiyordu. Bel/kalça oranı da buna yakın iyi bir gösterge iken BKİ zayıf bir öngördürücü idi. Kadınlarda 12 cm bel genişlemesi veya 5 kg/m² BKİ artışı anlamlı ve iyi bir öngördürücü iken bel/kalça oranının anlamlı değeri yok idi.

Tıp camiası, sağlığı korumanın ve hastalıkları önlemenin yolu olarak düzenli, orta dereceli egzersizin rolünü yüzyıllardan beri desteklemektedir. Yirminci yüzyılın ikinci yarısında yoğun bir şekilde toplanan bilimsel veriler bu görüşü defalarca doğrulamıştır. Sedanter yaşam ile kalp hastalığı gelişimi arasındaki ilişki kanıtları o kadar güçlüdür ki Amerikan Kalp Derneği 1992 yılında, “inaktivitenin KAH riskini arttırdığını” ve düzenli egzersizin kan lipid bozuluklarının kontrol edilmesine, obezitenin kontrol edilmesine, hipertansif hastada kan basıncının bağımsız ancak orta dereceli bir şekilde düşürülmesine ve koroner mortaliteyi düşürmeye yardımcı olduğunu belirterek “sedanter yaşam tarzı”nı primer olarak modifiye edilebilir risk kategorisine geçirmiştir.⁹⁸

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır.⁹⁹ Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmada fiziksel aktivitenin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı saptanmıştır.¹⁰⁰ Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta¹⁰¹, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte¹⁰², insüline duyarlılık artmakta¹⁰³, kan basıncı düşmekte^{104,105}, endotele bağlı vazodilatasyon¹⁰⁶ ve fibrinolitik aktivite artmaktadır¹⁰⁷.

2.3.2.5. Hipertansiyon

Hipertansiyon ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki vardır ve inme üzerinde özellikle yüksek kan basıncının güçlü bir etkisi vardır. Serebrovasküler hastalık yükünün yaklaşık üçte ikisi ve iskemik kalp hastalığı yükünün yaklaşık yarısı en azından kısmen yüksek kan basıncına bağlanabilir.⁶² Kan Basıncı Düşürücü Tedaviye İlişkin İşbirliği Çalışmaları, kan basıncı düşürücü tedavinin mortaliteye etkisini ve major kardiyovasküler olay gelişimini incelemiştir.¹⁰⁸ Bu gözden geçirme çalışması, 29 randomize çalışmanın (n= 162.341) verilerini incelemiş ve temel bulgu olarak kan basıncında azalma ne kadar fazlaysa kardiyovasküler olay riskindeki azalmanın da o kadar büyük olduğunu bulmuştur. Dolayısıyla, kan basıncının düşürülmesi AKS gelişimini de içeren major kardiyovasküler

olayların sadece ikincil önlenmesinde değil, ayrıca birincil önlenmesinde de oldukça önemlidir. Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluşundaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış miyokardiyal duvar stresi ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacını içerir.

TEKHARF çalışması göstermiştir ki erişkinlerimizde koroner kökenli olay ve ölümleri belirleyici en önemli etken hipertansiyondur. Sistolik kan basıncında her 20 mmHg'lık yükselme anılan riski bağımsız bir şekilde %40 oranında arttırmaktadır. Sistolik hipertansiyonlularda nabız basıncı sistolik basıncın koroner olayları öngördürücü gücüne anlamlı biçimde katkı yapmaktadır. Hipertansiyon çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5.2 milyon erkek ile 6.6 milyon kadınumuzda bulunduğu tahmin edilmektedir. Yetişkinlerimizde kan basıncı 1990'lı yıllarda ortalama 5/3 mmHg'dan fazla artmışken, tansiyon düşürücü tedavi uygulanmasının yaygınlaşması sonucu, bu eğilim 2000 yılından beri tersine dönmüştür. İnsülin direnci tipi aterojen dislipidemi ile birlikte giden >130 / 85 mmHg'lık tansiyon yüksekliği, toplumumuzda basit hipertansiyondan %50 daha fazla risk yüklemektedir. Prehipertansiyona, yüksek apoA-I düzeyleri anlamlı biçimde katkıda bulunmaktadır.

2.3.2.6. Sigara

Sigara şeklinde tütün kullanımı, uzun zamandan beri koroner kalp hastalığı için major bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. En yaygın önlenemez ölüm sebebidir. Sigara içilmesi her yıl sadece ABD'de 400.000'den fazla ölüme neden olmaktadır. Sigara içilmesi ve kalp hastalıklarıyla ilişkili çeşitli mekanizmalar karbonmonoksitin hemoglobin üzerindeki doğrudan etkilerine sekonder olarak azalmış oksijen taşıma kapasitesi¹⁰⁹, vazokonstriksiyon, trombosit adezyonu ve hiperkoagülabilité, katekolamin salgılanması ve karmaşık moleküler mekanizmalara sekonder endotel disfonksiyonu¹¹⁰ gibi geniş kategorilerden geçmektedir. Tek bir sigaranın içilmesiyle vücut, artan kalp hızına, kan basıncına, periferik dirence ve kalp debisine sekonder olarak miyokardiyal oksijen ihtiyacını arttırarak tepki verir.¹¹¹ Ancak aynı sigara koroner kan akımını ve miyokardiyal oksijen sunumunu da azaltmaktadır. Çalışmalar, sigaranın kanın pıhtılaşma özelliğini arttırdığını ve ayrıca aspirin¹¹² varlığında bile trombosit agregasyonu ve adezyonunu çoğalttığını göstermektedir.^{113,114} Sigara ayrıca, endotel hücre disfonksiyonuna da neden olarak kan damarı duvarında olası hasarı çoğaltmaktadır.^{111,115} Tek bir sigara içilmesi, tolerans gelişimi olmadan en az 60 dakika boyunca akut endotel

disfonksiyonuna neden oluyor gibi görünmektedir.¹¹¹ Ayrıca, kronik sigara dumanı maruziyetinin lokal hipoksiye neden olarak damar duvarlarında subendotelyal ödeme ve lipid birikimine neden olduğu da gösterilmiştir. Kronik sigara kullanımı ayrıca fibrinolitik fonksiyonu düşürerek daha fazla plak oluşumuna imkan verir.¹¹⁶ Kronik sigara kullanımı artmış serum kolesterol ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyleri ile ilişkili olduğu için, kan damarı duvarlarında meydana gelen hasar lipidlerin ve trombozun açığa çıkması için uygun bir fırsat sunmaktadır. Sigara içmenin, üretilen endotel kökenli nitrik oksidi azalttığı gösterilmiştir.^{117,118}

Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır.^{119,120} Onsekiz epidemiyolojik çalışmanın yapılan bir metaanalizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının riski % 20-30 artırdığı gösterilmiştir.¹²¹

2.3.2.7. Dislipidemi

Yaş haricinde, koroner arter hastalığının en önemli öngördürücü faktörü dislipidemidir. Total kolesterol (TK) veya düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü düzeyi ile KAH olayları riski arasındaki güçlü, bağımsız, sürekli ve dereceli ilişki bütün dünyada tüm yaş gruplarındaki kadın ve erkeklerde kesin bir şekilde gösterilmiştir.^{122 - 124} Genel olarak, LDL-K düzeyindeki %1'lik bir artış KAH riskinde %2-3'lük bir artışa yol açabilmektedir. Lipoproteinler, lipid ve protein içeren yüksek molekül ağırlıklı kompleks partiküllerdir. Fizyolojik koşullarda lipoproteinler, normal büyüme ve gelişmeye yardım, enerji temini ve depolanması için hücrelere lipid taşırlar. Aterogenezde özellikle önemli bir rol oynadığı bilinen düşük yoğunluklu lipoprotein, damar duvarında iki yönlü lipid transportunda etkilidir.¹²⁵

İskandinavya Simvastatin Sağkalım Çalışması (4S)¹²⁶, Kolesterol ve Tekrar Eden Olaylar (CARE) çalışması¹²⁷, Batı İskoçya Koroner Korunma Çalışması (WOSCOPS)¹²⁸, İskemik Hastalıkta Pravastatinle Uzun Dönemli Girişim (LIPID)¹²⁹ çalışması ve Hava Kuvvetleri/Teksas Koroner Ateroskleroz Koruma Çalışması (AFCAPS/TEXCAPS)¹³⁰ gibi güçlü, büyük ölçekli, randomize klinik çalışmalardan elde edilen kesin kanıtlar koruyucu kardiyoloji pratiğine yeni bir ivme kazandırmıştır. Kalp Koruma Çalışması¹³¹, Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuçlar Çalışması Lipid Düşürme Kolu (ASCOT-LLA)¹³², Vasküler

Hastalık Riski Altında Bulunan Yaşlı Kişilerde Pravastatin (PROSPER)¹³³ , Ayrıntılı Atorvastatin Diyabet Çalışması (CARDS)¹³⁴ , PROVE-IT¹³⁵ ve Yeni Tedavi Hedefleri (TNT)¹³⁶ çalışmalarından elde edilen yeni bulgular klinik tıpta lipid düşürülmesi stratejilerinin pozisyonunu daha da güçlendirmiştir.

Lipid düşürülmesinin önemini vurgulayan kılavuzlara rağmen, birinci basamak hekimleri tarafından hiperlipidemi nedeniyle tedavi edilen hastaların üçte ikiden fazlası Ulusal Kolesterol Eğitim Programı hedeflerine ulaşamamaktadır.

Kolesterol artık ateroskleroz gelişiminde en kritik faktör olarak görülmektedir. Framingham çalışmasında¹²² serum kolesterolündeki dereceli bir yükselme ile ilişkili olarak 24 yıllık KKH insidansındaki artış genç erkeklerde özellikle güçlü olan faktörlerdi ancak kadınlarda çok daha az belirgindi. Framingham çalışmasında, miyokard infarktüsü olgularının %20'si NCEP kılavuzlarına göre “normal” olarak kabul edilen kolesterol değerlerinde (< 200 mg/ dl) ortaya çıkmıştı. Genç erkeklerde LDL'nin KAH riskine katkısı Framingham çalışmasında belirgindi.

KAH gelişimi ile en kesin şekilde ilişkili olan dislipidemi, özellikle LDL-K yükselmesinin neden olduğu hiperkolesterolemidir. LDL-K ile KAH arasındaki bilinen ilişkiye dayanan NCEP tedavi kılavuzları, KAH olaylarından primer ve sekonder korunmada LDL-K düşürülmesi konusuna odaklanmaktadır.

LDL'nin homojen bir partikül olmayıp, büyüklük ve yoğunluk gibi farklı moleküler özelliklere sahip alt türlerden oluştuğunu hatırd tutmak gerekir. Farklı boyut ve yoğunlukta olan en az 15 farklı alt tipi vardır. LDL büyüklüğü, trigliseridlerden (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein den , LDL-K'den ve beden kitle indeksinden bağımsız bir şekilde KAH riskinin en güçlü öngördürücüsüdür.¹³⁷ Yükselmiş LDL-K, KAH riskini arttırmakla beraber, LDL alt sınıfı dağılımı riskin daha yaygın ve daha güçlü bir öngördürücüsü gibi görünmektedir. Bu alt sınıf dağılımı KAH olan erkeklerin %50'sinde mevcuttur ve uygun tedaviye özellikle iyi yanıt verebilecek birey grubunu ve tedaviye arteriyografik olarak iyi yanıt veren olguları tanımlamaktadır. Bu kişilerde TK ve LDL-K genellikle normaldir ve dolayısıyla yüksek riskli durumları rutin kan testleriyle tanımlanamamaktadır.

Son 10 yıl boyunca, LDL-K düşürücü ilaçlarla ilgili olarak yapılan çalışmalar LDL-K'deki azalmaların klinik olaylarda %30-45 oranında azalmayla ilişkili olduğunu kesin bir

şekilde göstermiştir. Ancak, LDL düzeylerinde düşüğe rağmen pekçok hastada kalp hastalığı görülmeye devam etmektedir. Bu LDL-K dışındaki diğer lipidleri modifiye eden tedaviler de dahil olmak üzere daha çok girişimsel önlemlerle daha fazla iyileşmenin sağlanabileceği anlamına gelmektedir. Gerçekten de, kardiyovasküler hastalığı olan yüksek riskli hastalarda çoğunlukla düşük HDL ve yüksek TG düzeyleri bulunmaktadır. HDL koroner ateroskleroz süreci üzerinde anlamlı şekilde olumlu etkiler sergilemektedir. Koroner kalp hastalığı için düşük (<40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (> 60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmaktadır.¹³⁸ Genelde, HDL-K'deki her 1 mg/dl'lik azalma KAH riskinde erkeklerde %2'lik ve kadınlarda %3'lük bir artmayla ilişkilidir. Lipid Araştırma Klinikleri Prevalans Mortalite İzlem Çalışması'nda HDL-K'deki 1 mg/dl'lik artış ölümlerle ilişkili sonlanım noktalarında erkeklerde %3.7'lik ve kadınlarda %4.7'lik anlamlı bir azalma ile ilişkiliydi. HDL-K düzeyi kardiyovasküler hastalık dışı mortalite ile ilişkili değildi.¹³⁹

Plazma TG düzeyleri ile KAH arasındaki bağımsız ilişki artık belirlenmiştir. Hipertrigliseridemide söz konusu olan defektif lipoprotein metabolizmasının aterogeneze zemin hazırlayan bir damar ortamı oluşturması mümkündür. Yükselmiş açlık plazma TG düzeyi hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, düşük HDL-K ve muhtemelen santral obezite ve artmış miktarlarda küçük, yoğun LDL parçacıklarının üretimiyle karakterize olan insülin direnci sendromunun temel bulgusudur.

2.3.2.8. Diğer Değiştirilebilir ve Potansiyel Olarak Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Sistemik inflamasyon artışı, aterogenez ve akut komplikasyonları hızlandırmak için uygun bir mekanizma sunar. Bir dizi risk faktörü dolaylı veya dolaysız olarak artan koroner ve vasküler risk ile ilişkili olabilir (örneğin; yüksek homosistein, CRP, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 ve trombosit reaktivitesinin değişmesi). Bundan başka bir dizi "çevresel faktör", yaşam tarzından etkilenir, fakat aynı zamanda yukarıda sayılan genetik olarak etkilenen faktörlerle de etkileşim içinde olabilir. İnfeksiyöz ajanlar da inflamatuvar yanıtın artmasına ve aterogenezin hızlanmasına katkıda bulunabilir.

Normal kilolu doğan bebeklere kıyasla düşük kilolu doğan bireylerde ileriki yaşamlarında ölümcül olmayan koroner kalp hastalığı riskinde 2-3 kat artış görülür.¹⁴⁰ Doğum kilosunun düşük olması aynı zamanda sonradan hipertansiyon, tip 2 DM gelişimi ve yüksek

kolesterol ve fibrinojen konsantrasyonlarını içeren birçok koroner risk faktörüyle de ilişkilidir. Bulgular, koroner kalp hastalığının fetal yaşamda programlandığı varsayımına yol açmıştır (“Barker Hipotezi”).

Elli iki ülkede gerçekleştirilen INTERHEART olgu-kontrol çalışmasına dayanarak, potansiyel olarak değiştirilebilir 9 risk faktörü coğrafik bölgeler ve etnik gruplar arasında uyumlu olarak, AMI riskinin %90’dan fazlasından sorumludur.¹⁴¹ Tespit edilen risk faktörleri apolipoproteinB-apolipoproteinA1 oranı ile ifade edilen anormal lipidleri, sigara kullanımını, hipertansiyonu, diyabeti, abdominal obeziteyi, psikososyal faktörleri, meyve ve sebze tüketimini, alkol ve düzenli fiziksel aktiviteyi içerir.

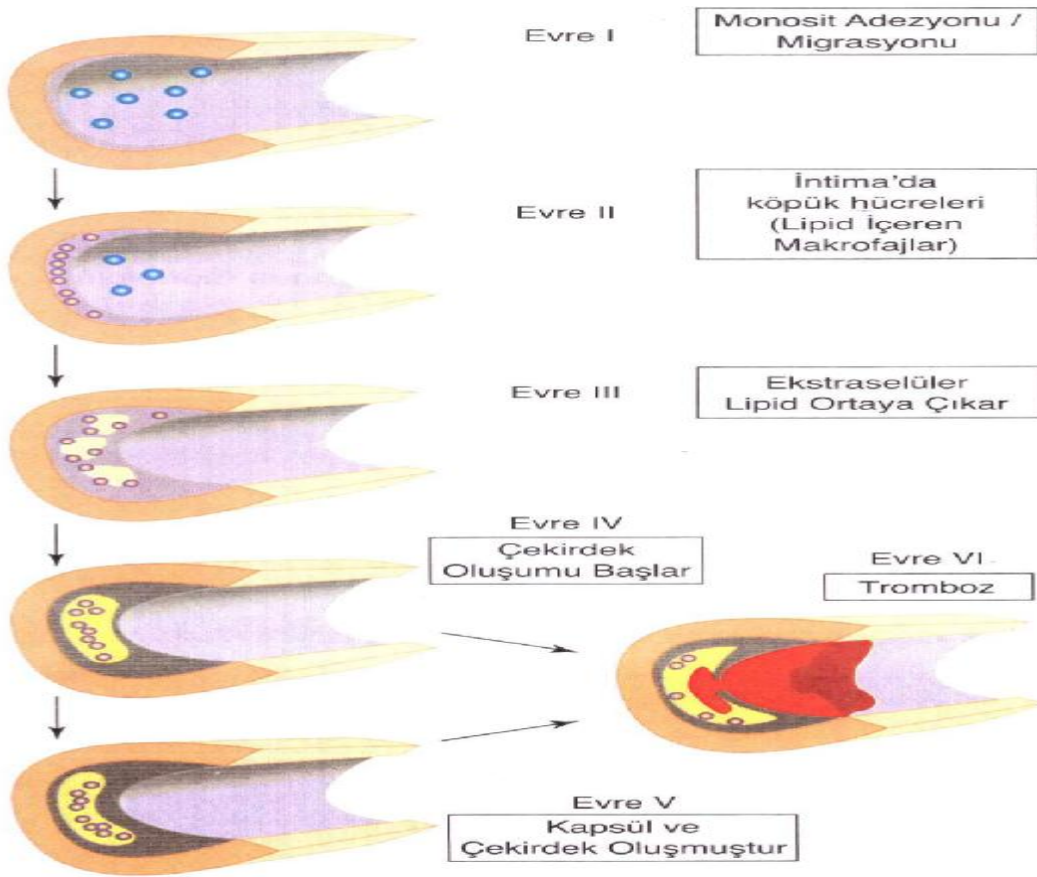
2.3.3. Akut Koroner Sendromların Fizyopatolojisi

Ateroskleroz koroner arter hastalığının, karotid arter hastalığının ve periferik arter hastalığının en sık görülen nedenidir, fakat tek başına nadiren ölümcüldür.^{97,142} Aterosklerozun AKS gibi yaşamı tehdit eden belirtileri genellikle, kan akımında ani ve önemli azalmaya neden olan vazokonstriksiyonun eşlik ettiği ya da etmediği, rüptüre veya erode aterosklerotik plak üzerine yerleşen akut tromboz ile hızlanır.^{142 - 144} Ender olgularda, AKS’nin etyolojisi arterit, travma, disseksiyon, tromboembolizm, konjenital anomali, kokain alışkanlığı veya kardiyak kateterizasyon komplikasyonlarının da olduğu gibi aterosklerotik değildir.

2.3.3.1 Ateroskleroz ve Aterotromboz

Ateroskleroz çoğunlukla lipid toplanmasına bağlı olarak orta boyutlu elastik ve büyük arterlerde meydana gelen kronik ve multifokal immünoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır.¹⁴⁵ Aterosklerozun karışık mekanizmalarını açıklamak için dislipidemi, hiperkoagulopati, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve infeksiyonun ön planda rol aldığı değişik teoriler bildirilmiştir.¹⁴⁶ KAH iki farklı süreci içerir. Sabit ve çok az tersine çevrilebilir olan, yıllar içinde damar lümeninin aşamalı olarak daralmasına neden olan bir süreç (ateroskleroz) ve dinamik ve potansiyel olarak geriye çevrilebilir olan ve yavaş ilerlemeye ani ve beklenmedik şekilde nokta koyarak hızlı tam veya kısmi koroner tıkanmaya yol açan süreç (tromboz veya vazospazm veya her ikisi birlikte). Böylece, belirti veren koroner lezyonlar kronik ateroskleroz ve akut trombozun karışımını değişen oranda içerir. Bu karışımın kesin yapısı hastada bilinemediği için, aterotromboz terimi sık kullanılır.

Ateroskleroz genellikle çocukluk çağlarında başlayan ve klinik sorunların daha çok orta ve geç yaşlarda ortaya çıktığı progresif bir hastalıktır. Aterosklerozdaki başlangıç lezyonu intima tabakasıdır ve çocukluk döneminde yağlı çizgilenmeler olarak başlamaktadır. Yapılan bir otopsi çalışmasına göre, yaşları 15 ile 34 arasında değişen toplam 2876 adet erkek ve kadında aortik yağlı çizgilenmeler tespit edilmiştir.¹⁴⁷ Ateroskleroz; intimal düz kas hücre proliferasyonu, monositlerden oluşan makrofaj ve T lenfositlerin infiltrasyonu, kollajen, elastin lifleri, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matrisi, hücreler içerisinde ve çevresindeki bağ dokusunda özellikle serbest kolesterol veya kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize bir süreçtir¹⁴⁸⁻¹⁵² (Şekil 7).



Şekil 7: Amerikan Kalp Derneği'ne göre plak evreleri.

Aterosklerozun ilk fazında, histolojik olarak intimadaki fokal kalınlaşma ile birlikte düz kas hücrelerinde ve ekstraselüler matrikste artış mevcuttur. Hematopoetik kök hücrelerinden türediği düşünülen düz kas hücreleri intima tabakasına göç eder ve orada çoğalırlar. Bunu intraselüler ya da ekstraselüler lipid depozitlerinin birikerek yağlı

çizgilenmeler oluşturmaları izler. Yağlı çizgiler ayrıca makrofajlardan ve değişken sayıda T lenfositlerden oluşmaktadır. Hasara karşı gelişen bu inflamatuvar yanıtta ilk adım vasküler hücre adezyon molekülü-1, hücre içi adezyon molekülü-1 ve E-selektin gibi hücre içi adezyon moleküllerinin up-regülasyonudur. Bu adezyon molekülleri endotel tarafından salgılanan monosit kemoatraktan proteini, makrofaj koloni uyarıcı faktör ve interlökinler (IL) gibi kemotaktik çekici maddelerle birlikte, monosit kökenli makrofajların ve T lenfositlerin arter duvarına geçmelerini başlatır. Yağlı çizgilerin derin tabakasında bulunan düz kas hücreleri apoptoza yatkındır. Apoptoz sonucu makrofaj infiltrasyonu ve sitoplazmik kalıntıların kalsifikasyonunun yağlı çizgilerden aterosklerotik plak formuna geçişe katkıda bulunmaktadır.¹⁵² Okside-LDL'yi fagosite ederek köpük hücresine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağlı çizgilenmelerden sonra bu yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Monosit kökenli makrofajlar ve T lenfositler arter duvarında biriktikçe, adezyon moleküllerini daha fazla up-regüle eden ve aynı zamanda okside-LDL uptake'ini daha da arttıran IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi bir dizi proinflamatuvar sitokin salgılar. Daha ileri lezyonlar lümen ve media tabakasından revaskülarize olurlar ve çoğu zaman kalsifiye olabilen nekrotik lipidden zengin çekirdek içerirler. Kronik kararlı anjinalardan sorumlu lezyonlarda genellikle ateroskleroz baskın iken, AKS'den sorumlu lezyonların önemli bileşenini tromboz oluşturur.

2.3.3.2. Sistemik ve Lokal İnflamasyon

Üç temel fizyopatolojik mekanizma, vasküler inflamasyon ile erken AKS gelişimini birbirine bağlar. Aterosklerotik plak içindeki inflamasyon, monosit toplanması, makrofaj aktivasyonu ve serbest radikallerin salınımı ile görülür. Bunun sonucu, metalloproteinaz aktivasyonu ve plakların destabilizasyonudur. İkincisi, paradoksal vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, trombin-endotelin-1 salınımı ve sempatik uyarım ile tetiklenen endotel disfonksiyonu ile bağlantılıdır. Üçüncüsü, trombojenite nitrik oksit, prostasiklin, protein C/S ve doku plazminojen aktivatörünün endojen konsantrasyonları ile doku faktörü ve endotel kökenli apoptotik mikropartikülleri içeren plak bileşenlerinin protrombotik uyarısı arasındaki dengesizlikten doğar.¹⁵³

Endotel, sadece vazomotor tonusun regülasyonunda önemli rol oynamayıp, aynı zamanda hepsi trombotik riski ve vasküler tonusu etkileyen prostasiklin, endotelin-1

hiperpolarizan faktör ve nitrik oksit salınımından da sorumludur. Endotel disfonksiyonu, oksidatif stres artışı ve nitrik oksit biyoyararlanımının azalmasıyla da ilişkilidir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz enzimi etkisi altında L-argininden sentezlenir ve vasküler tonus ve reaktivitenin korunmasında büyük rol oynayan endotel kökenli temel gevşetici faktördür.¹⁵⁴ Bazal vasküler düz kas tonusunun başlıca belirleyicisi olmanın yanı sıra, nitrik oksit anjiotensin-II, endotelin-1 gibi endotel kökenli güçlü kasıcı faktörlerin etkilerine karşı koyar. Bundan başka, nitrik oksit trombosit ve lökosit aktivasyonunu inhibe eder ve vasküler düz kasları proliferatif olmayan bir durumda korur. Patolojik bulgular, AKS'yi belirli plakların rüptürü ve erozyonu ile ilişkilendirmesine rağmen, sistemik dolaşım ve arteriyel duvarda daha yaygın inflamasyon bulunduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Nötrofil aktivasyonu, AKS'de genel inflamasyonun artışının bir kanıtı olarak, hem sorumlu olmayan hem de sorumlu koroner arterlerde gösterilmiştir.¹⁵⁵ Bunun aksine, benzer büyüklükte koroner arter hastalığına rağmen, kararlı anjinalı hastalarda bu değişiklikler yoktur. Ayrıca klinik çalışmalarda akut sistemik inflamasyonun endojen endotele bağımlı doku plazminojen aktivatör salınımını etkilediğine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir.¹⁵⁶ Vasküler fenotipin saptanması, vasküler duvarda sistemik inflamatuvar aktivasyonun tümleşik bir göstergesi olabilir ve böylece risk altındaki inflamasyonlu, "hassas" hastanın belirlenmesini sağlar. Bunun anlamı, arteriyel sistemin başka bir yerinde inflamasyon artışının trombotik sonuçlarını azaltmayı amaçlayan önlemlerin AKS'de obstrüktif hedef lezyonların tedavisine eşlik etmesi gerekliliğidir.

Plak stabilitesini tanımlamada inflamatuvar sürecin önemli bir rolü olduğu göz önüne alındığında, son çalışmalar inflamasyonun plazma belirteçlerinin bu hastalarda risk derecelendirmesini geliştirmeye yardımcı olup olamayacağına odaklanmıştır. Aterosklerozun ortaya çıkmasından sonra olduğu kadar aterogenezin erken evresinde bile periferik kanda yüksek inflamatuvar belirteç düzeyleri ve akut faz reaktanları (örn; CRP, serum amiloid A ve fibrinojen) tespit edilebilir. Serumda inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği rüptüre plakların prevalansı ile paraleldir.¹⁵⁵ Sistemik inflamasyon bir dereceye kadar miyokard nekrozuna neden olurken, yırtılmış plak sonucu inflamatuvar mediyatörlerin lokal üretimi de göz ardı edilmemelidir.¹⁵⁷

Koroner aterosklerotik plaklar biyolojik olduğu kadar yapısal olarak da çok heterojendir ve aynı arterdeki komşu plaklar bile oldukça farklı olabilir. Yeni veriler, akut koroner sendromların çoğunun yeni koroner anjiogramlarla belgelendirilmiş yüksek dereceli

anatomik darlıkların olmadığı koroner arter segmentleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.¹⁵⁸ Akut olayların çoğuna ince, fibröz bir başlıkla karakterize olan, daha az darlık oluşturan lezyonlar, büyük konsantrasyonlarda yumuşak lipid birikimleri, çok sayıda monosit ve makrofaj ve düz kas hücrelerinin eksikliği neden oluyor gibi görünmektedir.

Hassas Plaklar: Aslında yaşam boyunca, koroner plakların hiçbiri klinik olarak anlamlı tromboz ile komplike hale gelmez veya sadece birkaçı gelir ve bu tromboza eğilimli ender fakat tehlikeli plaklar, hassas olarak adlandırılır. Bu “tehlikeye açık plaklar” rüptüre son derece yatkın ve dolayısıyla kanın, lipid plağında bulunan yüksek derecede trombojenik maddelerle temas etmesine imkan veriyor gibi görünmektedir.¹⁵⁸ Dolayısıyla hassas plak, kısa dönemde yüksek tromboz riski taşıyan yani AKS’ye neden olan plaktır.¹⁵⁹

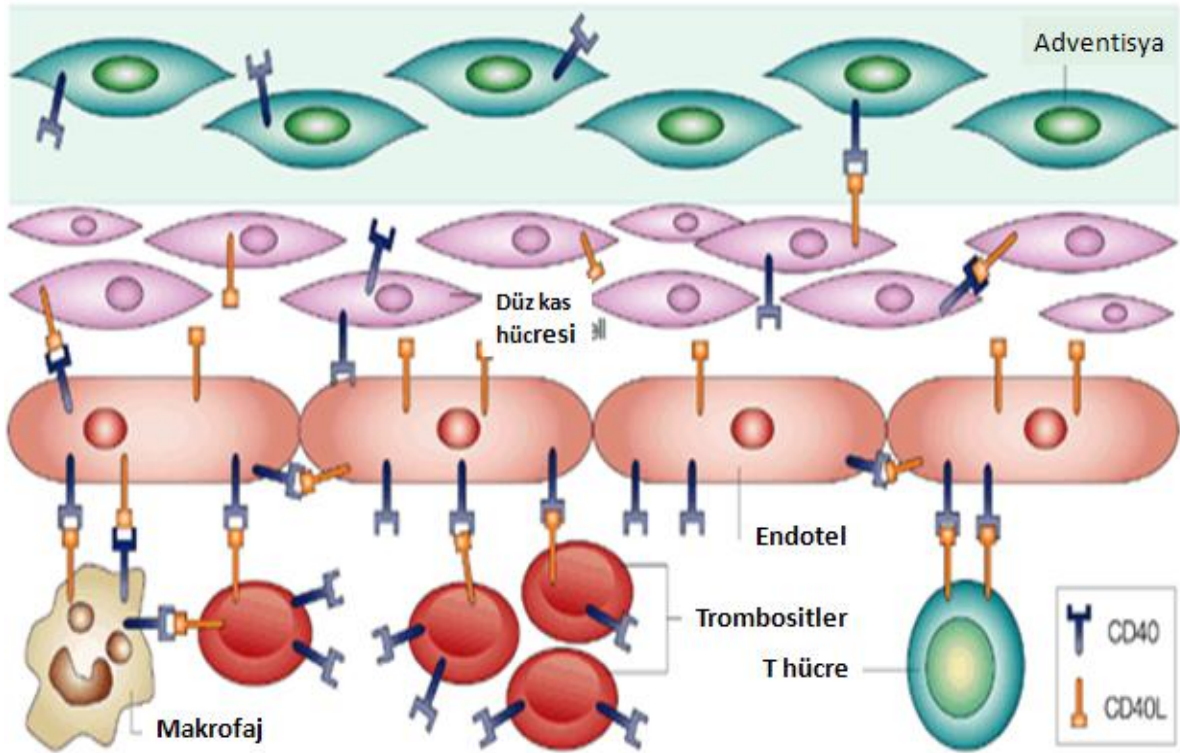
AKS’den sorumlu bütün koroner trombüslerin yaklaşık % 75’ine, plak rüptürü neden olur.^{97,142} Bu tür rüptürler bir plağın çoğunlukla, fibröz başlığın ince olduğu ve lokal geometrik özellikler ve LaPlace kanununa bağlı olarak aşındırıcı baskının (shear stress) maksimum düzeyde olduğu omuz bölgesinde meydana gelir.^{160,161} Duyarlı plak fibröz kapsülü ince, kolesterol içeriği fazla, metalloproteinaz aktivasyonu artmış, matriks yapısı gevşek ve inflamatuvar hücrelerden zengin plaklardır. Plak rüptür olunca prokoagülan ve proagregan olan plak içeriği dolaşıma katılır (komplike plak). Yüzeysel erozyon ya da fibröz plak yırtılması trombosit adezyonuna neden olur. Trombositler kollajene ve von Willand faktör ile endotel duvarına bağlanarak tek katmalı trombosit pıhtı formasyonunu oluşturur. Hasarlı arteriyel yüzeydeki trombositler fosfolipidlerin ve dokudaki koagülasyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon ve amplifikasyon ek trombositlerin hızla bağlanmasını ve pıhtının oluşmasını uyarır. Bu süreçte GpIIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojen de rol alırlar. Eritrosit ve trombinin dahil olması sonucu tam trombosit tıkaçı oluşur. Bu oklüzyon süreci dinamik olabilir, total ya da totale yakın tıkanma siklusları trombosit tıkaçların distale embolizasyonu ve plak rüptür bölgesindeki trombositlerin yeniden şekillenmesi ile olmaktadır. Bu dinamik süreç klinik olarak ventriküler aritmi ya da akut dolaşım yetmezliğine bağlı ani ölüm, göğüs ağrısı ve klasik ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI), ST yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ya da kararsız angina pectoris (UAP) şeklinde yansıyabilir.

Arteriyel inflamasyona yol açan süreçte pek çok farklı hücre tipi rol oynamaktadır. Nötrofiller, makrofajlar gibi beyaz kan hücreleri veya T hücreleri, herhangi bir inflamatuvar

sürecin anahtar bileşenleri gibi çeşitli pro-inflamatuar mediyatörlerin ortaya çıkmasına neden olabileceklerdir.

İnflamatuvar hücre olarak trombosit: Günümüzde trombositin, trombotik sendromlardaki rolü iyice belirlenmiştir. AKS zemininde meydana gelen inflamasyon için belki de en önemli inflamatuvar hücrelerdir.

Birçok inflamatuvar mediyatör, aktive trombositlerden salınmaktadır. Bu grup mediyatörlerin en ilgi çekici olanı, tümör nekroz faktör reseptörüne ait bir transmembran glikoproteini olan CD40'tır. CD40 düz kas hücreleri, makrofajlar, T hücreleri ve trombositleri de içeren çeşitli hücre tipleri arasında güçlü bir mediyatör olarak görev yapmaktadır.^{162,163} Çözünebilir CD40 ligand'ın çoğu aslında aktive trombositler tarafından üretilmektedir. Trombositler CD40 aracılığıyla dendritik hücre olgunlaşmasını, B hücresi izotipi değişimi ve T hücresi fonksiyonunu arttırmaktadır.¹⁶⁵ Trombozis sürecinde, CD40L arteriyel trombüslerin stabilizasyonuna yönelik GPIIb/IIIa reseptörleri ile etkileşmektedir¹⁶⁵ (Şekil 8).



Şekil 8: CD40'in hücreler arası etkileşimlerindeki rolü. (Kaynak: 162)

Çözünebilir CD40 (sCD40) düzeyi yüksek olan AKS hastalarında prognoz daha kötü, ölüm veya miyokard infarktüsü riski daha fazladır. AKS hasta grubu içerisinde sCD40 düzeyi yüksek olan hasta grubunun intravenöz glikoprotein (GP) Iİb/IIIa abciximab'dan en fazla yarar gördüğü bilinmektedir.¹⁶⁶ Klinik çalışmalar adenozin difosfat (ADP) reseptör antagonisti olan klopidogrel'in trombositlerden kaynaklanan CD40 üretimini baskıladığını göstermiştir.¹⁶⁷ Okside LDL, çeşitli hücre tiplerinde CD40L artışına yol açmaktadır.¹⁶⁸ Statin tedavisi ise okside LDL'ye verilen bu yanıtı ve sCD40L düzeylerini azaltmaktadır. Dolayısıyla belki de statinlerin anti-trombotik etkileri kısmen sCD40 üzerinden gerçekleşmektedir.¹⁶⁹ Trombüs oluşumunda CD40, glikoprotein Iİb/IIIa reseptörleri, ADP reseptörleri, inflamasyon ve trombositler arasındaki etkileşimlerin bilinmesi tedavinin yeni hedeflerini oluşturacaktır.

Beyaz kan hücreleri : AKS'de beyaz kan hücresi sayımı (White Blood Cell Count, WBC) güçlü bir risk öngördürücüsüdür. WBC'nin risk değerlendirilmesine katkıda bulunabileceğini destekleyen çok sayıda veri mevcuttur.^{11,12,177,178} İnflamasyonun WBC ile değerlendirildiği AKS hastalarındaki yüksek değerleri revaskülarizasyonun lehine bir bulgudur.¹⁷⁷ AKS hastalarında normal WBC aralığında bile daha yüksek WBC düzeyleri daha kötü sonuçlar anlamındadır. Karotis'e stent uygulananlarda, başlangıçtaki WBC düzeyleri emboli riski ile orantılı olarak gösterilmiştir. WBC sayımı , ST-segment elevasyonu olan¹⁷ ya da olmayan¹⁸ akut miyokard enfarktüsü tanısı olan hastalarda mortalitenin güçlü bağımsız bir öngördürücü parametresidir. Ancak, KAH riskini belirlemede, belirli ayrı WBC alttiplerinin öngördürücü değeri ile ilgili az sayıda çalışma yayımlanmıştır.¹⁹⁻²¹ Nötrofiller plak rüptürünün başlamasında doğrudan rol oynamaktadır.²² Miyeloperoksidaz ile yapılan çalışmalar lökositlerde bulunan bu proteinin kardiyovasküler hastalıkta olumsuz bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Miyeloperoksidaz, reaktif oksijen derivelerini oluşturarak doğal konak savunmasında anahtar bir rol oynamaktadır. Miyeloperoksidaz ekspresyonu aktive beyaz kan hücrelerinin yol açtığı daha kötü sonuçların bir nedeni olabilir. Yükselmiş düzeyler yüksek AKS riski ve miyokard enfarktüsü sonrası yeniden şekillenmeyle birlikte.²³ Klinik çalışmalar nötrofillerin anstabil anjinada ve akut miyokard enfarktüsünde (AMI) aktive olduğunu göstermiştir.^{24,25} Ayrıca, nötrofiller sadece adaptif enfarkt iyileşmesi ile ilişkili değildir aynı zamanda AKS durumunda reperfüzyon hasarı ile de ilişkili olabilir.²⁶⁻²⁹ Nötrofillerin AKS patofizyolojisinde yer aldığına dair azımsanmayacak sayıda kanıt olması nedeniyle, mevcut rollerinin daha ayrıntılı bir biçimde anlaşılması çekici duruma gelmiştir.

Daha önce Nötrofil / Lenfosit oranı (NLR) kardiyak olmayan hastalıklarda prognostik bir belirteç olarak gösterilmiştir.³⁰ Ayrıca perkütan girişim yapılan hastalarda da prognostik bir belirteç olarak çalışılmıştır.³¹ Tam kan sayımı başvuru sırasında rutin olarak değerlendirilmektedir ve nötrofil sayımı AKS tanısı ile kabul edilen hastalarda uygun bir risk sınıflama belirteci olabilir.

2.3.4. Akut Koroner Sendrom Tanısı ve Risk Derecelendirilmesi

ABD’de her yıl yaklaşık 8 milyon kişi, göğüs ağrısı veya akut koroner sendromun muhtemel akut belirtileri ile uyumlu diğer semptomatik şikayetlerle acil servise başvurmaktadır. Tipik olarak bu hastaların yaklaşık yarısı ileri tetkik için yatırılırken, sadece %20’sinden azına AKS tanısı konulmaktadır.

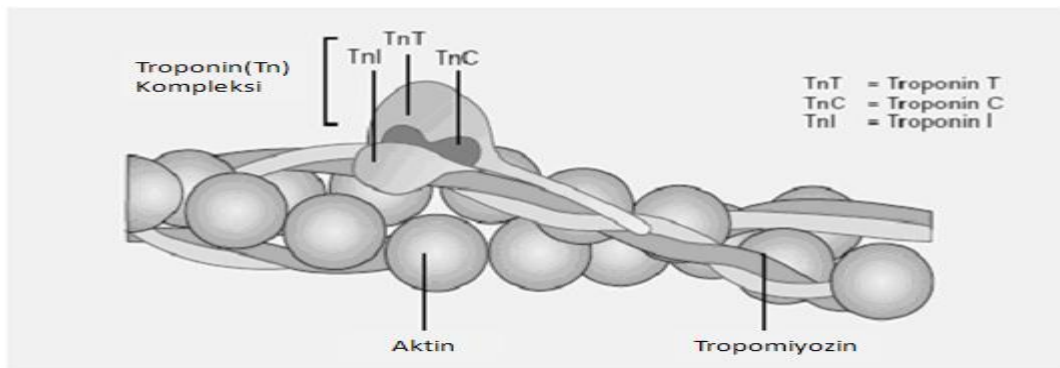
Akut göğüs ağrısı olan hastalarda tanı ve medikal karar, iki önemli noktaya dayanır: Elektrokardiyografi ve biyokimyasal testler. AKS deyimini kararsız angina pectoris, ST yükselmesiz miyokard infarktüsü ve ST yükselmeli miyokard infarktüsünü içerir. Her üç klinik durumda da altta yatan ana fizyopatolojik mekanizma aterosklerotik plak rüptürü veya erozyonu sonucu üzerine oturan trombüstür. Plak rüptürü sonrası meydana gelecek klinik tablo plak rüptürünün büyüklüğü ve derinliği, üzerine oturan trombüsün büyüklüğü, distal miyokardın oksijen ihtiyacı ve distal miyokarda olan kollateral kan akımı tarafından belirlenir. Plak rüptürünün küçük olduğu veya sadece yüzeyde endotel erozyonu şeklinde olduğu durumlarda ağırlıklı trombosit agregasyonu ile o bölge onarılır, fibrin oturması olmaz veya çok az derecededir. Plak üzerine oturan trombüs trombositten zengin beyaz trombüstür. Plak volümü üzerine oturan trombüse bağlı artmıştır ancak damar tam tıkanmamıştır, hastalarda uzamış göğüs ağrısı ve iskemik EKG değişiklikleri olabilir. Damar tam tıkanmadığı için distal miyokarda kan sunumu devam eder, miyokard nekrozu yoktur, kanda miyokard nekrozunu gösteren enzimler yükselmez, tablo “kararsız angina pectoristir. Aynı fizyopatolojik temelde eklenen geçici vazospazm veya trombüsten kopan parçacıkların distal damarlardaki embolisine bağlı miyokard nekrozu meydana gelebilir, buna bağlı kanda miyokard nekroz belirteçleri yükselir, EKG’de ST segment yükselmesi yoktur, bu “ST yükselmesiz miyokard infaktüsü” dür. Epikardiyal koroner damarlarda tam tıkanıklık meydana gelmesi durumunda uzamış göğüs ağrısı, EKG’de persistan ST segment yükselmesi veya yeni başlayan sol dal bloğu ile birlikte distal miyokardda süratle nekroz gelişir ve

miyokard nekroz belirteçleri kanda yükselir, bu durumda tablo akut koroner sendromlar yelpazesinin diğer ucundaki STEMI'dir.

2.3.4.1 Biyokimyasal Belirteçler

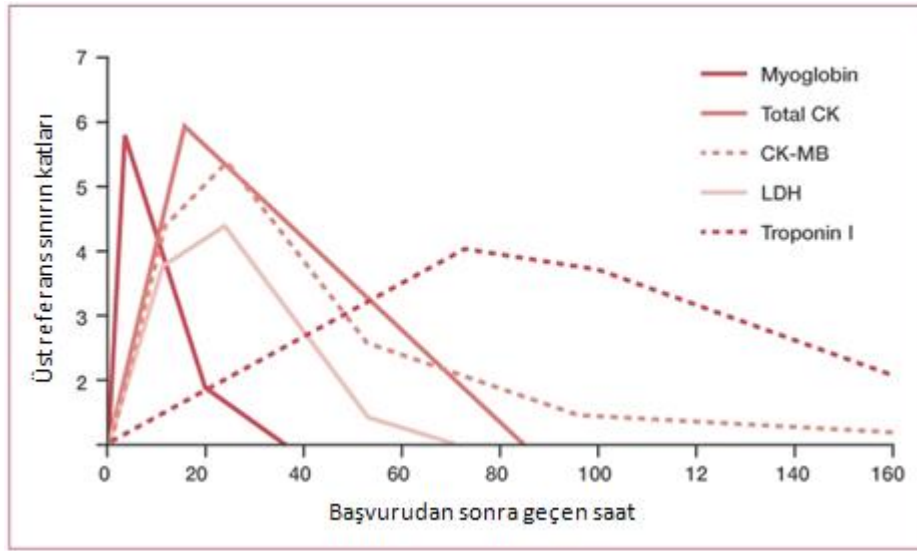
Kararsız anginalı hastalarda histopatolojik çalışmalar, sorumlu arterin distalindeki miyokardda fokal hücre nekrozları olduğunu göstermiştir. Bunlar, tekrarlayan trombüs embolizasyonuna bağlanmıştır.^{179,180} Fokal hücre nekrozları veya diğer adıyla minör miyokard hasarları rutin kreatin kinaz (CK) ve CK-MB ölçümleri ile nadiren tespit edilebilir. CK-MB'nin sayısal olarak belirlenmesi için enzim aktivite ölçümlerinden daha üstün olan immünolojik saptamaya dayanan gelişmiş test sistemleri bile, minör miyokard hasarının tespit edilmesinde duyarlılığı yeterince arttırmamıştır. Miyogloblin, AMI'de CK-MB'ye göre daha erken yükselen bir belirteçtir, fakat duyarlılık açısından benzer sınırlamalar vardır.

CK'nın elektroforezde üç komponenti bulunur. Bunlar MM iskelet kası ve az miktarda kalp kasına, BB beyine ve böbreklere, MB kalp kasına aittir. MB az miktarda dil, ince bağırsak, uterus, prostat ve diyafragmada da bulunabilir. Belirtilerin başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar, 24 saat içinde zirve yapar, 3 gün içinde normale döner. Miyokardit, kas travmaları ve miyopatilerde de yüksek bulunabilir. Troponin ölçümlerinin ortaya çıkışı ile, minör miyokard hasarının tespit edilmesinde, CK-MB'nin ve miyogloblin ölçümlerinin bu biyokimyasal sınırlamalarının üstesinden gelinmiştir. 1990'ların başında, troponin T ve troponin I'nın kardiyak izoformları klinik uygulamada ilk defa kullanılmıştır. Troponin kompleksi, üç farklı yapısal proteinden (troponin I, C ve T) oluşur ve miyosin ve aktinin kalsiyuma bağımlı etkileşimini düzenleyen, iskelet ve kalp kasındaki kontraktıl aygıtın ince filamentleri üstünde bulunur (Şekil 9).



Şekil 9: Troponin kompleksi

Troponin T ve troponin I'nın kardiyak izoformları sadece kardiyak miyositlerinde eksprese olur. Bu yüzden, kardiyak troponin T ve I'nın belirlenmesi miyokard hasarına spesifik olup bu belirteçlere yeni altın standart rolünü kazandırır. Troponinler ağrının başlangıcından itibaren 3. saatte yükselmeye başlar, 12 – 24 saatte zirve düzeyine ulaşır ve 10 – 14 gün yüksek seyrederek (Şekil 10). MI ve ölüm bakımından kısa dönem (< 30 gün) sonlanım için tahmin etkeni olarak troponinler en iyi biyobelirteçlerdir. Pek çok çalışma troponin seviyelerinin girişimsel ve antitrombotik (düşük moleküler ağırlıklı heparin ve GPIIb/IIIa inhibitörleri gibi) tedavi stratejilerini belirlemede kullanılabileceğini göstermiştir.



Şekil 10 : AKS tanılı tipik bir hastada biyolojik belirteç düzeyleri.

2.3.4.2 Risk Derecelendirmesinde Troponinler

Birçok klinik çalışmada, troponin T ve troponin I'nın hastanede yatışın akut fazında ve uzun süreli izlem döneminde artan risk ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. FRISC (Koroner arter hastalığında Instabilite sırasında Fragmin) çalışmasının bir alt çalışmasında prognostik değerini 5 aylık süreç boyunca troponin T'nin mutlak konsantrasyonları ile korele olduğunu göstermiştir.¹⁸¹ İlk 24 saat zarfında pik değer, en bağımsız prognostik bilgiyi sağlamıştır ve düşük riskli grubun belirlenmesinde CK-MB'den daha üstün olduğu görülmüştür. Beş aylık izlem sürecinde, troponin testi ile taburcu olma öncesi egzersiz testi normal olduğunda miyokard enfarktüsü sadece % 1 oranında meydana gelirken testlerin her ikisi de normal olmadığında olay oranı % 50 idi. Kardiyak troponin I yüksekliğinin, troponin T yükselmesi ile benzer prognostik etki taşıdığı kanıtlanmıştır. Kararsız anginalı ve Q dalgasız miyokard

enfarktüsli 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 %7,5'a ulaşmıştır.¹⁸²

2.3.4.3 İnflamasyon Belirteçleri

Geçmiş yıllarda araştırılan çok sayıda inflamatuvar belirteçten en çok inceleneni CRP'dir. Kararsız koroner sendromlu hastalarda yüksek CRP düzeylerinin tam kaynağı hala bilinmemektedir. Miyokard hasarının da büyük bir inflamatuvar uyarı olduğu göz önüne alınırsa CRP yükselmesinin sadece troponin düzeyleri yüksek olan hastalarda görüldüğünü belirtmek gerekir. Troponin negatif AKS'li hastalarda bile yüksek CRP düzeylerinin gelecekteki riski öngördüğüne ilişkin sağlam kanıtlar vardır. CAPTURE çalışmasında, ilk 72 saatlik dönem için sadece troponin T öngördürücüydü, fakat CRP ve troponin T 6 aylık riskin bağımsız öngördürücüleri idi.¹⁸³ Çalışmaların hepsinde CRP'nin öngörü değeri troponinden bağımsız ve troponine ilave idi.

Tip 2 salgısal fosfolipaz A₂ de aterosklerotik arteryel duvarda biriken monositler üzerinde birkaç etkisi olan ve aterosklerotik plaklarda inflamasyon ile lipid birikimi arasında bir bağ kuran akut faz reaktanıdır. Endotel disfonksiyonunun yanısıra plak inflamasyon belirteci olarak da CRP ile benzer özellikler gösterir.

Çözünülebilir CD40 ligandın, AKS'li hastalarda trombotik inflamatuvar aktivasyonun güçlü bir biyokimyasal belirteci olduğu gösterilmiştir. Bu durum, AKS'de inflamasyon ile trombotik aktivasyon arasındaki yakın ilişkiyi destekler. Bundan başka, çalışmalar bu belirtecin klasik nekroz belirteçleri ile birleştirilmesinin takip eden kardiyovasküler olaylar bakımından yüksek risk taşıyan hastaları belirlememize yardımcı olabileceğini göstermiştir.

2.3.5. Akut Koroner Sendromlarda Risk Puanları

Hasta başında koroner arter hastalığının temelini oluşturan risklerin ve tromboz risklerinin birleştirilmesi, potansiyel olarak zordur. Bu nedenle, AKS'li hastaların özelliklerine göre ayrılmasını ve tedavisini kolaylaştırmak için basitleştirilmiş ve yaygın olarak kullanılabilir risk derecelendirme araçlarına ihtiyaç vardır.

TIMI (Trombolysis İn Myocardial İnfarction) risk skoru: Klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, STEMI popülasyonlarında TIMI risk skoru çıkarılmış ve test edilmiştir.

Bu skor yaş, diyabet, hipertansiyon veya anjina öyküsüne ve kan basıncı, kalp hızı, Killip sınıfı ve kiloyu içeren muayene özelliklerine dayanarak puan verir. Aynı zamanda EKG’de ST yükselmesini veya sol dal bloğunu ve reperfüzyona kadar geçen > 4 saatlik süreyi de kapsar. Veriler NRMI kayıtlarına uygulandığında, kayıtlı hastaların ölüm riskinin toplam çalışma popülasyonundan daha yüksek olduğu görülmüş ve risk skoru büyük prognostik kapasite göstermiştir. Reperfüzyon tedavisi uygulanmayan hastalarda, risk skoru ölüm oranlarını düşük tahmin etmiş ve daha düşük ayırım kapasitesi önermiştir.(c indeksi 0,65). Yine de, bu puan hastaların yüksek risk , orta risk veya düşük risk kategorilerine ayrılması için basit ve pratik bir yatak başı aracıdır. NSTEMI’de TIMI risk skorunun ölümü öngördürme doğruluğu daha azdı (c indeksi 0,61).

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk skoru : AKS’nin tüm spektrumunun seçilmemiş kayıtlı büyük popülasyonuna dayanarak, hastane içi ölüm ve taburcu olduktan sonra ölüm veya taburcu olduktan 6 ay sonra miyokard enfarktüsü için bağımsız öngörü gücüne sahip sekiz değişken elde edildi. Veriler ileriye dönük ve bir dış veri seti karşısında (GUSTOII B) test edildi. Sekiz değişken, bütün çoklu değişken modelin öngörü kapasitesinin % 90’ından fazlasını içerir ve hastane içi ölümün C istatistiği 0,84 ve taburcu olduktan sonra ölümün veya miyokard infarktüsünün C istatistiği 0,71 idi. Bu skor, skor kartına dayanarak veya avuç içi cihazlarda ya da kişisel bilgisayarlarda çalışan yazılımları kullanarak, hastane içi ölümün ya da MI’ın sayısal riskini elde etmek için kullanılabilir.¹⁸⁴ Dolayısıyla, bireysel risk faktörlerinin payını ayrı ayrı her hasta için yatak başında ölçmek zor olmasına rağmen, yeni çıkan risk skor araçları ölüm ve MI riskini ölçmek için basit metotlar sunar ve böylece hastane içi ve hasta taburcu olduktan sonra uygulanan tedaviyi yönlendirir.

3 . AMAC

AKS'de risk sınıflaması için kullanılan risk skora yöntemlerinin yeterli doğrulukta olduğu ve klinik değerlendirmeden daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Ancak bu risk skora yöntemleri komplike ve yüksek oranda değişiklik gösteren parametreler içermektedir. Bu açıdan bakıldığında bu hastaların risk sınıflaması açık noktalar içermektedir ve gösterilmiş bu yüksek risk özellikleri yeni ve daha pratik parametreler ile geliştirilmeye ihtiyaç göstermektedir. Başvuru sırasındaki ayrımsal WBC sayımından değerlendirilen nötrofil / lenfosit oranı (NLR) günlük klinik karar vermede yardımcı bir parametre olabilir.

Bu çalışmada ana bilim dalımızda tedavi görmüş AKS tanılı hastalarda başvuru sırasında değerlendirilen tam kan sayımında ölçülen nötrofil / lenfosit oranının (NLR) kötü kardiyovasküler sonuçlar ve mortaliteyi öngördürücü değeri değerlendirildi. Bu değerlendirilme yapılırken hastaların klinik öykü ve demografik verileri ile NLR arasında ilişkinin, NLR grupları ve hastaneye başvuru bulguları ile ilişkinin, inflamatuvar bir parametre olan CRP ilişkisinin, hastalıklı damar yaygınlığının, miyokard hasarı yaygınlığının ve dolayısıyla yüksek riskli hastalığın daha önceden kanıtlanmış belirteçleri olan troponin ve CKMB ile NLR grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ayrıca AKS'de günlük klinik pratikte risk sınıflaması amaçlı kullanılan risk skorları ile NLR grupları arasındaki ilişkinin de değerlendirilmesi amaçlandı.

Böylelikle ülkemizde ve kliniğimizde AKS tanılı hastalarda ilk defa yapılan bu retrospektif çalışma ile sıklığı giderek artan ve halen dünyada ve ülkemizde ölüm sebepleri arasında en başta yer alan AKS'de ucuz ve pratik bir risk belirtecinin dünya literatürü ile birlikte günlük pratiğimize kazandırılması amaçlandı.

4. GEREK ve YÖNTEMLER

4.1. Hasta Seçimi : Haziran – Kasım 2009 tarihleri arasında DEÜTF Kardiyoloji AD'da akut koroner sendrom tanısı (anastabil anjina pektoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS / ST-segment yükselmeli AKS) ile tedavi görmüş hastalar çalışmaya dahil edildi. > 85 yaş üzeri, klinik aktif enfeksiyonu olan, klinik aktif malignensi tanısı olan, hematolojik proliferatif hastalık tanısı olan, aktif ya da kronik otoimmün hastalık tanısı olan, steroid ya da kemoterapi alıyor olan, başvurudan önceki 30 gün içerisinde travma ya da cerrahi öyküsü olan, başvurudan önceki 30 gün içerisinde hemodinamik instabilite yaratan aritmi, kalp yetmezliği, AMI nedeniyle yatış ve perkütan girişim öyküsü olan ve akut metabolik asidoz tablosu olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi planlandı. Araştırma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izin alındı.

4.2. Değerlendirilen Parametreler : Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı için risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, sigara öyküsü, aile öyküsü), KKY, KBY öyküsü ve koroner arter hastalığı öyküsü (MI, PKG, KABG) kaydedildi. Hipertansiyon, daha önce tanı konularak herhangi bir antihipertansif tedavi alıyor olmak olarak tanımlandı. Diyabet, oral antidiyabetik ya da insülin tedavisi alıyor olmak ya da takipte bakılan açlık kan şekerinin değerine göre ADA kriterlerini karşılıyor olmak olarak tanımlandı. Dislipidemi başvuru sırasında herhangi bir lipid düşürücü tedavi alıyor olmak olarak tanımlandı. KAH için aile öyküsünün olması ise birinci derece erkek akrabalarda <55 yaş, birinci derece kadın akrabalarda ise <65 yaş KAH tanısı olması (angina pektoris, MI, ani kardiyak ölüm) olarak tanımlandı. KBY ise kronik HD programında olmak ya da düşük klirens nedeniyle antiasidoz, potasyum metabolizmasını düzenleyici ilaç alıyor olmak olarak tanımlandı. Hastaların AKS tipi (UAP/NSTEMI, STEMI), başvuru sırasındaki kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, EKG'deki ST segment değişikliği varlığı, Killip 3 ya da 4 ya da kardiyak arrest tablosu ile başvuru olup olmadığı, sol ventrikül EF, UAP/NSTEMI tanılı hastalar için TIMI ve başvuru sırasındaki ve taburculuktaki GRACE skorları, STEMI tanılı hastalar için TIMI risk skorları kaydedildi. AKS, miyokardiyal iskemi ile ilişkili olduğu düşünülen göğüs ağrısı olmasıyla birlikte elektrokardiyografik değişiklik ve/veya kardiyak belirteç yüksekliği olması olarak tanımlandı. STEMI de ACC/ESC kriterlerine uygun olarak iki komşu derivasyonda ≥ 1 mm ST segment elevasyonu olması ve troponin değerinde yükseklik saptanması olarak tanımlandı. Başvuru sırasındaki (DEÜTF Hastanesi Acil servisi'ne başvuru sırasında kabul edilir edilmez değerlendirilmek üzere alınan ilk venöz kan

örneği değerlendirildi) serum kreatinin, CRP, beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil , lenfosit, monosit kantitatif sayıları ve yüzdeleri, kardiyak belirteçler (troponin / CKMB) (her iki parametre için de takipte görülen en yüksek değer kaydedildi) birer laboratuvar bulguları olarak kaydedildi. Ayrımsal beyaz küre sayıları otomatik Coulter sayacı tekniği (Coulter LH 780 Hematology Analyzer, Beckman Coulter Corp., Hialeah, Florida) ile elde edildi. NLR ile hastalıklı damar arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek amaçlı hastalıklı damar (> % 50 darlık oluşturan lezyon) ve sol ana koroner lezyonu (plak da dahil) kaydedildi. Hastane içi medikal tedavi (aspirin, klopidogrel, ACEi/ARB, betabloker, statin tedavisi) ve revaskülarizasyon (PKG , KABG) her hasta için kaydedildi.

Son olarak hastane içi mortalite ve taburculuk sonrası 6 aylık ve tüm takip sürecini kapsayan mortalite ve kardiyak nedenli hastaneye yatış (kalp yetmezliği ve/veya anjina pectoris ve/veya ölümcül olmayan MI) NLR grupları arasında karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi.

4.3. Yöntem: Değerlendirmeye alınacak veriler DEÜTF Kardiyoloji AD. kateter raporu arşivinden, hasta dosyalarından ve hastane bilgisayar kayıt sisteminden elde edildi. Takip parametreleri için ayrıca hastalar telefon ile aranarak bilgi alındı. Tüm veriler olgu kayıt formu çerçevesinde düzenlendi. Daha önce yapılan çalışmalar^{186,189} ile karşılaştırılabilirliğini arttırmak amacı ve daha önce yapılan çalışmalarda^{190,191} mortalite dağılımının NLR > 4,7 ve <4,7 olguları arasında farklılık göstermiş olduğunun saptanmış olması nedeniyle hastalar NLR'ye göre düşük (<3.0), orta (3.0-4,7) ve yüksek (>4,7) olmak üzere 3 grup altında değerlendirildi.

4.4. İstatistiksel analiz: Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik programına kaydedildi. Parametrik veriler ortalama \pm standart deviasyon, non parametrik veriler ise yüzde olarak ifade edildi. Oransal parametrik verilerin karşılaştırılması için Ki-kare testi, parametrik veriler ile non paramterik verilerin karşılaştırılması için T-testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde p <0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmamıza 1 Haziran 2009 - 30 Kasım 2009 tarihleri arasında DEÜTF Kardiyoloji AD'da yatarak tedavi görmüş 209 akut koroner sendrom tanılı hasta (anstabil anjina pektoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS / ST-segment yükselmeli AKS) alındı. Hasta tarama aşamasında AKS öntanısı ya da tanısıyla kardiyoloji yoğun bakım ya da kardiyoloji servis'te izlenen toplam 20 hasta dışlanma kriterlerine sahip olduğundan dolayı çalışmaya dahil edilmedi. 6 hasta 86 yaş ve üzeri olması, 3 hasta aktif alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alması, 1 hasta major cerrahi sonrasında AKS tanısı alması, 2 hasta AKS tanısı almadan hemen önce travma öyküsünün olması, 1 hasta derin anemiye bağlı sekonder kardiyak belirteç yükselmesi düşünülmesi (bu hastanın KAG'sinde normal koronerler saptanmış), 7 hasta ise hastaneye AKS tanısı ile kabulden 1 ay içerisinde dış merkezlerde AKS tanısıyla izlenmiş olmalarından dolayı çalışma dışı bırakıldı. 11 antabil anjina pektoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS ve 10 ST-segment yükselmeli AKS tanılı toplam 21 hastaya telefon yolu ile ulaşılamadı. Geri kalan 182 hastaya telefon yoluyla ulaşıldı (hastane içi mortalite gerçekleşen 6 hasta dışında). Telefon yoluyla ulaşılamayan hastaların hastanemiz bilgi kayıt sistemindeki kliniğimize olan yatışları olanlar (kalp yetmezliği ve/veya anjina pektoris, ve/veya ölümcül olmayan MI) da analizlere dahil edildi. Hastaneye ilk başvuru sırasındaki vital bulgular için hasta dosyaları tarama aşamasında toplam 5 hastanın hastane dosyasına ulaşılamadığı için başvuru kalp hızı, SKB, DKB ve bunlar ile bağlantılı olarak GRACE ve TIMI risk skorları hesaplanamadığı için bu analizlere dahil edilmedi. Ortalama takip süresi $25,2 \pm 5,9$ aydı (ortanca 26 ay) . Hastaların demografik ve klinik bilgileri tablo 3'te belirtilmiştir.

Hasta Özellikleri		Sayı (%)
Cinsiyet	Erkek	152 (72,7)
	Kadın	57 (27,3)
Yaş (ortalama)	63,03 ± 10,7	
Risk faktörleri	Hipertansiyon	131 (62,7)
	Diyabet	68 (32,5)
	Dislipidemi	83 (39,7)
	Sigara	127 (60,8)
	Aile öyküsü	64 (30,6)
KAH , KKY, KBY öyküsü	MI öyküsü	38 (18,2)
	PKG öyküsü	40 (19,1)
	KABG öyküsü	31 (14,8)
	KKY öyküsü	10 (4,8)
	KBY öyküsü	7 (3,3)
Tanı	UAP/NSTEMI	109 (52,2)
	STEMI	100 (47,8)

Tablo 3 : Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hastaların başvuru sırasında ölçülen beyaz küre sayıları ve ayrıntısı tablo 4'te verilmiştir. Hastaların ortalama beyaz küre sayısı (WBC) $10,6 \pm 3,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak hesaplanmıştır.

	Sayı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	%
Nötrofil	8,5 \pm 8,7	69,9 \pm 14,9
Lenfosit	2,1 \pm 1,1	21,3 \pm 11,2
Monosit	0,6 \pm 0,3	6,0 \pm 2,4

Tablo 4: Hastaların ortalama nötrofil, lenfosit ve monosit sayı ve yüzdeleri.

Hastalara hastane yatışları içerisinde verilen medikal tedavi ile ilgili tablo ve revaskülarizasyon seçenekleri ile ilgili tablo aşağıda verilmiştir.

	Sayı (%)
Asetilsalisilik Asit	202 (96,7)
Klopidogrel	193 (92,3)
ACEi/ARB	187 (89,5)
Betabloker	188(90,0)
Statin	203 (97,1)

Tablo 5: Medikal tedavi ile ilgili tablo

Revaskülarizasyon	Sayı (%)
Revaskülarizasyon yok (Medikal)	57 (27,3)
Perkütan girişim (PKG)	127 (60,8)
KABG	25 (12,0)

Tablo 6: Çalışma hastalarındaki revaskülarizasyon durumu

<i>Değişkenler</i>	NLR <3 (n: 86)	3.0≤NLR≤4.7 (n: 40)	4.7<NLR (n: 83)	<i>Eğilim için P değeri</i>
Yaş	62,32 ± 1,321	64,33 ± 2,808	66,86 ± 1,83	,112
Cinsiyet (erkek)	62(% 72,1)	31(% 77,5)	59(% 71,1)	,003*
DM	24(% 27,9)	15(% 37,5)	29(% 34,9)	,109
Sigara	50(% 58,1)	27(% 67,5)	50(% 60,2)	,016*
HT	57(% 66,3)	22(% 55)	52(% 62,7)	,0003*
Dislipidemi	38(% 44,2)	15(% 37,5)	30(% 36,1)	,007*
Aile öyküsü	25(% 29,0)	10(% 25,0)	19 (% 22,0)	,709
KKY öyküsü	3(% 3,5)	3(% 7,5)	4(% 4,8)	,905
MI öyküsü	18(% 20,9)	8(% 20)	12(% 14,5)	,135
PKG öyküsü	23(% 26,7)	4(% 10)	13(% 15,7)	,001*
KABG öyküsü	16(% 18,6)	8(% 20)	7(% 8,4)	,095
KBY öyküsü	2(% 2,3)	2(% 5)	3(% 3,6)	,867

Tablo 7: Demografik ve klinik öykü parametreleri ile NLR grupları arasındaki ilişki

Demografik ve klinik öykü parametreleri ile NLR grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, erkek cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, hipertansiyon, dislipidemi ve daha önce perkütan girişim öyküsü olması NLR grupları içerisinde anlamlı farklılık göstermektedir. Yaş, diyabet ve diğer klinik öykü parametreleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir.

<i>Değişkenler</i>	NLR <3 (n: 86)	3.0≤NLR≤4.7 (n: 40)	4.7<NLR (n: 83)	<i>Eğilim için P değeri</i>
Kalp hızı (atım/dk)	79,48 ± 1,952	79,06 ± 2,998	86,46 ± 4,322	,067
Sistolik kan basıncı (SKB) (mmHg)	151,55 ± 3,61	137,22 ± 7,866	142,25 ± 6,239	,005*
Diyastolik kan basıncı (DKB) (mmHg)	92,32 ± 2,113	86,61 ± 6,213	84,18 ± 3,183	,005*
ST- segment değişikliği *	41 (% 67,2)	15 (% 75)	23 (% 82,1)	,001*
Killip 3 ya da 4	0 (% 0)	0 (% 0)	1 (% 1,2)	Hesap edilemez.
Kardiyak arrest	1 (% 1,2)	0 (% 0)	4 (% 4,8)	,18
LVEF (%)	53,58 ± 1,34	49,44 ± 3,128	50,18 ± 2,189	,005*

Tablo 8: Başvuru bulguları ve Sol ventrikül EF ile NLR grupları arasındaki ilişki
(*ST – segment değişikliği UAP/NSTEMI grubunda değerlendirilmiştir.)

Başvuru bulguları ile NLR grupları karşılaştırıldığında, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, başvuru sırasında çekilen EKG’de ST-segment değişikliği olması (sadece anstabil anjina pektoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS grubunda değerlendirildi) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklılık göstermektedir. Ayrıca hastaların hastane yatış sürecinde değerlendirilen sol ventrikül EF ölçümleri de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklılık göstermektedir. Kardiyak arrest durumunda acil servise başvuru, başvuru sırasında Killip 3 ya da 4 (istatistiksel olarak hesap edilemez), başvuru sırasındaki kalp hızı gruplar arasında farklılık göstermemektedir. İleri istatistiksel inceleme yapıldığında düşük NLR grubundaki hastaların sistolik kan basınçları istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde orta ve yüksek NLR grubundaki hastaların sistolik kan basınçlarından daha yüksektir. Bir başka deyişle orta ve yüksek NLR grubundaki hastaların sistolik kan basınçları düşük NLR grubundaki hastalara göre daha düşüktür. SKB parametresinde orta ve yüksek NLR gruplarındaki hastalarda anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Diyastolik kan basıncı

için ileri istatistiksel inceleme yapıldığında her üç grubun bir biri ile karşılaştırılmasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. NLR arttıkça başvuru sırasında ölçülen DKB da düşmektedir. LVEF için ileri analiz yapıldığında NLR yüksek ve orta gruptaki hastaların LVEF değerleri NLR düşük olan gruptaki hastaların LVEF değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük ölçülmüştür. LVEF için orta ve yüksek NLR grupları arasında anlamlı istatistiksel fark yoktur.

Spearman sıralama korelasyon analizi yapıldığında NLR ile SKB ($p=0,003$ $r=-0,206$) DKB ($p=0,001$ $r=-0,224$), LVEF ($p=0,001$ $r=-0,222$) arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görülmüştür.

<i>Değişkenler</i>	NLR <3 (n: 86)	3.0≤NLR≤4.7 (n: 40)	4.7<NLR (n: 83)	<i>Eğilim için P değeri</i>
Kreatinin (mg/dl)	1,175 ± ,16	,927 ± ,037	1,113 ± ,08	,575
CRP (mg/dl)	7,013 ± 1,262	13,245 ± 4,438	16,775 ± 3,341	,008*
Troponin I (ng/ml)	12,176 ± 2,059	22,771 ± 3,314	36,69 ± 2,307	<0,0001*
CKMB (ng/ml)	44,773 ± 9,88	101,514 ± 19,463	171,316 ± 17,082	<0,0001*

Tablo 9: Laboratuvar değerleri ile NLR grupları arasındaki ilişki

Laboratuvar değerleri ile NLR grupları karşılaştırıldığında ise CRP, troponin I ve CKMB değerleri NLR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. İleri istatistiksel inceleme yapıldığında yüksek NLR grubunda yer alan hastaların CRP değerleri, düşük NLR grubundaki hastalara göre anlamlı olarak yüksektir. Ancak yüksek ile orta ve orta ile düşük NLR gruplarındaki hastaların ortalama CRP değerleri birbirinden farklı da olsa bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Troponin I değerleri için ileri istatistiksel analiz yapıldığında yüksek NLR grubunda yer alan hastaların ortalama troponin I değerleri hem orta hem de düşük NLR grubunda yer alan hastaların ortalama troponin I değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksektir. Ayrıca orta NLR grubunda yer alan hastaların ortalama

troponin I değerleri de düşük NLR grubunda yer alan hastaların ortalama troponin I değerlerinden anlamlı olarak daha yüksektir. CKMB için ileri istatikselsel inceleme yapıldığında troponin I için yapılan inceleme ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yüksek NLR grubunda yer alan hastaların ortalama CKMB değerleri hem orta hem de düşük NLR grubunda yer alan hastaların ortalama CKMB değerlerinden anlamlı bir şekilde yüksektir. Ayrıca orta NLR grubunda yer alan hastaların ortalama CKMB değerleri de düşük grupta yer alan hastaların ortalama değerlerinden istatikselsel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksektir.

Spearman sıralama korelasyon analizi yapıldığında NLR ile CRP ($p=0,001$ $r=0,238$) troponin I ($p=0,000$ $r=0,499$), CKMB ($p=0,000$ $r=0,550$) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu grlmştir.

<i>Değişkenler</i>	NLR <3	3.0≤NLR≤4.7	4.7<NLR	<i>Eğilim için P değeri</i>
GRACE (başvuru)	157,78 ± 6,775	192,39 ± 17,126	227,21 ± 9,682	,000002*
GRACE (taburculuk)	106,43 ± 4,125	132,61 ± 12,592	141,54 ± 8,3	,00035*
UAP/NSTEMI TIMI =0-2	17(% 27,9)	5(% 25)	5(% 17,9)	,005*
UAP/NSTEMI TIMI= 3-4	28(% 45,9)	10(% 50)	13(% 46,4)	,004*
UAP/NSTEMI TIMI ≥ 5	16(% 26,2)	5(% 25)	10(% 35,7)	,053
STEMI TIMI	2,48 ± ,497	3,1 ± ,464	3,873 ± ,333	,012*

Tablo 10 : Risk skorları ve NLR grupları arasındaki ilişki

AKS hastaları için hesaplanan risk skorları ile NLR grupları arasındaki ilişki karşılaştırıldığında hem başvuru sırasında hem de taburculuk sırasında hesaplanan GRACE

skorları, UAP/NSTEMI hasta grubunda TIMI 0-2, TIMI 3-4 puanına sahip hasta sayıları ve STEMI hastaları için hesaplanan ortalama TIMI skorları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir. İleri istatistiksel inceleme yapıldığında, yüksek NLR grubundaki hastaların başvuru sırasında hesaplanan ortalama GRACE skorları, hem orta NLR grubundaki hem de düşük NLR grubundaki hastaların ortalama değerlerinden anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca orta NLR grubundaki hastaların başvuru sırasında hesaplanan ortalama GRACE skorları da düşük NLR grubunda yer alan hastaların ortalama değerlerinden anlamlı olarak daha yüksektir. Taburculuk sırasında hesaplanan ortalama GRACE skorları için ileri istatistiksel inceleme yapıldığında yüksek NLR grubunda yer alan hastaların ortalama değerleri hem orta NLR grubundan hem de düşük NLR grubundaki hastaların ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksektir. Ancak orta ve yüksek NLR grubundaki hastaların taburculuk sırasında hesaplanan GRACE skorları istatistiksel olarak farklılık göstermezler. Dikkati çeken bir nokta da UAP/NSTEMI hasta grubunda TIMI 0-2 olarak hesaplanan hasta sayısının düşük NLR grubunda fazla sayıda olmasıdır. Düşük riskli olarak kabul edilen bu hasta grubunun NLR grupları arasındaki dağılımı da istatistiksel olarak anlamlıdır. STEMI tanılı hastalar için hesaplanan ortalama TIMI skorları da yüksek NLR grubundaki hastalarda orta ve düşük NLR grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak hesaplanmıştır.

Spearman sıralama korelasyon analizi yapıldığında NLR ile başvuru GRACE skoru ($p=0,000$ $r=0,496$) taburculuk GRACE skoru ($p=0,000$ $r=0,368$) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. STEMI TIMI risk skoru ile NLR arasında sınırda anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,054$ $r=0,134$).

<i>Değişkenler</i>	NLR <3 (n: 86)	3.0≤NLR≤4.7 (n: 40)	4.7<NLR (n: 83)	<i>Eğilim için P değeri</i>
HASTA DAMAR 0	9(% 10,5)	3(% 7,5)	3(% 3,6)	,091
HASTA DAMAR 1	29(% 33,7)	16(% 40)	30(% 36,1)	,087
HASTA DAMAR 2	32(% 37,2)	7(% 17,5)	27(% 32,5)	,0004*
HASTA DAMAR 3	16(% 18,6)	14(% 35)	23(% 27,7)	,282
SAK Lezyonu (var)	15(% 17,4)	5(% 12,5)	11(% 13,3)	,086

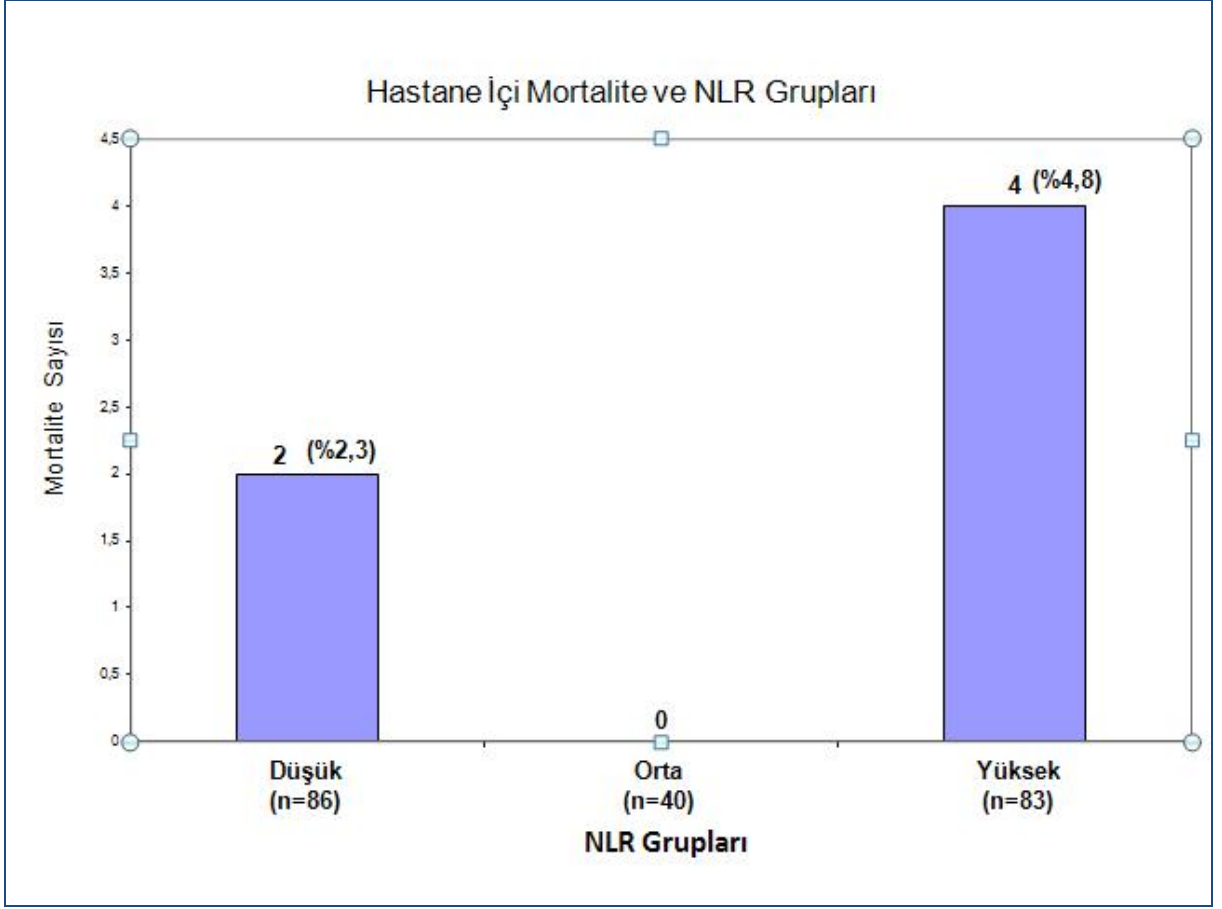
Tablo 11 : Hasta damar (>50 darlık oluşturan lezyon) sayısı ve SAK (sol ana koroner) lezyonu varlığı ile NLR grupları arasındaki ilişki

Hastalıklı damar sayısı ve sol ana koronerde lezyon varlığı ile NLR grupları arasında ilişki değerlendirildiğinde sadece 2 damar hastası olan hastaların dağılımında gruplar arasında bir farklılık olduğu göze çarpmaktadır ancak bunun klinik önemi olmadığı düşünüldüğünden ileri istatistiksel inceleme yapılmamıştır. Sol ana koronerde lezyon varlığı ile NLR grupları arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.

<i>Değişkenler</i>	NLR <3 (n: 86)	3.0≤NLR≤4.7 (n: 40)	4.7<NLR (n: 83)	<i>Eğilim için P değeri</i>
MEDİKAL İZLENEN HASTA	28(% 32,6)	11(% 27,5)	18(% 21,7)	,021*
PKG YAPILAN HASTA	47(% 54,7)	27(% 67,5)	53(% 63,9)	,013*
KABG YAPILAN HASTA	11(% 12,8)	2(% 5)	12(% 14,5)	,026*

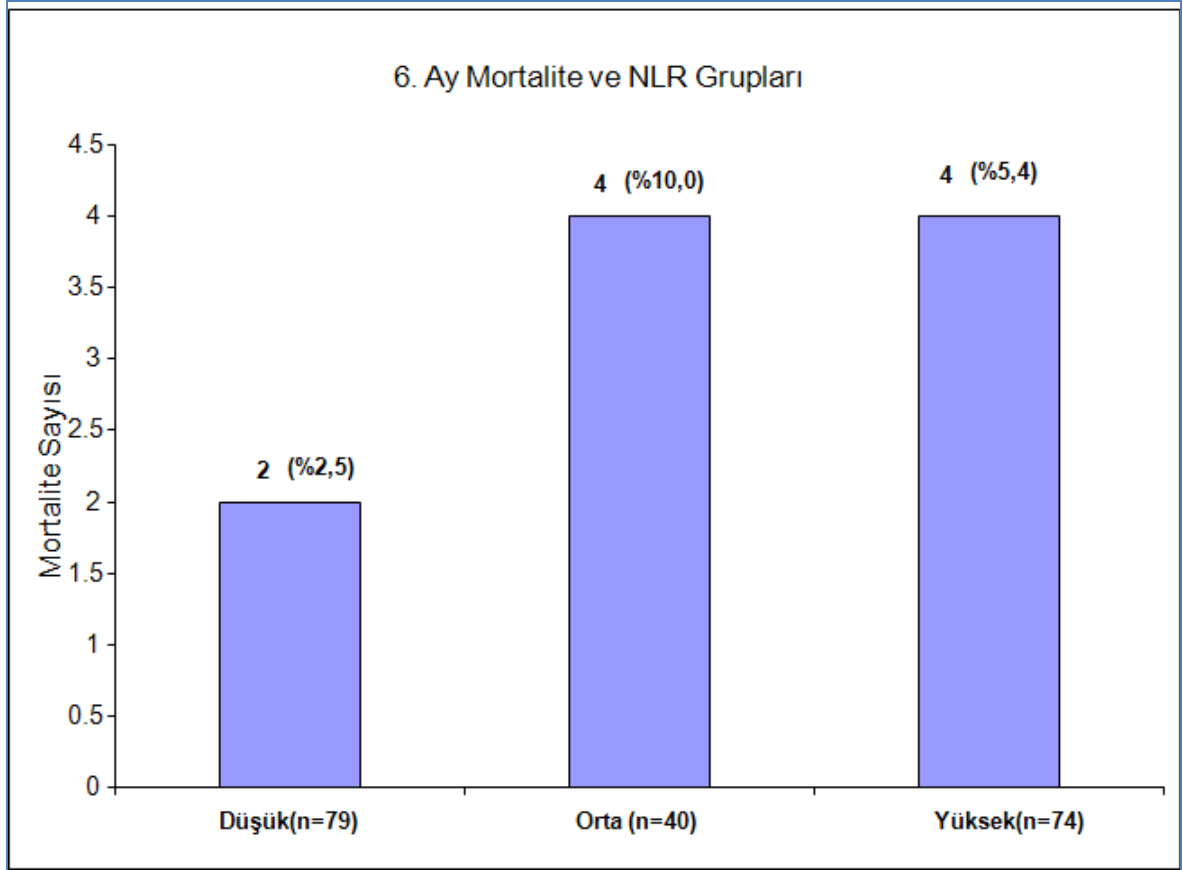
Tablo 12 : Revaskülarizasyon durumu ve NLR grupları arasındaki ilişki

Revaskülarizasyon durumu ve NLR grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde hem medikal izlenen hem PKG yapılan hem de KABG ile revaskülarize edilen hastaların NLR grupları arasındaki dağılımı istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Dikkati çeken önemli noktalar medikal izlenen hastaların düşük NLR grubunda, KABG yapılan hastaların ise oran olarak yüksek NLR grubunda yer almasıdır.



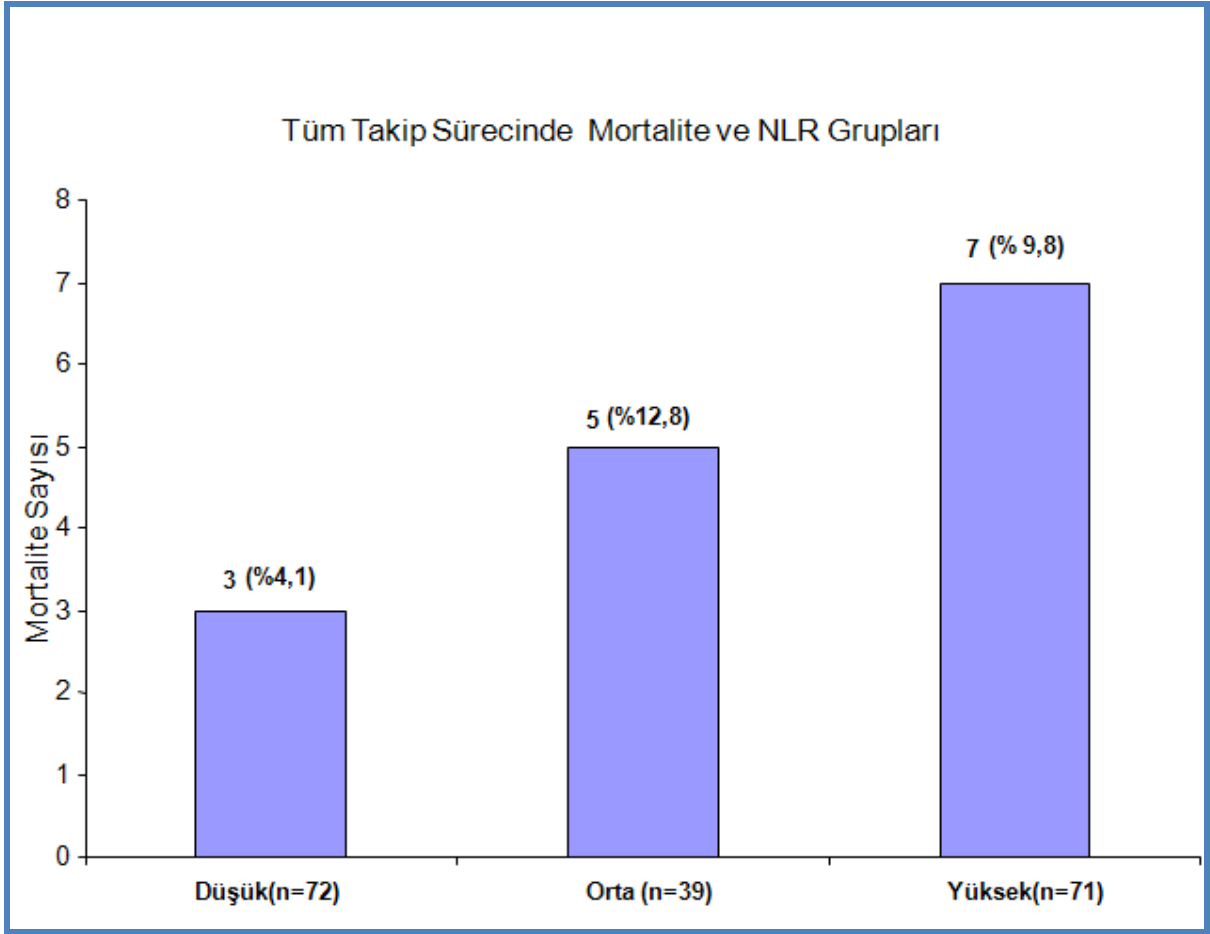
Şekil 11 : Hastane içi mortalite ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik

NLR gruplarına göre hastane içi mortalite değerlendirildiğinde düşük NLR grubunda 2 (% 2,3), yüksek NLR grubunda ise 4 (% 4,8) mortalite gerçekleşmiştir. Orta NLR grubundaki hastalar arasında mortalite gerçekleşmemiştir. İstatiksel anlamlılık analizi yapıldığında düşük ve orta NLR grupları arasında fark saptanmamıştır ($p=0,156$). Düşük ve yüksek NLR grupları arasında da istatistiksel fark yoktur ($p=0,38$). Ancak orta ve yüksek NLR grupları hastane içi mortalite açısından karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmaktadır ($p=0,04$).



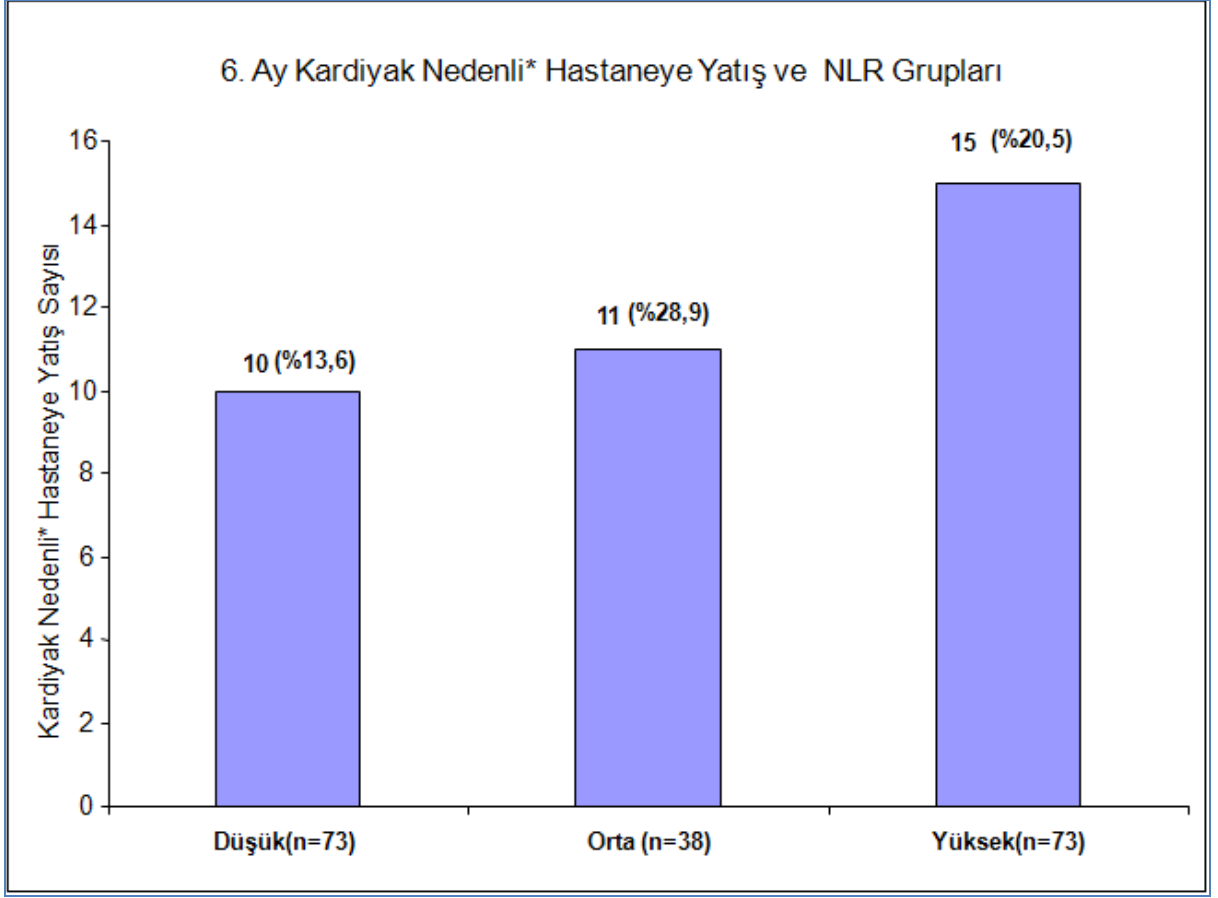
Şekil 12 : 6. ay mortalite ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik

NLR gruplarına göre 6. ay mortalite değerlendirildiğinde düşük NLR grubunda 2 (% 2,5), orta NLR grubunda 4 (% 10,0), yüksek NLR grubunda 4 (% 5,4) mortalite gerçekleşmiştir. İstatistiksel anlamlılık analizi yapıldığında düşük ve orta NLR grupları arasında fark saptanmamıştır ($p=0,139$). Düşük ve yüksek NLR grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,358$). Orta ve yüksek NLR grupları 6. ay mortalite açısından karşılaştırıldığında aralarındaki bu fark da istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamaktadır ($p=0,395$).



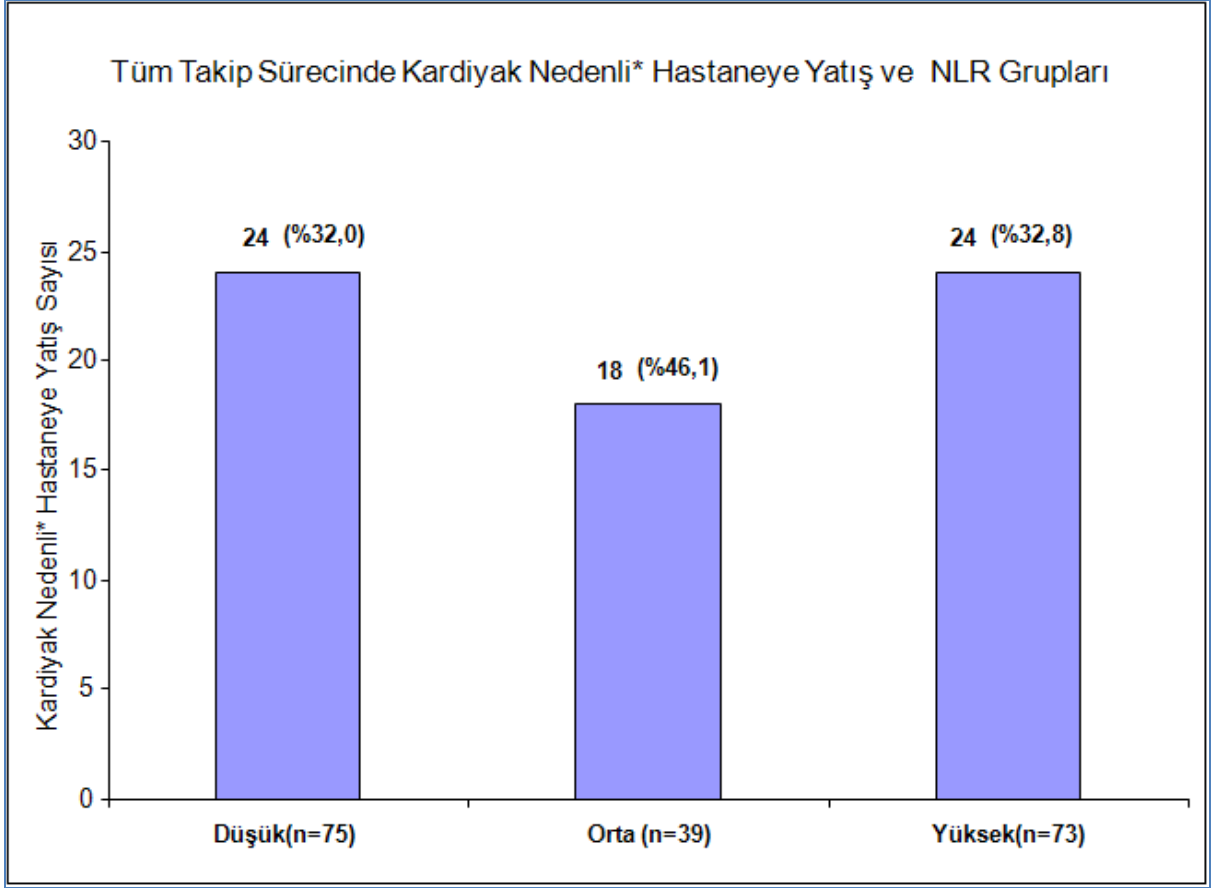
Şekil 13 : Tüm takip sürecinde mortalite ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik

Tüm takip sürecinde mortalite ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik değerlendirildiğinde düşük NLR grubunda 3 (% 4,1), orta NLR grubunda 5 (% 12,8), yüksek NLR grubunda 7 (% 9,8) mortalite gerçekleşmiştir. İstatiksel anlamlılık analizi yapıldığında düşük ve orta NLR grupları arasında fark saptanmamıştır ($p=0,459$). Düşük ve yüksek NLR grupları arasında istatiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,180$). Orta ve yüksek NLR grupları mortalite açısından karşılaştırıldığında aralarındaki bu fark da istatiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamaktadır ($p=0,712$).



Şekil 14 : 6. ay kardiyak nedenli hastaneye yatış ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik (*kalp yetmezliği ve/veya anjina pectoris ve/veya ölümcül olmayan MI)

6. ay kardiyak nedenli hastaneye yatış (kalp yetmezliği ve/veya anjina pectoris ve/veya ölümcül olmayan MI) ve NLR grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 6. ayda düşük NLR grubunda 10 (% 13,6), orta NLR grubunda 11 (% 28,9), yüksek NLR grubunda 15 (% 20,5) olmak üzere toplam 36 olay gerçekleşmiştir. İstatiksel anlamlılık analizi yapıldığında düşük ve orta NLR grupları arasında fark saptanmamıştır ($p=0,07$). Düşük ve yüksek NLR grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,317$). Orta ve yüksek NLR grupları kalp yetmezliği ve/veya anjina pectoris ve/veya ölümcül olmayan MI nedenli hastaneye yatış açısından karşılaştırıldığında aralarındaki bu fark da istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamaktadır ($p=0,337$).



Şekil 15 : Tüm takip sürecinde kardiyak nedenli hastaneye yatış ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik (*kalp yetmezliği ve/veya anjina pektoris ve/veya ölümcül olmayan MI)

Tüm takip sürecinde kardiyak nedenli hastaneye yatış (kalp yetmezliği ve/veya anjina pektoris ve/veya ölümcül olmayan MI) ve NLR grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tüm takip sürecinde düşük NLR grubunda 24 (% 32,0), orta NLR grubunda 18 (% 46,1), yüksek NLR grubunda 24 (% 32,8) olmak üzere toplam 66 olay gerçekleşmiştir. İstatiksel anlamlılık analizi yapıldığında düşük ve orta NLR grupları arasında fark saptanmamıştır ($p=0,142$). Düşük ve yüksek NLR grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,9$). Orta ve yüksek NLR grupları kalp yetmezliği ve/veya anjina pektoris ve/veya ölümcül olmayan MI nedenli hastaneye yatış açısından karşılaştırıldığında aralarındaki bu fark da istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamaktadır ($p=0,171$).

6. TARTISMA

6.1. Demografik ve Klinik Veriler : Çalışma kapsamında incelenen 209 hastanın büyük çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktaydı (% 72,7), ortalama yaş $63,03 \pm 10,7$ idi. Klasik risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde en önemli üç risk faktörü sırasıyla hipertansiyon, sigara ve dislipidemi olarak saptandı (sırasıyla % 62,7 , % 60,8 ve % 39,7). Bu durum literatürde mevcut olan diğer kayıt çalışmaları ile benzerdir¹⁸⁵.

Çalışmamızda demografik ve klinik öykü parametreleri ile NLR grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, erkek cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, hipertansiyon, dislipidemi ve daha önce perkütan girişim öyküsü olma NLR grupları içerisinde anlamlı farklılık göstermektedir. Yaş, diyabet ve diğer klinik öykü parametreleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Amerika Birleşik Devletleri Michigan Üniversitesi'nde 2833 AKS tanılı hastanın (564 ST-segment yükselmeli AKS, 2269 anstabil anjina pektoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS) başvuru sırasında ölçülen NLR değerleri ile hastane içi ve tüm nedenli 6. ay mortalitenin değerlendirildiği bir çalışmada¹⁸⁶ bizim çalışmamızdan farklı olarak yaş NLR için etkili bir parametre olarak saptanmıştır. Görece yaşlı hastaların da NLR oranları yüksek olarak saptanmıştır. Farklı olarak bizim çalışmamızda NLR grupları arasında dağılımı istatistiksel olarak anlamlı olmayan KBY öyküsü, KAH için aile öyküsü, DM, KABG öyküsü NLR grupları arasında istatistiksel olarak farklı olarak dağılmıştır. Bizim çalışmamızdaki hasta sayısına yakın (300 AKS tanılı hasta) AKS tanılı hastanın başvuru sırasında ölçülen NLR değerleri ile hastane içi ve tüm nedenli 30. gün mortalitenin değerlendirildiği bir çalışmada¹⁸⁵ sadece DM NLR için etkili bir parametre olarak saptanmıştır. HT, sigara, yaş, cinsiyet ve yaş gruplar arasında istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır. Çalışmamızdaki veriler ile birlikte ilgili literatür değerlendirildiğinde önemli kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin çoğunun yüksek NLR grubundaki hastalarda yoğunlaştığı söylenebilir.

6.2. Başvuru Bulguları ve Sol ventrikül EF : Çalışmamızda başvuru bulguları ile NLR grupları karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, başvuru sırasında çekilen EKG'de ST-segment değişikliği olmasının (sadece anstabil anjina pektoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS grubunda değerlendirildi.) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklılık gösterdiği saptanmıştır. Klinik ve demografik veriler kısmında belirtilen ve bu alanda en fazla sayıda hasta üzerinde yapılmış olan çalışmada¹⁸⁶ da sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, başvuru sırasında çekilen EKG'de ST-segment değişikliği

olmasının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklılık gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamız ile benzer olarak daha yüksek NLR grubunda yer alan hastaların daha düşük SKB ve diyastolik kan basıncı ile acil servis'e başvurdukları saptanmıştır. Yine bizim çalışmamıza benzer olarak bu çalışmada¹⁸⁶ ve 619 anstabil anjina pektoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS tanılı hastanın değerlendirildiği bir başka önemli çalışmada¹⁸⁷ da başvuru sırasındaki EKG'de ST-segment değişikliği olması daha yüksek NLR gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla oranda saptanmaktadır. Çalışmamızda hastaların hastane yatış sürecinde değerlendirilen sol ventrikül EF ölçümlerinin de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklılık gösterdiği saptanmıştır. LVEF için ileri istatistiksel analiz yapıldığında orta ve yüksek NLR grubundaki hastaların değerlendirilen sol ventrikül EF değerleri anlamlı olacak şekilde düşük NLR grubundaki hastaların ortalama LVEF değerlerinden düşük saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bu anlamlı sonuç literatür ile benzerdir.^{185,186,187} Çalışmamızda başvuru sırasında Killip 3 ya da 4 olarak saptanan sadece 1 hasta olmuştur. Bu hastanın da yüksek NLR grubunda yer alan hastalar içerisinde olduğu görülmüştür. Orta ve düşük NLR grubundaki hastalarda Killip 3 ya da 4 saptanmamıştır bu nedenle istatistiksel analiz yapılamamıştır. Ancak daha önce belirtilen iki çalışmada da^{186,187} daha yüksek NLR grubundaki hastalarda başvuru bulgusu olarak Killip 3 ya da 4 saptanmış olması oranı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda düşük NLR grubunda yer alan 1 hasta , yüksek NLR grubunda yer alan 4 hasta kardiyak arrest tablosunda acil servis'e getirilmiştir. Daha önce de belirtildiği üzere bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tamhane ve arkadaşlarının bildirmiş olduğu çalışmada¹⁸⁶ ise yüksek NLR grubundaki hastalarda (n=948) 45 kardiyak arrest tablosunda başvuru saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p<0,001). Bu iki başvuru bulgusunun çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı saptanamamasının nedeni görece olarak hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Sonuç olarak çalışmamız ile birlikte bu konudaki diğer literatürler ışığında yüksek NLR grubunda yer alan hastaların daha düşük NLR grubunda yer alan hastalara göre daha kötü bulgular ile acil servislere başvurdukları yorumu yapılabilir.

6.3. Laboratuvar Değerleri : Çalışmamızda laboratuvar değerleri ile NLR grupları karşılaştırıldığında ise CRP, troponin I ve CKMB değerlerinin NLR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. İleri istatistiksel inceleme yapıldığında yüksek NLR grubunda yer alan hastaların CRP değerleri, düşük NLR grubundaki hastalara göre anlamlı olarak yüksektir. Ancak yüksek ile orta ve orta ile düşük NLR gruplarındaki

hastaların ortalama CRP değerleri birbirinden farklı da olsa bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Geçmiş yıllarda araştırılan çok sayıda inflamatuvar belirteçten en çok inceleneni CRP'dir. Troponin negatif AKS'li hastalarda bile yüksek CRP düzeylerinin gelecekteki riski öngördüğüne ilişkin sağlam kanıtlar vardır. CAPTURE çalışmasında, ilk 72 saatlik dönem için sadece troponin T ngrdrcyd, fakat CRP ve troponin T 6 aylık riskin bağımsız ngrdrcleriydi.¹⁸³ çalışmaların hepsinde CRP'nin öngörü değeri troponinden bağımsız ve troponine ilave idi. Literatürdeki alışmalar değerlendirildiğinde CRP ve NLR arasındaki ilişkinin daha önce değerlendirilmediği görülecektir. Bu anlamda çalışmamızda elde edilen düşük ve NLR grupları arasındaki CRP değerleri arasındaki anlamlı farklılığın saptanmasının önemli bir bilgi kazandırdığı düşünülmüştür. Ancak daha fazla sayıda hasta ile yapılacak olan daha çok çalışma ile desteklenmesi gerektiği de bir gerçektir. Troponin I değerleri için ileri istatistiksel analiz yapıldığında yüksek NLR grubunda yer alan hastaların ortalama troponin I değerleri hem orta hem de düşük NLR grubunda yer alan hastaların ortalama troponin I değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır. Ayrıca orta NLR grubunda yer alan hastaların ortalama troponin I değerleri de düşük NLR grubunda yer alan hastaların ortalama troponin I değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. CKMB için ileri istatistiksel inceleme yapıldığında troponin I için yapılan inceleme ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tamhane ve arkadaşlarının bildirmiş olduğu alıřmada¹⁸⁶ kardiyak belirteç yüksekliliği olan hasta sayısı daha yüksek NLR grubundaki hastalar arasında anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır. Azab ve arkadaşlarının bildirmiş olduğu alıřmada¹⁸⁷ da troponin değerleri yüksek NLR grubundaki hastalarda anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak miyokard hasarının yaygınlığının ve takipte kardiyovasküler olaylar için daha önce kanıtlanmış göstergeleri olan CKMB ve troponin ile NLR grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin gösterilmesi literatürdeki benzer bulguları olan çalışmalar ile birlikte NLR'nin AKS'de bir risk belirteci olarak kullanılabileceğini destekler niteliktedir.

6.4. Diğer Risk Skorlama Sistemleri ile Karşılaştırma : AKS hastaları için hesaplanan risk skorları ile NLR grupları arasındaki ilişki karşılaştırıldığında hem başvuru sırasında hem de taburculuk sırasında hesaplanan GRACE skorları, UAP/NSTEMI hasta grubunda TIMI 0-2, TIMI 3-4 puanına sahip hasta sayıları ve STEMI hastaları için hesaplanan ortalama TIMI skorları gruplar arasında anlamlı olacak şekilde farklı saptanmıştır. İleri istatistiksel inceleme yapıldığında, yüksek NLR grubundaki hastaların başvuru sırasında hesaplanan ortalama

GRACE skorları hem orta NLR grubundaki hem de düşük NLR grubundaki hastaların ortalama değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek olarak saptamıştır. Ayrıca orta NLR grubundaki hastaların başvuru sırasında hesaplanan ortalama GRACE skorları da düşük NLR grubunda yer alan hastaların ortalama değerlerinden anlamlı olarak daha yüksektir. Taburculuk sırasında hesaplanan ortalama GRACE skorları için ileri istatistiksel inceleme yapıldığında yüksek NLR grubunda yer alan hastaların ortalama değerleri, hem orta NLR grubundan hem de düşük NLR grubundaki hastaların ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır. Azab ve arkadaşlarının bildirmiş olduğu çalışmada¹⁸⁷ da başvuru sırasında ve taburculukta hesaplanan GRACE skorları daha yüksek NLR gruplarında daha yüksek değerlendirilmiştir ve bu artış gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır. Daha önce de belirtilen ve NLR ve AKS sonuçları ile ilgili yapılmış en büyük sayıda hasta sayısına sahip Tamhane ve arkadaşlarının bildirmiş olduğu çalışmada¹⁸⁶ da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda dikkati çeken bir nokta da UAP/NSTEMI hasta grubunda TIMI 0-2 olarak hesaplanan hasta sayısının düşük NLR grubunda fazla sayıda olmasıdır. Düşük riskli olarak kabul edilen bu hasta grubunun NLR grupları arasındaki dağılımı da istatistiksel olarak anlamlıdır. NLR ve AKS sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlayan çalışmalarda AKS'nin ST-segment yükselmeli hasta grubu sayısının UAP/NSTEMI hasta sayısına göre hep daha az sayıda olduğu dikkati çekmektedir. Bu nedenle STEMI tanılı hastalar için hesaplanan ortalama TIMI skorları değerlendirilmemiştir. Ancak çalışmamızda STEMI tanılı hastalar için hesaplanan ortalama TIMI skorları da NLR gruplarına göre değerlendirilmiştir. STEMI hastaları için hesaplanan ortalama TIMI skorları yüksek NLR grubundaki hastalarda orta ve düşük NLR grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak AKS'de risk sınıflaması için kullanılan, yeterli doğrulukta olduğu ve klinik değerlendirmeden daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiş bu iki risk skorlama sistemi ile NLR grupları arasında anlamlı ilişkinin çalışmamızda gösterilmiş olması NLR'nin AKS'de pratik bir risk belirteci olarak kullanılabileceği konusundaki diğer literatür bilgilerini ve önemli yazarların düşüncelerini destekler niteliktedir.

6.5. Hastalıklı Damar ve Sol Ana Koroner Lezyonu: Çalışmamızda hastalıklı damar sayısı ve sol ana koronerde lezyon varlığı ile NLR grupları arasında ilişki değerlendirildiğinde sadece 2 damar hastası olan hastaların dağılımında gruplar arasında bir farklılık olduğu göze çarpmıştır ancak bunun klinik önemi olmadığı düşünüldüğünden ileri istatistiksel inceleme

yapılmamıştır. Sol ana koronerde lezyon varlığı ile NLR grupları arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. Daha önce NLR ve koroner arter hastalığı yaygınlığı araştırılmamıştır. 623 AKS tanılı hastayı kapsayan Huang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada¹⁸⁸ başvuru sırasındaki beyaz küre sayısı ve alt tiplerinin AKS'de major kardiyak advers olayları öngördürmedeki yeri değerlendirilmiş ve ayrıca anjiyografik bulgular ile total beyaz küre sayısı ve alt tiplerinin ilişkisi değerlendirilmiştir. Monosit ve lenfosit sayıları \geq % 75 darlık oluşturan lezyonlar için bağımsız birer gösterge olarak ayrıca nötrofil sayısı ise çok damar hastalığının bağımsız bir göstergesi olarak saptanmıştır. Total beyaz küre sayısı ile koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

6.6. Revaskülarizasyon : Çalışmamızda revaskülarizasyon durumu ve NLR grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde hem medikal izlenen hem PKG yapılan hem de KABG ile revaskülarize edilen hastaların NLR grupları arasındaki dağılımı istatistiksel olarak farklılık göstermiştir. Dikkati çeken önemli noktalar medikal izlenen hastaların düşük NLR grubunda, KABG yapılan hastaların ise oran olarak yüksek NLR grubunda yer almasıdır. Bu konuda Tamhane ve arkadaşlarının bildirmiş olduğu çalışmada¹⁸⁶ revaskülarizasyon durumu ile NLR grupları arasında fark saptanmazken, Azab ve arkadaşlarının bildirmiş olduğu çalışmada¹⁸⁷ yüksek NLR grubunda yer alan hastalar istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ($p=0,001$) daha fazla KABG ile revaskülarize edilmiş, PKG istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ($p<0,0001$) düşük NLR grubundaki hastalara daha fazla oranda uygulanmıştır. Çalışmamızda PKG girişim oran olarak en fazla (% 67,5) orta NLR grubundaki hastalara uygulanmıştır.

6.7. Mortalite : Çalışmamızda hastane içi mortalite ve taburculuk sonrası 6 aylık ve tüm takip sürecini kapsayan mortalite oranları NLR grupları arasında karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda^{185,186} hastane içi, taburculuk sonrası 30. gün ve 6. ay mortalite oranları değerlendirilmiştir. Takip süresi en uzun olan çalışma Azab ve arkadaşlarının Staten Üniversitesi'nde (Staten Adası, New York; ABD) yapmış olduğu çalışmadır¹⁸⁷. Bu çalışmada 619 antabil anjina pektoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS tanılı hastanın başvuru sırasındaki NLR ve ortalama NLR (farklı günlerde değerlendirilen 3 ayrı ayrımsal beyaz küre sayısından hesaplanan ortalama NLR değeri) değeri ile ABD Sosyal Güvenlik Ölüm İndeksi kayıtlarından 4. yıl mortalite oranları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ortalama takip süresi $25,2 \pm 5,9$ aydı (ortanca 26 ay). Bu takip süresi yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında oldukça uzun olarak

değerlendirilmiş ve takip süresinin uzunluğu açısından çalışmamıza diğer çalışmalarda farklı bir nitelik kazandırdığı düşünülmüştür.

Nötrofiller, WBC'nin bir altpopülasyonu olarak inflamatuvar süreçle doğrudan ilişkilidir ve şimdiye kadar fazla ilgi görmemiştir. Klinik çalışmalar nötrofillerin anstabil anjinada ve akut miyokard enfarktüsünde aktive olduğunu göstermiştir.^{24,25} Ayrıca, nötrofiller sadece adaptif enfarkt iyileşmesi ile ilişkili değildir aynı zamanda AKS durumunda reperfüzyon hasarı ile de ilişkili olabilir.²⁶⁻²⁹ Nötrofillerin AKS patofizyolojisinde yer aldığına dair azımsanmayacak sayıda kanıt olması nedeniyle, mevcut rollerinin daha ayrıntılı bir biçimde anlaşılması çekici duruma gelmiştir. Daha önce Nötrofil / Lenfosit oranı (NLR) kardiyak olmayan hastalıklarda prognostik bir belirteç olarak gösterilmiştir.³⁰ Ayrıca perkütan girişim yapılan hastalarda da prognostik bir belirteç olarak çalışılmıştır.³¹

Artmış nötrofil sayısının ST-segment elevasyonu olan miyokard enfarktüsünde daha kötü anjiyografik sonuçlar³², geniş enfarkt alanı³³ ve daha kötü kısa-dönem prognoz³⁴ ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Nötrofiller, akut miyokard enfarktüsüne yanıt olarak doku hasarına yol açan birçok biyokimyasal mekanizmayı yönetmektedir. Bu biyokimyasal mekanizmalar araziidonik asit metabolitlerinin, trombosit agregasyon faktörlerinin, sitotoksik oksijen serbest radikallerinin³⁵, miyeloperoksidaz³⁶, elastaz³⁷, çeşitli hidrolitik enzimlerin salgılanmasını içermektedir.³⁸ Akut miyokard enfarktüsü tanısı olan hastalarda gözlenen rölatif lenfopeni ise artan endojen kortizol ile ilişkili bir stres yanıtı olarak kabul edilmektedir.³⁹ Bağımsız bir öngördürücü olarak artmış NLR bu iki WBC alttipinin öngördürücü riskini tek bir risk faktörü altında birleştirmektedir. NLR akut fazda vasküler yataktaki kompleks inflamatuvar aktivite hakkında kolaylıkla ulaşılabilir bir biyogöstergedir. Horne ve arkadaşları NLR'nin taburculuk sonrası mortaliteyi total WBC sayımından daha iyi bir şekilde öngördüğünü saptamışlardır.⁴⁰

Çalışmamızda NLR gruplarına göre hastane içi mortalite değerlendirildiğinde düşük NLR grubunda 2 (% 2,3), yüksek NLR grubunda ise 4 (% 4,8) mortalite gerçekleşmiştir. Orta NLR grubundaki hastalar arasında mortalite gerçekleşmemiştir. İstatiksel anlamlılık analizi yapıldığında düşük ve orta NLR grupları arasında fark saptanmamıştır (p=0,156). Düşük ve yüksek NLR grupları arasında da istatiksel fark yoktur (p=0,38). Ancak orta ve yüksek NLR grupları hastane içi mortalite açısından karşılaştırıldığında bu fark istatiksel anlamlılık düzeyine ulaşmaktadır (p=0,04). Çalışmamızda NLR gruplarına göre 6. ay

mortalite değerlendirildiğinde düşük NLR grubunda 2 (% 2,5), orta NLR grubunda 4 (% 10,0), yüksek NLR grubunda 4 (% 5,4) mortalite gerçekleşmiştir. İstatiksel anlamlılık analizi yapıldığında NLR grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Çalışmamızda tüm takip sürecinde mortalite ve NLR grupları arasındaki dağılımı değerlendirildiğinde düşük NLR grubunda 3 (% 4,1), orta NLR grubunda 5 (% 12,8), yüksek NLR grubunda 7 (% 9,8) mortalite gerçekleşmiştir. İstatiksel anlamlılık analizi yapıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdaki hasta sayısına yakın (300 AKS tanılı hasta) AKS tanılı hastanın başvuru sırasında ölçülen NLR değerleri ile hastane içi ve tüm nedenli 30. gün mortalitenin değerlendirildiği çalışmada¹⁸⁵ hastane içi dönemi ve taburculuk sonrası dönemi kapsayan toplam 33 mortalitenin gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada 30. gün sonunda düşük NLR grubunda % 4, orta NLR grubundan % 10, yüksek NLR grubunda % 19 oranında mortalite gerçekleşmiştir. Mortalite açısından tüm gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0,003$). Ayrıca çoklu regresyon analizi yapıldığında NLR, yaş cinsiyet, Killip sınıfı, SKB, LVEF ve perkütan girişim uygulanmasından bağımsız bir öngördürücü parametre olarak bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri Michigan Üniversitesi'nde 2833 AKS tanılı hastanın (564 ST-segment yükselmeli AKS, 2269 anstabil anjina pectoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS) başvuru sırasında ölçülen NLR değerleri ile hastane içi ve tüm nedenli 6. ay mortalitenin değerlendirildiği Tamhane ve arkadaşlarının bildirmiş olduğu çalışmada¹⁸⁶ hastane içi 130 mortalite gerçekleşmiştir. Bu çalışmada yüksek NLR grubunda 81 (% 8,5) orta NLR grubunda 32 (% 3,4) düşük NLR grubunda ise 17 (% 1,8) mortalite gerçekleşmiştir. Hem GRACE skoruna göre düzeltilmiş hem de düzeltilmemiş analizlerde NLR hastane içi mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak bulunmuştur. Bu çalışmada taburculuk sonrasında 165 mortalite gerçekleştiği bildirilmiştir. Hastane içi mortalite ile benzer şekilde NLR hem GRACE skoruna göre düzeltilmiş hem de düzeltilmemiş analizlerde 6. ay mortalitesinin bağımsız bir göstergesi olarak bulunmuştur. Ayrıca hastalar GRACE skoruna göre düşük, orta , yüksek olarak gruplandırıldığında, bu gruplar içerisinde de NLR > 4,7 olan hastalarda en yüksek mortalite oranları saptandığı bildirilmiştir. Bu konuda takip süresi en uzun çalışma olan Azab ve arkadaşlarının Staten Üniversitesi'nde (Staten Adası, New York; ABD) yapmış olduğu çalışmada¹⁸⁷ 619 antabil anjina pectoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS tanılı hastanın başvuru sırasındaki NLR ve ortalama NLR (farklı günlerde değerlendirilen 3 ayrı ayrımsal beyaz küre sayısından hesaplanan ortalama NLR değeri) değeri yine hastane içi, 6. ay ile ABD Sosyal Güvenlik

Ölüm İndeksi kayıtlarından 4. yıl mortalite oranları değerlendirilmiştir. Hastane içi ve 6. ay mortalite sonuçları için önceki çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edilirken yüksek NLR grubundaki hastalarda 4. yıl sonundaki mortalite oranı orta ve düşük risk grubuna göre istatistiksel anlamlı ($p < 0,0001$) olacak şekilde yine yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastane içi mortalite oranlarında NLR grupları arasında yüksek NLR grubunda daha fazla mortalite gerçekleşmiş olmasına (toplam 4 hasta) rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastane içi mortalite gerçekleşen 6 hasta STEMI hasta grubunda yer alan hastalar içerisinde gerçekleşmiştir. Hastane içi mortalite oranlarında NLR grupları arasında istatistiksel fark saptanmamasının ve bu açıdan literatürden farklı olmasının nedeni hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Ayrıca daha önce de belirtildiği üzere 6. ay ve tüm takip sürecinde mortalite oranları da değerlendirildiğinde genel olarak diğer çalışmalardan daha uzun takip süresine rağmen NLR grupları arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır. Yeterli takip süresine rağmen literatürden bu açıdan farklı olarak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılamamasının sebebi olarak hasta sayısının görece diğer çalışmalara göre az olması, diğer çalışmaların yapıldığı ülkelerdeki gibi ulusal mortalite kayıt bilgi bankalarının olmaması ve bu açıdan hastaların mortalite kayıtlarına sadece hastane kayıtları ve telefon ile ulaşılabilmesi ve bu anlamda 21 hastaya telefon ile ulaşılabilmesi ve retrospektif bir çalışma olması olarak düşünülmüştür.

Literatürdeki daha önce yapılmış olan çalışmalar¹⁸⁵⁻¹⁹¹ NLR'nin KAH'da advers olayları öngörmedeki kullanılabilir olduğunu göstermiş olsa da herhangi bir risk skorlama sistemine dahil edilmemiştir. Bunun önünde 2 önemli engel bulunmaktadır. Birinci önemli nokta nötrofillerin dolaşımdaki kısa ömürleri (ortalama 7 gün) ve kısa süre içinde kan düzeylerinin değişmesidir. Bu durum hangi nötrofil sayısının (başvuru, maksimum, ortalama vs.) ve bununla ilgili olarak hangi NLR değerinin kullanılacağına ilişkin soruyu beraberinde getirmektedir. Çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi genel olarak başvuru sırasındaki hesaplanan NLR değeri kullanılmıştır. Bu konuda takip süresi en uzun çalışma olan Azab ve arkadaşlarının Staten Üniversitesi'nde (Staten Adası, New York; ABD) yapmış olduğu çalışmada¹⁸⁷ 619 antabil anjina pectoris / ST-segment yükselmesi olmayan AKS tanılı hastanın başvuru sırasındaki, maksimum, takipteki en son bakılan ve bunların ortalama NLR değeri hesaplanarak analizler ayrı ayrı yapılmıştır. Kısa ve uzun dönem mortalite ile tüm NLR değerleri anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. NLR değerinin risk skorlama sistemlerine dahil edilmemesinin önünde ki 2. önemli engel ise NLR için gruplama yaparken hangi sınır

değerlerin (cut-off point) kullanılacağına ilişkin literatürdeki belirsizliktir. Önceki çalışmalar ortak noktaları olsa da farklı NLR sınır değerlerini benimsemiş ve kullanmışlardır. Bizim çalışmamızda ve bu konuda yapılan bir çok önemli çalışmada düşük NLR için <3.0 , yüksek NLR için $>4,7$ sınır değerleri kullanılmıştır. Bu değerler ilgili literatürlerdeki¹⁹²⁻¹⁹⁵ karşılaştırılmalı ortalama normal NLR üzerinden ortaya konarak oluşturulan model temel alınarak belirlenmiştir (tablo 13, tablo 14). NLR < 3.0 , hesaplanarak ortaya konmuş ortalama NLR sınırının altındaki tüm hastaları kapsarken, NLR $>4,7$ normal sınırın üstündeki tüm hastaları kapsamaktadır. Önceki çalışmalarda^{187,189-191} mortalite sadece NLR $>4,5$ ‘tan 5,5’a kadar olan aralıkta istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu nedenle NLR nin bir prognostik skora dahil edilebilmesi için daha önceden kabul gören sınır değerler yerine klinik olarak belirgin NLR değeri üzerine çalışmayı amaçlayan çok merkezli büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma	Demografik Özellikler				Ayrımsal BK Sayısı	
	Yaş	Etnik Yapı	Cinsiyet		Nötrofil	Lenfosit
Lichtman ¹⁹⁵	16-44	Beyaz Amerikan	Erkek	Kadın	2.0-6.8	1.5-4.0
Lichtman ¹⁹⁵	16-49	Siyah Amerikan	Erkek	Kadın	1.3-7.4	1.5-3.8
Bain ¹⁹⁴	18-55	Kafkasya (beyaz ırk)	Erkek	-	1.7-6.1	1.0-2.9
Bain ¹⁹⁴	18-55	Kafkasya (beyaz ırk)	-	Kadın	1.7-7.5	0.9-3.5
Bain ¹⁹⁴	18-55	Afrikan/Karayip	Erkek	-	1.0-5.8	1.0-3.6
Bain ¹⁹⁴	18-55	Afrikan/Karayip	-	Kadın	1.4-6.5	1.2-2.4

Tablo 13 : Nötrofil ve lenfosit sayılarındaki yaş, cinsiyet ve etnik yapıya göre farklılıklar ile ilgili olarak yapılmış çalışmaların özeti

Çalışma	NLR			
	Hesaplanmış Değer			
	Düşük*	Yüksek†	Ortalama	Aralık
Lichtman ¹⁹⁵	0.5	4.5	2.5	0.5-4.5
Lichtman ¹⁹⁵	0.4	5.1	2.7	0.4-5.1
Bain ¹⁹⁴	0.6	6.1	3.3	0.6-6.1
Bain ¹⁹⁴	0.5	7.9	4.2	0.5-7.9
Bain ¹⁹⁴	0.3	5.8	3.0	0.3-5.8
Bain ¹⁹⁴	0.4	5.4	2.9	0.4-5.4

Tablo 14 : Yapılan çalışmalardan hesaplanan NLR değerleri

*Aynı sıradaki en düşük nötrofil ile en yüksek lenfositin oranı

† Aynı sıradaki en yüksek nötrofil ile en düşük lenfositin oranı

6.7. Kardiyak Nedenli Hastaneye Yatış : Çalışmamızda 6. ay ve tüm takip sürecinde kardiyak nedenli hastaneye yatış (kalp yetmezliği ve/veya anjina pectoris ve/veya ölümcül olmayan MI) ve NLR grupları arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. 6. ayda düşük NLR grubunda 10 (% 13,6), orta NLR grubunda 11 (% 28,8), yüksek NLR grubunda 15 (% 20,5) olmak üzere toplam 36 olay gerçekleşmiştir. İstatiksel anlamlılık analizi yapıldığında NLR grupları arasında istatiksel fark saptanmamıştır. Tüm takip sürecinde kardiyak nedenli hastaneye yatış (kalp yetmezliği ve/veya anjina pectoris ve/veya ölümcül olmayan MI) ve NLR grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tüm takip sürecinde düşük NLR grubunda 24 (% 32,0), orta NLR grubunda 18 (% 46,1), yüksek NLR grubunda 24 (% 32,8) olmak üzere toplam 66 olay gerçekleşmiştir. İstatiksel anlamlılık analizi yapıldığında NLR grupları arasında fark saptanmamıştır. Daha önce nötrofil sayısının hastane içi ve takipte inme, kalp

yetmezliği, ölümcül olmayan MI ve anjina nedenli tekrar hastaneye yatış ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{188,196} Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda AKS tanılı hastalarda NLR ile hastane içi mortalite, kısa ve uzun dönem mortalite sonuçları araştırılmıştır. Ancak mortalite dışında advers kardiyak olaylar araştırılmamıştır. AKS için pratik bir risk öngördürücü parametre olarak değerlendirilen ve bu anlamda araştırılan NLR için bu konuda var olan eksikliği çalışmamızla gidermek istedik ancak yeterli sayıda olay gerçekleşmiş olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu anlamda gelecekte NLR ve advers kardiyak olaylar ile ilişkisinin daha büyük, çok merkezli, prospektif çalışmalar ile değerlendirilmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir. 2011 yılı içerisinde yayınlanmış çok güncel bir yayında¹⁹⁷ akut dekompanse kalp yetmezliği tanılı hastalarda NLR değerlendirilmiştir. Bu kapsamlı çalışmada (1212 sayıda hasta) NLR akut kalp yetmezliği tanısıyla yatırılmış hastalarda mortalite için anlamlı bir gösterge olarak saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların 30 gün içerisinde kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yeniden yatışları da yüksek NLR grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazla saptanmıştır (düzeltilmiş OR 3,46 %95 CI 2.11 -5.68, p < 0,001).

7. SONUC:

Çalışmamızda Haziran – Kasım 2009 tarihleri arasında AKS tanısıyla tedavi görmüş hastalar değerlendirildi. Hastane içi mortalite ve NLR grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sadece orta NLR grubu ile yüksek NLR grubu arasındaki fark istatistiksel anlamlı olarak saptandı. 6. ay ve tüm takip sürecinde değerlendirilen mortalite ve kardiyak nedenli hastaneye yatış analizlerinde gruplar arasında fark saptanmadı. Bu sonuçların, çalışmamızdaki hasta sayısının görece az olması ve 21 hastaya telefon yolu ile ulaşılamaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu nedenle hasta sayının az olması çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı olarak değerlendirildi. Ayrıca çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı da literatürde daha önce belirlenmiş NLR sınır değerlerinin kullanılması nedeniyle özellikle orta NLR grubunda hasta sayının az olması ile sonuçlanan hastaların grupları arasında homojen olmayan dağılımın bulunmasıydı. NLR değerine göre düşükten sırasıyla yüksek değerlere doğru gruplama yapılarak hasta sayının homojen olarak dağılması sağlanabilirdi.

AKS tanılı hastalarda NLR ile mortalite dışı kardiyak sonuçları değerlendirilen bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Bu anlamdaki elde edilen sonuçların çalışmamızdaki hasta sayının az olması nedeniyle, yapılacak olan daha kapsamlı, prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Çalışmamızın retrospektif olarak düzenlenmiş olması bu açıdan bir kısıtlılık olarak görülmektedir.

Başvuru bulguları olarak değerlendirilen SKB, DKB ve hastane sürecinde değerlendirilen LVEF ile NLR arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Gruplar arasında bu parametrelerin dağılımı da daha önce açıklandığı üzere anlamlı farklılık göstermektedir. Bu sonuçlar ışığında kötü başvuru bulguları ve düşük LVEF yüksek NLR ile birliktelik göstermektedir.

AKS sürecindeki inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olan CRP ve miyokardiyal hasarın birer belirteçleri olan troponin ve CKMB arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu miyokardiyal vasküler yataktaki inflamatuvar sürecin göstergesi olan NLR'nin bir risk belirteci olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

UAP/NSTEMI hastaları için değerlendirilen başvuru sırasındaki ve taburculuk sırasındaki GRACE skorları ile NLR arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. STEMI tanılı hastalar için değerlendirilen TIMI risk skoru ile NLR arasında ise sınırdaki

anlamli pozitif korelasyon gsterilmiŒtir. Özellikle ST - segment yükselmesi olmayan AKS tanılı hastalarda bu anlamli korelasyonun gsterilmiŒ olması NLR nin AKS tanılı hastalarda bir risk belirteci olarak kullanılabileceğini gstermektedir ancak bu bilginin bu konuda yapılacak olan daha kapsamlı prospektif nitelikteki alıŒmaların sonuçları ve yapılan alıŒmaların sonuçlarını birlikte değerlendiren derlemeler ile desteklenmesi gerekmektedir.

8. KAYNAKÇA:

1. British Heart Foundation. European Cardiovascular Disease Statistics, 2000. London: British Heart Foundation
2. Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ *et al.* Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5 yıllık takibi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1996;24:8-15.
3. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22
4. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71
5. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50
6. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
7. Libby P. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl):3J– 6J.
8. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1477–1482.
9. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855–60.
10. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med* 2004;350:1450–2.
11. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Jia G, Topol EJ. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart* 2003;89:1200– 1204.
12. Gurm HS, Bhatt DL, Gupta R, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Preprocedural white blood cell count and death after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146:692– 698.

13. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005;15:266–271.
14. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, Grimm RH Jr, Howard BV, Assaf AR, Prentice R, for the Women's Health Initiative Research G. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005;165:500–508.
15. Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC, Chung FM, Chang DM, Chen MP, Shin SJ, Lee YJ. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:111–118.
16. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638–1643.
17. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40 :1761–1768.
18. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation*. 1989;79:549–556.
19. Barron H, Cannon C, Murphy S, et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction thrombolysis in myocardial infarction 10 sub study. *Circulation* 2000;102: 2329–2334.
20. Pelizzon G, Dixon S, Stone G, et al. Relation of admission white blood cell count to long-term outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91: 729–731.

21. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653–657.
22. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, Komatsu R, Ikura Y, Ogami M, Shimada Y, Ehara S, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*; 2002; 106:2894-900
23. Askari AT, Brennan ML, Zhou X, Drinko J, Morehead A, Thomas JD, Topol EJ, Hazen SL, Penn MS. Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Exp Med*;2003;197:615-24
24. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992; 327:146–150.
25. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335:1342–1349.
26. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, et al. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94: 1239–1246.
27. Sarma J, Laan CA, Alam S, et al. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105: 2166–2171.
28. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997;58:95–117.
29. Pearson T, Mensah G, Alexander R, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
30. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181–184.

- 31 . Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:993–996.
32. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532–536.
33. Avanzas P, Quiles J, Lopez de Sa E, Sanchez A, Rubio R, Garcia E, Lopez-Sendon JL. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004;97:155–156.
34. Fiarresga AJ, Ferreira RC, Feliciano J, Timoteo AT, Pelicano N, de Sousa L, de Ferreira ML, Goncalves JM, Quininha J. Prognostic value of neutrophil response in the era of acute myocardial infarction mechanical reperfusion. *Rev Port Cardiol* 2004;23:1387–1396.
35. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995;91:1872–1885.
36. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108: 1440–1445.
37. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, Saldeen TG, Lawson D, Donnelly WH, Wallin R. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549 –556.
38. Chavan V, Patil N, Karnik ND. Study of leukocytic hydrolytic enzymes in patients with acute stage of coronary heart disease. *Indian J Med Sci* 2007;61:73– 82.
39. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79:812–814.
40. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638 –1643

41. Yan A, Yan R, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J*. 2007;28:1072–1078.
42. Rosamond, W, Flegal, K, Furie, K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117:e25
43. Rayner M, Petersen S. European cardiovascular disease statistics 2008. British Heart Foundation: London / <http://www.heartstats.org/hompage.asp>
44. Gaziano MJ. Global burden of cardiovascular disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders;2008.p:1-22
45. Deedwania, PC, Carbajal, EV. Silent myocardial ischemia — A clinical perspective. *Arch Intern Med* 1991; 151:2373-2382.
46. Kannel, WB. Detection and management of patients with silent myocardial ischemia. *Am Heart J* 1989; 117:221-226.
47. Eisenberg DA. Cholesterol lowering in the management of coronary artery disease: the clinical implications of recent trials. *Am J Med* 1998 ; 104(2A):2S-5S.
48. Roger, VL, Weston, SA, Killian, JM, et al. Time trends in the prevalence of atherosclerosis: A population-based autopsy study. *Am J Med* 2001; 110:267-273.
49. Gordon, T, Kannel, WB, Hjortland, MC, McNamara, PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89:157-161.
50. Onat A, Albayrak S, Karabulut A, Küçükdurmaz Z, Kaya Z, Bulur S, Erbilien E, Tuncer M. TEKHARF 2006 taramasında ölüm ve koroner olaylar: Kadınlarda mortalitede azalma, koroner kalp hastalığı genel prevalansında artma. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 147-53.
51. Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ *et al*. Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortununun 5 yıllık takibi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1996;24:8-15.

52. Onat A, Fiurdum-Avcı G, Şenocak M, ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. Kalp hastalıkları prevalansı. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19: 26-33
53. Onat A, İ. Keleş İ, Çetinkaya A ve ark. On yıllık TEKHARF Çalışması Verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevalansı Türk Kardiyol Dern Arş 2001;29:8-19
54. TEKHARF çalışması 2005 taramasına ilişkin mortalite ve koroner olay analizi. Onat A, Karabulut A, Esen AM ve ark. Türk Kardiyol Dern Arş 2006; 34: 149-153
55. 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; 21:1502-1513.
56. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. Lancet 2001;358: 1533-1538
57. American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update, 2001. Dallas TX: American Heart Association.
58. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistic, 2004. London: British Heart Foundation
59. Fox KA, Goodman SG, Klein W et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2002;23:1177 - 1189.
60. Hasdai d, Behar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin;the Euro Heart of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 23: 1190 – 1201
61. Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. Lancet 2001;357:1905 – 1914.
62. WHO. *World Health Report 2002; Reducing Risk, Promoting Healthy Life*, 2002. Geneva: World Health Organization
63. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA et al. Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation

- RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002;360: 743 -751
64. Kuster GM, Buser P, Osswald S, et al. Comparison of presentation, perception, and six-month outcome between women and men \geq 75 years of age with angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003 Feb 15;91(4):436-439.
65. Levis SJ. Cardiovascular disease in postmenopausal women: myths and reality. *Am J Cardiol* 2002 Jun 20;89(12A):5E-10E; discussion 10E-11E.
- 66 . Knopp RH. Risk factors for coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 2002 Jun 20;89(12A):28E-34E; discussion 34E-35E.
67. Vaccarino V. Women and outcomes of coronary artery bypass surgery: do we have an answer? [comment]. *Am Heart J* 2003 Dec;146(6):935-937
- 68 . Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS, Vaccarino V. Association between gender and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention according to age. *Am J Cardiol* 2003 Apr 15;91(8):968-71, A4.
69. Nohria A, Vaccarino V, Krumholz HM. Gender differences in mortality after myocardial infarction. Why women fare worse than men. *Cardiol Clin* 1998;16(1):45-57.
70. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in TURKEY. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10.
71. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109
72. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474
73. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991 Mar;14(3):173-94. Review.
74. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6):413-20.

75. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003 Aug 20;290(7):898-904.
76. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 1995 Mar 1;91(5):1432-43
77. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229
78. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jul;30(1):171-9.
79. Hasdai D, Granger CB, Srivatsa SS, Criger DA, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ, Holmes DR Jr. Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb Angioplasty Substudy. Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1502-12. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2000 Aug;36(2):following 659.
80. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J*. 2000 Nov;21(21):1750-8.
81. Roffi M, Moliterno DJ, Meier B, Powers ER, Grines CL, DiBattiste PM, Herrmann HC, Bertrand M, Harris KE, Demopoulos LA, Topol EJ; TARGET Investigators. Impact of different platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors among diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention: : Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial (TARGET) 1-year follow-up. *Circulation*. 2002 Jun 11;105(23):2730-6.
82. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and

- non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000 Aug 29;102(9):1014-9.
83. Lynch M, Gammage MD, Lamb P, Natrass M, Pentecost BL. Acute myocardial infarction in diabetic patients in the thrombolytic era. *Diabet Med*. 1994 Mar;11(2):162-5.
84. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation*. 1998 Jun 23;97(24):2386-95.
85. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998 Aug 13;339(7):436-43.
86. Moliterno DJ. Patient-specific dosing of IIb/IIIa antagonists during acute coronary syndromes: rationale and design of the PARAGON B study. The PARAGON B International Steering Committee. *Am Heart J*. 2000 Apr;139(4):563-6.
87. Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001 Jun 16;357(9272):1915-24.
88. Solomon CG, Manson JE. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am J Clin Nutr*. 1997 Oct;66(4 Suppl):1044S-1050S. Review.
89. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA*. 1994 Jul 20;272(3):205-11.
90. Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome: pathogenesis and the challenge of therapy. In: Gotto AM Jr, ed. *Drugs Affecting Lipid Metabolism*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, 1996, pp. 237 – 247
91. The National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. June 1998. US Department of Health and Human Services.

92. Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterization of low-density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol*. 1994 Dec;5(6):395-403
93. Richards EG, Grundy SM, Cooper K. Influence of plasma triglycerides on lipoprotein patterns in normal subjects and in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1989 May 15;63(17):1214-20.
94. chaefer EJ, Levy RI, Anderson DW, Danner RN, Brewer HB Jr, Blackwelder WC. Plasma-triglycerides in regulation of H.D.L.-cholesterol levels. *Lancet*. 1978 Aug 19;2(8086):391-3.
95. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jan 30;348(5):383-93.
96. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2362-74.
97. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherotrombosis and thrombosis-prone plaques. In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al., eds. *Hurst's the Heart*, 2004. New York: McGraw – Hill, pp.1123 – 1139
98. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Falls H, Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL. Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart association. *Circulation*. 1992 Jul;86(1):340-4
99. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953 Nov 21;265(6795):1053-7
100. Haskell WL. Sedentary lifestyle as a risk factor for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas: American Heart Association; 1994:173
101. Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997;66:239-46
102. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996;334:1298-1303

103. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991;325:147-52
104. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-4375
105. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedentary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002;77:165-73
106. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454-60
107. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692-7
108. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004 Jan 6;109(1):42-6. Epub 2003 Dec 15.
109. Adams KF, Koch G, Chatterjee B, Goldstein GM, O'Neil JJ, Bromberg PA, Sheps DS. Acute elevation of blood carboxyhemoglobin to 6% impairs exercise performance and aggravates symptoms in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Oct;12(4):900-9.
110. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jun;29(7):1422-31. Review.
111. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, Stamatelopoulos K, Voutsas A, Stamatelopoulos S. Effects of acute cigarette smoking on endothelium-dependent arterial dilatation in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1998 May 15;81(10):1225-8.
112. Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation*. 1995 Nov 1;92(9):2432-6.
113. Nowak J, Andersson K, Benthin G, Chen J, Karlberg KE, Sylvén C. Effect of nicotine infusion in humans on platelet aggregation and urinary excretion of a major thromboxane metabolite. *Acta Physiol Scand*. 1996 May;157(1):101-7.

114. Gleerup G, Winther K. Smoking further increases platelet activity in patients with mild hypertension. *Eur J Clin Invest*. 1996 Jan;26(1):49-52.
115. Reinders JH, Brinkman HJ, van Mourik JA, de Groot PG. Cigarette smoke impairs endothelial cell prostacyclin production. *Arteriosclerosis*. 1986 Jan-Feb;6(1):15-23.
116. Allen RA, Kluft C, Brommer EJ. Effect of chronic smoking on fibrinolysis. *Arteriosclerosis*. 1985 Sep-Oct;5(5):443-50.
117. Rångemark C, Wennmalm A. Smoke-derived nitric oxide and vascular prostacyclin are unable to counteract the platelet effect of increased thromboxane formation in healthy female smokers. *Clin Physiol*. 1996 May;16(3):301-15.
118. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, Ueno T, Imaizumi T. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation*. 1996 Dec 15;94(12):3109-14.
119. Fielding JE, Phenov KJ. Health effects of involuntary smoking. *N Eng J Med* 1988;319: 1452
120. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995; 273: 1047
121. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999; 340: 920
122. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1971 Jan;74(1):1-12.
123. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB, Kjelsberg MO. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J*. 1986 Oct;112(4):825-36.
124. Kannel WB. Cholesterol and risk of coronary heart disease and mortality in men. *Clin Chem*. 1988;34(8B):B53-9. Review.
125. Bagdade J.D., Ritter M.C., Subbaiah P.V.: Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*, 21:161-7,1991.
126. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
127. Pfeffer MA, Sacks FM, Moyé LA, Brown L, Rouleau JL, Hartley LH, Rouleau J, Grimm R, Sestier F, Wickemeyer W, et al. Cholesterol and Recurrent Events: a secondary prevention

- trial for normolipidemic patients. CARE Investigators. *Am J Cardiol.* 1995 Sep 28;76(9):98C-106C.
128. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Nov 16;333(20):1301-7.
129. Tonkin AM. Management of the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study after the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol.* 1995 Sep 28;76(9):107C-112C.
130. Downs JR, Beere PA, Whitney E, Clearfield M, Weis S, Rothen J, Stein EA, Shapiro DR, Langendorfer A, Gotto AM Jr. Design & rationale of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol.* 1997 Aug 1;80(3):287-93.
131. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003 Jun 14;361(9374):2005-16.
132. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
133. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
134. Olshun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative

Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96.

135. Cannon C, Braunwald E, McCabe C, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350

136. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35

137. Superko HR. What can we learn about dense low density lipoprotein and lipoprotein particles from clinical trials? *Curr Opin Lipidol*. 1996 Dec;7(6):363-8. Review.

138. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002

139. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991 Jun 26;265(24):3255-64.

140. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C. Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet*. 1996 Nov 9;348(9037):1264-8

141. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.

142. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361 – 366

143. Glass CK, Witztum J. Atherosclerosis:the road ahead. *Cell* 200;104:503 – 516

144. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001 Jul 17;104(3):365-72. Review.

145. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):868-74. Review.

146. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22

147. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999 Feb 24;281(8):727-35.
148. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Arterioscler Thromb* 1992;12:120-34
149. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Circulation* 1992;85:391-405
150. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation* 1994;89:2462-78
151. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43
152. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998 Jun 16;97(23):2307-15.
153. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, Tedgui A. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000 Feb 29;101(8):841-3.
154. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993 Dec 30;329(27):2002-12. Review.
155. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002 Jul 4;347(1):5-12.
156. Chia S, Ludlam CA, Fox KA, Newby DE. Acute systemic inflammation enhances endothelium-dependent tissue plasminogen activator release in men. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 15;41(2):333-9.
157. Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, Bucknall CA, Redwood SR. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 19;39(12):1917-23.
158. Libby P, Schoenbeck U, Mach F, Selwyn AP, Ganz P. Current concepts in cardiovascular pathology: the role of LDL cholesterol in plaque rupture and stabilization. *Am J Med*. 1998 Feb 23;104(2A):14S-18S. Review.

159. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, Colombo A, Stefanadis C, Ward Casscells S, Moreno PR, Maseri A, van der Steen AF. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J*. 2004 Jun;25(12):1077-82. Review.
160. Lendon CL, Davies MJ, Born GV, Richardson PD. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophages density is increased. *Atherosclerosis*. 1991 Mar;87(1):87-90.
161. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):775-8.
162. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Jan;2(1):15-28. Review.
163. Henn V, Slupsky JR, Gräfe M, Anagnostopoulos I, Förster R, Müller-Berghaus G, Kroczeck RA. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998 Feb 5;391(6667):591-4.
164. Elzey BD, Tian J, Jensen RJ, Swanson AK, Lees JR, Lentz SR, Stein CS, Nieswandt B, Wang Y, Davidson BL, Ratliff TL. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity. A communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity*. 2003 Jul;19(1):9-19.
165. André P, Prasad KS, Denis CV, He M, Papalia JM, Hynes RO, Phillips DR, Wagner DD. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin--dependent mechanism. *Nat Med*. 2002 Mar;8(3):247-52.
166. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML; CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003 Mar 20;348(12):1104-11.
167. Hermann A, Rauch BH, Braun M, Schrör K, Weber AA. Platelet CD40 ligand (CD40L)-subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets*. 2001 Mar;12(2):74-82.
168. Schönbeck U, Gerdes N, Varo N, Reynolds RS, Horton DB, Bavendiek U, Robbie L, Ganz P, Kinlay S, Libby P. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2888-93.

169. Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E, Di Febbo C, Nutini M, Fazio M, Falco A, Cuccurullo F, Davì G. Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy. *Circulation*. 2002 Jul 23;106(4):399-402.
177. Bhatt DL, Chew DP, Lincoff AM, Simoons ML, Harrington RA, Ommen SR, Jia G, Topol EJ; PURSUIT Investigators. Effect of revascularization on mortality associated with an elevated white blood cell count in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):136-40.
178. Yen MH, Bhatt DL, Chew DP, Harrington RA, Newby LK, Ardissino D, Van de Werf F, White JA, Moliterno DJ, Topol EJ. Association between admission white blood cell count and one-year mortality in patients with acute coronary syndromes. *Am J Med*. 2003 Sep;115(4):318-21.
179. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985 Apr;71(4):699-708.
180. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*. 1986 Mar;73(3):418-27.
181. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation*. 1996 May 1;93(9):1651-7.
182. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31;335(18):1342-9.
183. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1535-42.
184. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome:

estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2727-33.

185. Muhammed Suliman MA, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, Alkindi S, Uwe Werner F. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res*. 2010 Nov;41(8):618-22.

186. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008 Sep 15;102(6):653-7.

187. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, Gobunsuy R, Jadonath S, Baldari D, McCord D, Lafferty J. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010 Aug 15;106(4):470-6.

188. Huang G, Zhong XN, Zhong B, Chen YQ, Liu ZZ, Su L, Ling ZY, Cao H, Yin YH. Significance of white blood cell count and its subtypes in patients with acute coronary syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2009 May;39(5):348-58.

189. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, El-Shafei H, Hillis GS. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2007 Nov;154(5):995-1002.

190. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 1;97(7):993-6.

191. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, Santas E, Merlos P, Rumiz E, Darmofal H, Heatta AM, Llàcer A. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008 Mar 15;101(6):747-52.

192. Skubitz KM. Neutrophilic leukocytes. In: Greer JP, Foerester J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT Jr. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2009:170–193.

193. Geaghan SM. *Normal Blood Values: Selected Reference Values for Neonatal, Pediatric and Adult Populations*. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.

194. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* 1996;49:664–666.

195. Lichtman MA. Cellular deformability during maturation of the myeloblast. Possible role in marrow egress. *N Engl J Med* 1970;283:943– 948.
196. Karabinos I, Koulouris S, Kranidis A, Pastromas S, Exadaktylos N, Kalofoutis A. Neutrophil count on admission predicts major in-hospital events in patients with a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2009 Oct;32(10):561-8.
197. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, Capodilupo R. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011 Feb 1;107(3):433-8.

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/27-04	Tarih:11.08.2011
	Prof.Dr.Sema GÜNERİ'nin sorumlusu Dr.Murat EREN'in yürütücüsü olduğu "Akut Koroner Sendrom Olgularında, Başvuru Sırasındaki Nötrofil/Lenfosit Oranının Kardiyovasküler Sonuçları ve Mortaliteyi Öngördürücü Değeri" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------	---

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İzmitli
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İzmitli
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İzmitli
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İzmitli
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.PhD.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	6000li
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	