İsmail Erkan AYDIN TIPTA UZMANLIK TEZİ 2017

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI, MONOSİT SAYIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TORAKS DUVAR KALINLIĞININ BİLGİSAYARLI TORAKS TOMOGRAFİSİ İLE DEMOGRAFİK VERİLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Araş. Gör. İsmail Erkan AYDIN

Ankara, 2017

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI, MONOSİT SAYIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Araş. Gör. İsmail Erkan AYDIN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Şervan GÖKHAN

Ankara, 2017

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim. 29.12.2017

Araş Gör. İsmail Erkan AYDIN

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım, birlikte çalışmaktan ve eğitim almaktan gurur duyduğum, kliniğimizin idari ve eğitim sorumlusu aynı zamanda tez danışmanım sayın Doç. Dr. Şervan Gökhan' a ve sayın Doç. Dr. Ayhan Özhasenekler' e göstermiş oldukları sevgi, hoşgörü ve sabırdan dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi aldığım bu zorlu süreçte desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Gülhan Kurtoğlu Çelik' e, Doç. Dr. Mehmet Ergin' e, Doç. Dr. Selçuk Coşkun' a, Yrd. Doç. Dr. Fatih Tanrıverdi' ye, Uzm. Dr. Alp Şener'e, Uzm. Dr. Ferhat İçme'ye, Uzm. Dr. Gül Pamukçu Günaydın'a, Uzm. Dr. Yavuz Otal' a, Uzm. Dr. Fadime Güllü Ercan Haydar' a ve kısa süre de olsa kendileriyle çalışma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Bulut Demirel' e, Uzm. Dr. Selahattin Gürü' ye ve Uzm. Dr. Neslihan Özkök Koz' a;

Klinikte beraber çalışma şansı bulduğum büyüklerim Uzm. Dr. Fatih Ahmet Kahraman' a, Uzm. Dr. Ramazan Avcu' ya, Uzm. Dr. Yunus Emre Arık' a, Uzm. Dr. Uğur Özkula' ya, Uzm. Dr. Çağdaş Yıldırım' a teşekkürü borç bilirim.

Klinikte beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ve sağlık çalışanlarına;

Bu günlere gelmeme vesile olan, hiçbir zaman desteklerini ve güvenlerini benden esirgemeyen ve her anımda yanımda hissettiğim canım annem, babam ve ablama;

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim.

Ankara, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **ii**

ABSTRACT ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **.iv**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1.Akut koroner sendromlar……..……..3

2.1.1.Tanımı……..……..…...3

2.1.2. Patofizyoloji..……..3

2.1.2.1.Ateroskleroz …….……...8

2.1.2.2.İnflamasyon süreci ve kan hücrelerinin rolü…….……...9

2.1.3.Sınıflandırma…….……10

2.1.3.1.Miyokardiyal infarktüs tanı kriterleri…….....11

2.1.3.2.ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI)…….....14

2.1.3.3.ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI)……..…..15

2.1.3.4.Ventriküler pace ritmi olan hastalarda MI tanısı…….....18

2.1.4.Risk derecelendirmesi…….……..…….…...18

2.1.4.1.TIMI risk skoru……..……....18

2.1.4.2.GRACE risk skoru…….……....19

2.1.5.Kardiyak biyobelirteçler…….……..19

2.1.5.1.Troponinler…..…….....20

2.1.5.2.Kreatin kinaz (CK, CK-MB)……..21

2.1.6.Hematolojik parametreler……..22

3.GEREÇ VE YÖNTEM…….....23

3.1.Çalışma evreni…….…….....23

3.2.Hastaların çalışmaya alınma kriterleri…….…..…...23

3.3.Hastaların çalışmaya alınmama/çıkarılma kriterleri. ……..…23

3.4.Çalışmanın yöntemi…….…….…….....23

3.5.İstatistiksel analiz……...…….……..24

4.BULGULAR…….....25

5.TARTIŞMA…….…...39

6.SONUÇLAR……..…….45

7.KAYNAKLAR…….....47

8.EKLER…….….....55

Ek 1. Veri toplama formu……..…..55

Ek 2. Yazılı bilgilendirme ve onay formu…….....56

Ek 3. Etik kurul onayı……59

Ek 4 Özgeçmiş……..…..60

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut koroner sendromlar, dünyada ve ülkemizde tüm ölüm sebepleri içersinde en üst sırada yer almaktadır. Akut koroner sendromların teşhisinde rutin olarak kullanılan bazı tetkikler mevcuttur. Aynı zamanda bu hastalarda kullanılan bazı risk skorlamaları da bulunmaktadır. Ancak bu risk skorlamaları oldukça değişkenlik gösteren parametrelere sahiptir. Bu çalışmada tam kan sayımı parametrelerinin akut koroner sendromların klinik seyrinde prediktif açıdan değerli olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran 330 akut koroner sendromlu hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tam kan parametreleri, nötrofil / lenfosit oranı (NLR), TIMI ve GRACE risk skorları, EKG bulguları kayıt altına alındı. Hastaların hastanede kalış süreleri, hastane içi mortaliteleri ve 6 aylık mortaliteleri takip edildi.

Bulgular: Çalışmadaki hastaların % 77,3'ü erkek, % 22,7'si kadındı. Yaş ortalaması 61±12 idi. Tüm gruplar içerisinde NLR değerleri (p=0,009), monosit sayıları (p<0,001) arasında hastane içi mortalite açısından anlamlı fark saptandı. Tüm gruplar içerisinde NLR değerleri (p=0,045), monosit sayıları (p=0,026) arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptandı. NLR alt grupları arasında hastane içi mortalite açısından NLR 1 ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,006), NLR 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,248). Bu çalışmada NLR alt grupları arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,131). GRACE skoru ve troponin arasında orta derecede (p<0,001; rho=0,482), GRACE skoru ve NLR arasında zayıf (p<0,001; rho=0,393), troponin ve NLR arasında da zayıf (p<0,001; rho=0,348) korelasyon saptandı.

Sonuç: Akut koroner sendrom nedeniyle acil servislerde takip edilen hastalarda ucuz ve hızlı sonuç veren tam kan sayımlarından elde edilen beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, monosit sayısı, NLR gibi bazı parametreler klinik karar verme sürecinde ve hastaların prognozunu ve mortalitelerini öngörmede yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, nötrofil, lenfosit, oran, monosit

ABSTRACT

Objective: Acute coronary syndromes are at the top of all death causes in the world and in our country. There are some tests routinely used in the diagnosis of acute coronary syndromes. There are also some risk scorings used in these patients at the same time. However, these risk scorers have very variable parameters. In this study, we aimed to investigate whether full blood count parameters are predictive of the clinical course of acute coronary syndromes.

Matherial and Methods: The study included 330 patients with acute coronary syndrome who were admitted to the Emergency Department of Ankara Yildirim Beyazit University Ataturk Training and Research Hospital. Patient's demographics, total blood count parameters, neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), TIMI and GRACE risk scores, and ECG findings were recorded. Length of stay, in-hospital mortality and 6-month mortality were followed.

Results: In our study, 77.3% of the patients were male and 22.7% were female. The mean age was 61 ± 12. NLR values ($p = 0.009$) and monocyte counts ($p < 0.001$) were significantly different in all groups in terms of in-hospital mortality. There was a significant difference in NLR values ($p = 0,045$) and monocyte counts ($p = 0,026$) in all groups in terms of 6-month mortality. There was no statistically significant difference between NLR 1 and other groups ($p = 0,006$) and between NLR 2 and 3 ($p = 0,248$) in terms of in-hospital mortality among NLR subgroups. There was no significant difference in the 6-month mortality between NLR subgroups in this study ($p = 0.131$). Correlation between GRACE score and troponin was moderate ($p < 0.001$; rho = 0.482), between GRACE score and NLR was weak ($p < 0.001$; rho = 0.393), and between troponin and NLR was weak ($p < 0.001$; rho = 0.348).

Conclusion: Some parameters such as number of neutrophils, number of neutrophils, number of monocytes, NLR, etc. obtained from whole blood counts which are cheap and fast results in patients following acute coronary syndrome in emergency services may help in predicting the prognosis and mortality of patients and clinical decision making process.

Key Words: Acute coronary syndrome, neutrophil, lymphocyte, ratio, monocyte

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKS	Akut koroner sendrom
KVH	Kardiyovasküler hastalık
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
KAH	Koroner arter hastalığı
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
MI	Miyokard infarktüs
AMI	Akut miyokard infarktüsü
STEMI	ST elevasyonlu MI
NSTEMI	ST elevasyonu olmayan MI
EKG	Elektrokardiyografi
QwMI	Q dalgalı MI
NQMI	Q dalgasız MI
MCP	Monosit kemotaktik protein
TNF-α	Tümör nekrozis faktör alfa
WBC	Beyaz kan hücresi
NLR	Nötrofil / lenfosit oranı
PLR	Platelet / lenfosit oranı
KAG	Koroner anjiyografi
ESC	European Society of Cardiology
AHA	American Heart Association
LBBB	Sol dal bloğu
PKG	Perkütan koroner girişim
CABG	Koroner arter bypass grefti
TIMI	Trombolysis in Myocardial Infarction
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
ASA	Asetil salisilik asit
cTn	Kardiyak troponin
hsTn	Yüksek duyarlılıklı troponin
TnT	Troponin T
TnI	Troponin I

TnC	Troponin C
LDH	Laktat dehidrogenaz enzimi
AST	Aspartat aminotransferaz enzimi
hsTnT	Yüksek duyarlılıklı troponin T
CK	Kreatin kinaz
CK-MB	Kreatin kinaz MB izoenzim

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Ateroskleroz süreci

Şekil 2.2. AKS patolojisi ve akış şeması

Şekil 2.3. Koroner arterlerin durumuna göre tip 1 ve 2 miyokard infarktüsü arasındaki fark

Şekil 2.4. GRACE risk sınıflaması

Şekil 2.5. AMI semptomlarının başlangıç zamanına göre kardiyak biyobelirteçler

Şekil 4.1 GRACE risk skoru ve NLR korelasyonu

Şekil 4.2 GRACE risk skoru ve troponin korelasyonu

Şekil 4.3 NLR ve troponin korelasyonu

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. NSTEMI için TIMI risk skorlaması

Tablo 4.1. Cinsiyete göre tanıların dağılımı

Tablo 4.2. Cinsiyetlere göre yaşın dağılımı

Tablo 4.3. Tüm gruplarda vital bulguların ve kan parametrelerinin parametrelerinin dağılımı

Tablo 4.4. Hastane içi mortalitelerin cinsiyetlere göre dağılımı

Tablo 4.5. 6 aylık mortalitenin cinsiyetlere göre dağılımı

Tablo 4.6. Tüm gruplarda kan parametrelerinin hastane içi mortalite gruplarına göre farkları

Tablo 4.7. Tüm gruplarda kan parametrelerinin 6 aylık mortalite gruplarına göre farkları

Tablo 4.8. NSTEMI hastalarında TIMI skorlarının hastane içi mortalite açısından dağılımı

Tablo 4.9. NSTEMI hastalarında TIMI skorlarının 6 aylık mortalite açısından dağılımı

Tablo 4.10. NSTEMI hastalarında GRACE skorlarının ile hastane içi mortalite açısından dağılımı

Tablo 4.11. NSTEMI hastalarında GRACE skorlarının ile 6 aylık mortalite açısından dağılımı

Tablo 4.12. NLR gruplarının kendi içinde vital bulgular ve kan parametreleri açısından dağılımı

Tablo 4.13. NLR alt gruplarının hastane içi mortalite açısından dağılımı

Tablo 4.14. NLR alt gruplarının 6 aylık mortalite açısından dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut koroner sendromlar, dünyada ve ülkemizde tüm ölüm sebepleri içersinde en üst sırada yer almaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çok sık görülmesi nedeniyle yüksek morbidite, mortalite oranlarına sahiptir ve bundan ötürü sağlık sistemi maliyetlerine oldukça büyük bir yük getirmektedir. Bundan daha da önemlisi, koroner arter hastalığı sebebiyle tedavi görmekte olan hastalar, koroner arter hastalığının komplikasyonlarından ve uzun vadeli sonuçlarından muzdarip olmakta ve ölüm riskiyle karşı karşıya kalmaktadırlar. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2016 yılında ölüm sebeplerinin birinci sırasında % 39,8 ile dolaşım sistemi hastalıkları yer almaktadır. Dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin % 40,5' inden ise koroner arter hastalığı sorumlu tutulmaktadır.

Akut koroner sendromlar, sahip oldukları yüksek mortalite oranları ve erken yaşta ciddi hayati fonksiyon kayıpları ortaya çıkarmaları sebebiyle acil serviste oldukça iyi teşhis ve tedavi edilmesi gereken gerçek acil durumlar içersinde yer alır. Acil servislerde, akut koroner sendrom şüphesiyle her gün birçok hasta takip edilmektedir. Bu hastalar takipleri sırasında uzun süreler boyunca acil servislerde bulunmak zorunda kalmaktadırlar. Bu durum da hem hastalar açısından zaman kayıplarına sebep olmaktadır hem de acil servis kalabalığında artış ile sonuçlanmaktadır.

Günümüzde akut koroner sendromların teşhisinde rutin olarak kullanılan elektrokardiyografi, kan tetkiklerinde bakılan kardiyak belirteçler, ekokardiyografi ve bazı ileri görüntüleme yöntemleri mevcuttur. Aynı zamanda bu hastalarda acil serviste kalış sürelerini ve hastanede yatış sürelerini kısaltmak ve tedavilerine yön vermek amacıyla kullanılan bazı risk skorlamaları da bulunmaktadır. Ancak bu risk skorlamaları oldukça değişkenlik gösteren parametrelere sahiptir. Bu yüzden bu risk skorlamalarını destekleyecek bazı parametreler ve yöntemler günümüzde halen araştırma konusu olmaktadır.

Akut koroner sendrom nedeniyle acil servislerde takip edilen hastaların tam kan sayımlarından elde edilen beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı,

monosit sayısı, platelet sayısı, nötrofil / lenfosit oranı, platelet / lenfosit oranı gibi bazı parametreler klinik karar verme sürecinde ve hastaların prognozunu ve mortalitelerini öngörmede yardımcı olabilir.

Bu çalışmada neredeyse tüm acil servislerde mevcut olan, ucuz ve hızlı sonuç veren tam kan sayımı parametrelerinin akut koroner sendromların klinik seyrinde prediktif açıdan değerli olup olmadığını prospektif olarak araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut koroner sendromlar

2.1.1. Tanım

Akut koroner sendrom (AKS)' lar, hastaneye başvuruların ve yatışların en sık nedenini oluşturmakla beraber kısa ve uzun dönem mortbidite ve mortaliteleri yüksektir. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), Avrupa'da her yıl 3.9 milyon ölüme sebep olmaktadır. Avrupa'daki tüm ölümlerin % 45'inden KVH sorumludur. Avrupa'da tüm ölümlerin erkeklerde % 40'ından, kadınlarda % 49'undan KVH sorumludur (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) koroner arter hastalığı (KAH)'na bağlı ölümlerin önümüzdeki 20 yıl içerisinde erkeklerde % 137, kadınlarda da % 120 artacağını öngörmektedir (2). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2016 yılında ölüm sebeplerinin birinci sırasında % 39,8 ile dolaşım sistemi hastalıkları yer almaktadır. Bunu; %19,7 ile iyi ve kötü huylu tümörler, % 11,9 ile solunum sistemi hastalıkları izlemektedir. Dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin % 40,5'ine KAH' nın, % 23,6'sına ise serebrovasküler hastalıkların sebep olduğu bildirilmiştir (3). TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışması tarama verileri KAH' nın ülkemizde 1990'dan beri yılda % 6.4 hızında arttığını göstermektedir (4). KAH tüm dünyada ülkelerin sağlık giderleri için ciddi bir yük oluşturmaktadır. ABD verilerine göre tüm yatarak tedavi gören hastaların giderlerinin dörtte birini KAH oluşturmaktadır (5). AKS, 60 yaş altında erkeklerde kadınlardan 3-4 kat daha fazla görülürken, 75 yaş üstünde bu hastaların büyük çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (6).

AKS, genellikle koroner kan akışındaki ani bir düşüşe bağlı olarak ortaya çıkan, akut miyokardiyal iskemi ve / veya infarktüs ile sonuçlanan bir dizi olayı belirten bir terim olarak tanımlanmıştır. AKS, KAH' nın ilk bulgusu olabilir ya da KAH olan hastalarda tekrarlayabilir. Miyokard infarktüs (MI)' ü olan hastalar acil servise en sık göğüste rahatsızlık hissi ve ağrı ile başvururlar. Ağrı genellikle sıkışma ve baskı tarzında olup, sıklıkla retrosternal yerleşimlidir, sıklıkla göğüs anteriorundan sol tarafa veya her iki tarafa yayılır. Sol kolun ulnar yüzü boyunca aşağı doğru yayılabilir. Bazı olgularda ağrı epigastriumda başlar ve abdominal

hastalıkları taklit edebilir. Bazen ağrı omuzlara, boyuna, çeneye ve interscapular bölgeye yayılır ve MI' da ağrı, genellikle 30 dakikadan fazla sürer ve sıklıkla bu ağrıya terleme, bulantı gibi ek şikayetler eşlik eder ancak özellikle kadınlar, yaşlılar ve diyabetikler bu bulgular olmadan da başvurabilirler. Kadınlar, erkeklerle karşılatırıldığında daha geç ve sıklıkla atipik semptomlarla başvurmaktadırlar (7). Yazıcı ve ark. yaşlı hastaların infarktüsün ilk saatlerinde iskemik tipte göğüs ağrısından ziyade, sol ventrikül yetmezliği semptomları, dispne, terleme, bulantı, kusma, konfüzyon, senkop ve inme gibi atipik semptomlarla daha sık başvurduklarını saptamışlardır (8). Muller ve ark. MI' ın en sık sabah 6 ile öğlen 12 arasındaki saatlerde ortaya çıktığını ve sabah erken saatlerde katekolamin, kortizol, fibrinojen düzeylerinin ve trombosit agregasyonunun arttığını saptamışlardır (9). Akut koroner sendromların yaklaşık % 70' ini ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsleri oluşturur (10).

2.1.2 Patofizyoloji

KAH, koroner arter kan akımının genellikle aterosklerotik bir plakla azalması veya tıkanması gibi miyokardın beslenmesini bozan çeşitli faktörlerin oluşturduğu bir hastalık olarak adlandırılabilir. Miyokardın beslenmesini bozan nedenler koroner arterlerle ilgili olabileceği gibi, kalp kapakları veya miyokard ile ilgili patolojilere de bağlı olabilir.

Koroner damarlardaki aterosklerotik durum başlamadan önce endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. Koroner arterlerdeki aterosklerozun komplike olmasında endotel disfonksiyonu önemli rol oynar. Endotel disfonksiyonu sonrası inflamasyon, lipid birikimi, fibröz hiperplazi ve sonuçta aterosklerotik plak oluşur (11).

AKS, miyokard hücre nekrozu veya nekrozsuz iskemik koroner arter hastalığının akut evreleri için kullanılır. AKS, trombozla, emboliyle ve miyokard perfüzyonunun farklı derecelerde tıkanıklığıyla komplike olan koroner arter plak rüptürü ardından ortaya çıkan klinik belirtileri kapsar. Klinik belirtiler, miyokard iskemisinin boyutuna ve şiddetine dayanır. Miyokard iskemisine duyarlı biyobelirteçlerin (örn. troponinler) artışı, miyokard hücre nekrozunu gösterir ve miyokard infarktüsü tanımını ortaya çıkartır (12,13).

AKS' ın etyolojisinde ateroskleroz dışında travma, disseksiyon, tromboemboli, konjenital anomali, madde kullanımı, toksikasyonlar veya kardiyak kateterizasyon komplikasyonları da yer alır (14,15).

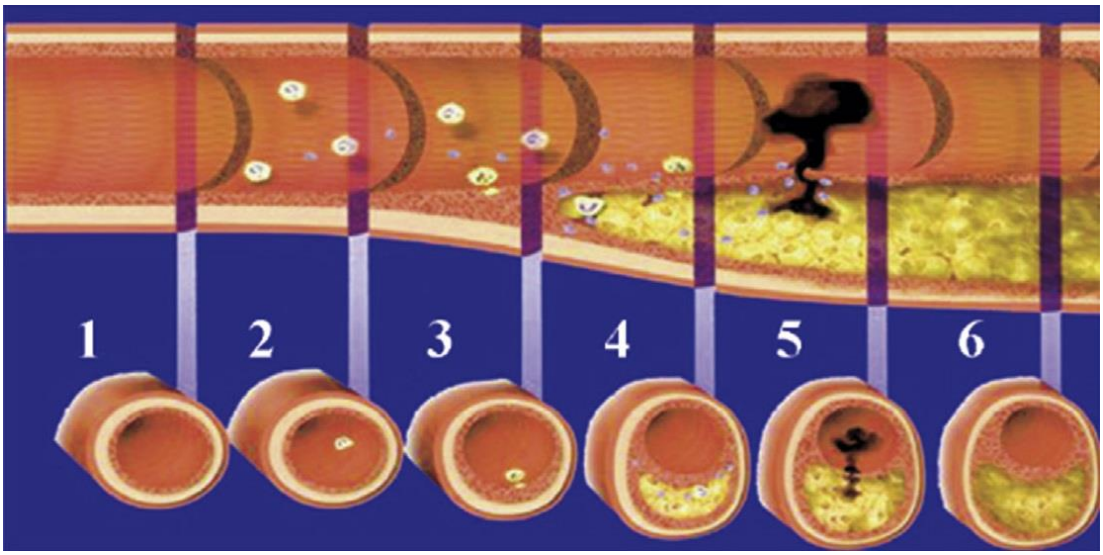
2.1.2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz koroner, serebral ve periferik arter hastalığına neden olan patolojik bir süreçtir. Lipid birikimine bağlı olarak genellikle orta ve büyük arterlerde olmak üzere her boyuttaki damarları etkileyen sistemik inflamatuar ve fibroproliferatif bir hastalıktır (16). Aterosklerozun fizyopatolojisinde; endotel disfonksiyonu, dislipidemi, hiperkoagulopati, inflamasyon, oksidatif stresin yer aldığı bildirilmiştir (17).

Endotel disfonksiyonu, lökositlerin adezyonuna, damar duvarında lipoprotein birikimine, monositlerin endotele yapışmasına ve sonrasında köpük hücrelerinin oluşmasına neden olur. Bozulan endotelyal tabakaya yerleşen plateletler ise, mediatörlerin salgılanmasına ve tromboz oluşumuna sonrasında hem ekstraselüler hem de intraselüler lipid birikimine yol açarak ateroskleroza zemin hazırlar (16,17).

Ateroskleroz sürecinde şu basamaklar yer alır (Şekil 2.1) (7):

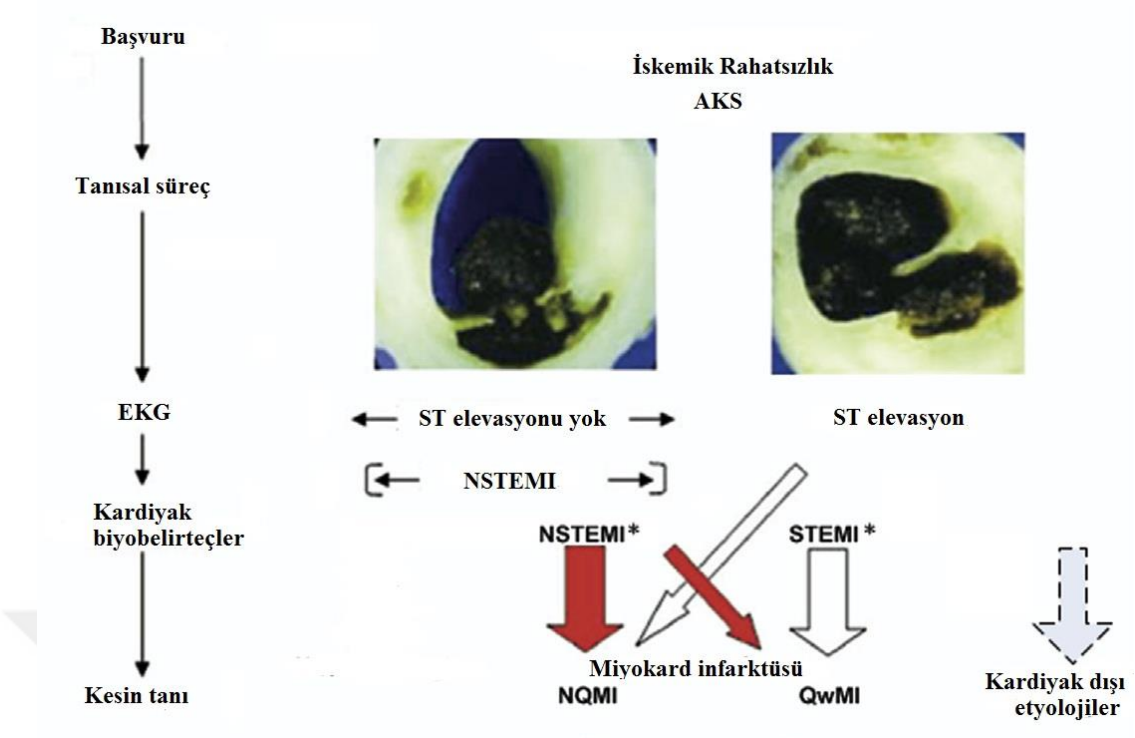
1) Subintimada ekstraselüler lipid birikimi,
2) Fibrofatty plak oluşumu,
3) Prokoagülan aşama,
4) Fibröz kapsülün zayıflaması
5) Fibröz kapsülün bozulması ile AKS gelişimi
6) Trombüs rezorpsiyonu sonrası kollajen birikimi ve düz kas hücre büyümesi



Şekil 2.1 Ateroskleroz süreci (7)

Aterosklerozun ilk fazında, histolojik olarak intimadaki fokal kalınlaşma ile birlikte düz kas hücrelerinde ve ekstraselüler matrikste lipid birikimi mevcuttur. Düz kas hücreleri intima tabakasına göç eder ve orada çoğalırlar. Sonrasında ekstraselüler lipid birikimi yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Yağlı çizgiler lipid depozitleri dışında makrofajları ve T lenfositleri içerir. Hasara karşı oluşan vasküler hücre adezyon molekülü-1, hücre içi adezyon molekülü-1 ve E-selektin intraselüler adezyonu sağlar. Bu adezyon molekülleri, endotelden salgılanan interlökinler (IL), monosit kemoatraktan protein ve makrofaj koloni uyarıcı faktör ve ile birlikte makrofajların ve T-lenfositlerin arter duvarına girişlerini uyarır ve aterosklerotik plaklar meydana gelir. Aterosklerotik plaklara fibroblastların eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Bu sürece trombozun eklenmesi AKS' un gelişiminden sorumludur (11,16,18).

AKS' da klinik, patolojik, elektrokardiyografi (EKG) ve biyobelirteç korelasyonlarına göre tedavi planı gelişir. Akımın azalması tamamen tıkayıcı trombüs veya subtotal olarak tıkayıcı trombüs ile ilişkili olabilir. ST elevasyonlu MI (STEMI) olan çoğu hastada Q dalgalı MI (QwMI) gelişir ve bazılarında Q dalgasız MI (NQMI) gelişir. ST elevasyonu olmayan MI (NSTEMI) hastalarının çoğunda NQMI gelişir (Şekil 2.2) (7,19).



Şekil 2.2 AKS patolojisi ve akış şeması (7,19)

Ateroskleroz ve AKS' da bazı risk faktörleri mevcuttur. Değiştirilemez risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet ve aile öyküsü bulunurken, değiştirilebilir risk faktörleri arasında obezite, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet, sigara, fiziksel aktivite, beslenme alışkanlıkları bulunur. Bu risk faktörlerinin tanınması ve düzeltilmesi AKS' ın önlenmesinde anahtar role sahiptir. Erkeklerde risk geçen her dekatta artar ve postmenopozal kadınlarda risk erkeklerden daha yüksektir (20). TEKHARF çalışmasına göre Türkiye' de her dekatta risk erkeklerde 1,8, kadında ise 1,9 katına çıkmaktadır (4). Kişinin birinci derece erkek akrabalarında 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarında 65 yaşından önce KAH olması, AKS gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır (21). Diyabet AKS gelişiminde önemli risk faktörleri arasındadır, ateroskleroza bağlı AKS oranının diyabetiklerde 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (22) Hipertansiyon da ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunarak AKS' da önemli risk faktörleri arasına girer. Hipertansiyon artmış miyokardiyal oksidatif stres ve endotel hasarı sebebiyle aterosklerozda rol oynar (23). Obezitenin, beslenme alışkanlığının ve fiziksel aktivitenin de birbirleriyle ilişkili olarak dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, KAH riskini ciddi ölçülde arttırdığı belirlenmiştir (24). Son olarak sigara kullanımının da endotel hasarına ve artmış trombosit agresyonuna bağlı

olarak ateroskleroz ve AKS gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (25).

INTERHEART çalışmasında, değiştirilebilir risk faktörlerinden dislipidemi, hipertansiyon, sigara ve alkol alışkanlığı, diyabet, beslenme alışkanlığı, fiziksel aktivite ve obezitenin AKS' ın % 90' ından fazlasından sorumlu olduğu gösterilmiştir (26).

2.1.2.2 İnflamasyon süreci ve kan hücrelerinin rolü

İnflamasyon, uyarıcı bir etken sonucunda kan hücrelerinden salınan kimyasal mediatörlerle meydana gelen vasküler ve hücresel cevaba neden olan olayların bir bütünüdür. İnflamasyon ve tamir mekanizmaları iç içedir. Bir yandan hücresel hasarı başlatan etken yok edilmeye çalışılırken diğer yandan hasar gören dokunun tamir mekanizmaları devreye girmektedir.

İnflamasyon süreci, ateroskleroz, endotel hasarı, plak oluşumu, plak rüptürü ve trombüs oluşumunda ve bu sebeple hastalık progresyonunda önemli rol oynar (27,28). Aterosklerozun olduğu yerde inflamasyon ortaya çıkar ortaya çıkan inflamasyon ise AKS' da endotel hasarının yanıtı olmasının yanı sıra prognostik süreçte hasarın daha ilerlemesine yol açar (29). İnflamasyon ve kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya gelmesi vasküler hemostazın bozulmasına neden olur bu da koroner arterlerde ateroskleroz meydana gelmesine neden olur.

İnflamasyon, akut ve kronik olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Akut inflamasyon kısa sürelidir ve nötrofiller rol alır. Akut inflamasyon; travma, enfeksiyon, immün reaksyonlar, iskemi, yabancı cisimler olmak üzere birçok etken tarafından tetiklenebilmektedir. Kronik inflamasyon ise iltihap, doku hasarı, ve iyileşme süreçlerinin birlikte olduğu lenfositler ve makrofajların rol oynadığı, vasküler proliferasyon, fibrozis ve skarlaşmanın ortaya çıktığı uzun süreli olayların bir bütünüdür.

İnflamasyona hücresel yanıt ise lökositlerin marjinasyonu, endotele adezyonu ve lökositlerin damar duvarı boyunca hareketi ile ortaya çıkar, sonrasında endotele sıkı bir şekilde adezyon olur, endotel hücreleri arasında transmigrasyon gerçekleşir ardından fagositoz ve intravasküler yıkım meydana gelir. Lökositlerin ürettikleri mediatörlerin, ekstraselüler sıvıya salgılanması ile hücresel cevap meydana gelir. Tüm bu inflamatuar süreçten birçok kimyasal molekül sorumlu tutulmaktadır. Bu

moleküller içerisinde; trombosit aktive edici faktör (PAF), sitokinler, kemokinler, monosit kemotaktik protein (MCP), interselüler adezyon molekülü (ICAM-1), makrofaj ve granülosit- makrofaj koloni stimüle edici faktör, CD40, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-18 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) sayılabilir.

Koroner arterlerin inflamasyon sürecinde birçok kan hücresi rol oynamaktadır. Bunlar içerisinde makrofajlar, monositler, nötrofiller, T lenfositler, trombositler yer alır. Lökositler bu süreçte en önemli role sahiptir. Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, Akut koroner sendromlu hastalarda sonuçları önceden tahmin etmede ve prognozu öngördürmede birçok farklı çalışmada inflamatuar bir biyobelirteç olarak kullanılmıştır (30–32). Bunun dışında WBC sayısı, akut miyokard infarktüsü (AMI) hastalarında mortalitenin bir göstergesi olarak yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (33,34). WBC' nin bir alt grubu olarak nötrofiller, plak rüptürünün oluşumunda rol oynadığı gibi infarkt iyileşmesi ve reperfüzyon hasarında da rol oynamaktadır. Nötrofillerin artmış infarkt alanı, artmış doku hasarı ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (35,36). AMI olan hastalarda gözlenen rölatif lenfopeni, artan endojen kortizol ile ilişkili bir stres cevabı olarak kabul edilmektedir (37). Yapılan çalışmalarda, düşük lenfosit sayısının AKS' da ortaya çıkabilecek kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (38,39). Bu iki kan parametresini bir arada bağımsız bir gösterge olarak birleştiren ve kolay erişilebilen nötrofil / lenfosit oranı (NLR) ise koroner arterlerde inflamasyon sürecinin ve prgonozun iyi bir göstergesidir (40).

Trombositler (platelet) de beyaz kan hücreleri gibi aterosklerozun oluşum sürecinde önemli bir role sahiptir. Trombositler hem plak oluşumundan hem de plağın rüptürü sonucu fibrin oluşumudan sorumludur. Birçok inflamatuar mediatör, trombositlerden salınmaktadır. Trombositlerden salınan CD40 gibi mediatörler, düz kas hücreleri, makrofajlar / monositler, T lenfositler ve trombositler arasındaki etkileşim sonucunda tromboz oluşumunda rol oynar (41). İnflamuar hücrelerin ateroskleroz patogenezinde oynadıklar anahtar rol sebebiyle NLR gibi platelet / lenfosit oranı (PLR)' nın da AKS' da tek başına trombosit sayımı ve lenfosit sayımından daha değerli bir prognostik faktör olduğuna yönelik çalışmalar yapılmıştır. PLR' nın AMI hastalarında MI' nün tekrarlaması, aritmi, kalp yetmezliği gibi komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (42).

Beyaz hüre sayısı, nötrofil sayısı, NLR, PLR gibi kan değerlerinin AKS' da prognozu, mortaliteyi, komplikasyonları ve hastanede kalış süresini öngörmede değerli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (30–32,34,35,40,43–46).

2.1.3. Sınıflandırma

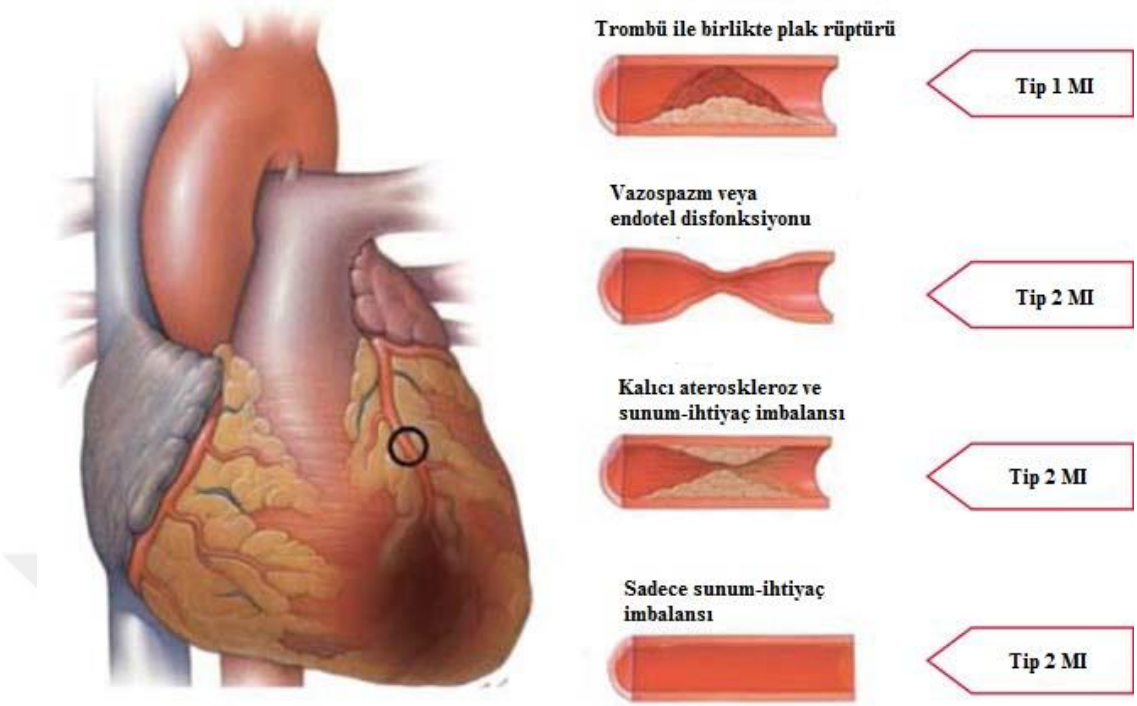
AKS, ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) ve ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) olarak ikiye ayrılır. Hastaların tedavilere hızlı ulaşabilmesi adına, devam eden göğüs ağrısı veya iskemi göstergesi olabilecek ağrı eşdeğeri şikayetlere ve EKG' de en az iki ardışık derivasyonda ST segment elevasyonun eşlik etmesi STEMI olarak adlandırılmıştır. Koroner arter tamamen tıkandıysa, EKG' de ST segment elevasyonu veya yeni gelişen sol dal bloğu saptanır, anahtar nokta, koroner anjiyografi (KAG)' nin reperfüzyon tedavisi için uygulanabilir olup olmadığını belirlemektir. Posterior miyokard enfarktüsü olan hastalar hariç kalıcı ST elevasyonunun olmaması, NSTEMI' ı düşündürmelidir (7). ESC (European Society of Cardiology) tarafından 2012 yılında yayınlanan miyokard infarktüsünün evrensel sınıflandırması (13):

- Tip 1 Spontan miyokard infarktüsü: Aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyon, fissürasyon, erozyon veya diseksiyon ile ilişkili olarak ortaya çıkan bir veya daha fazla koroner arterde intramuminal tromboz ile birlikte azalan miyokard kan akımı veya distal platelet embolisi sonucu ortaya çıkan miyosit nekrozu ile ilişkilidir. Hastada altta yatan ciddi KAH var olabilir, ancak bazen de tıkanıklık oluşmaz veya KAH olmaz.
- Tip 2 İskemik imbalansa sekonder miyokard infarktüsü: KAH dışındaki bir durumun, miyokard oksijen sunum ve / veya ihtiyacı arasındaki dengesizliğe katkıda bulunduğu, nekroz ve miyokard hasarının örneklerinde ortaya çıkar, ör. koroner arter spazmı, koroner endotel disfonksiyonu, koroner emboli, taşi- / bradi- aritmiler, anemi, solunum yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi olan veya olmayan hipertansiyon ve hipotansiyon.
- Tip 3 Biyobelirteçler ölçülemeden ölümle sonuçlanan miyokard infarktüsü: Miyokard iskemisini düşündüren semptomlarla ve yeni iskemik EKG değişiklikleri ya da yeni sol dal bloğu (LBBB) olduğu düşünülen durumda ortaya çıkan kardiyak ölümdür, ancak ölüm kan

örneklerinin sonucu elde edilemeden meydana gelir. Kardiyak biyobelirteçler yükselmeden önce veya nadir durumlarda kardiyak biyobelirteçler alınamadan meydana gelir.

- Tip 4a Perkütan koroner girişim (PKG) ile ilişkili miyokard infarktüsü: Bazal değerleri normal olan hastalarda kardiyak troponin (cTn) değerlerinin 5 x 99 persentilin üzerine çıkması veya bazal değerleri yükselmiş hastalarda cTn değerlerinin % 20' den fazla yükselmesi olarak tanımlanır. Buna ek olarak, miyokard iskemisini düşündüren semptomlar veya yeni iskemik EKG değişiklikleri veya yeni LBBB veya majör bir koroner arter veya yan dala ait anjiyografik olarak gösterilen kayıp veya yavaş ya da olmayan akım veya kardiyak emboli veya yeni miyokardın kaybının görüntülenmesi veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğu gerekir.
- Tip 4b Stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsü: Miyokardiyal iskemi durumunda yükselen ve / veya düşen kardiyak biyobelirteçlerden en az birinin 99 persentilin üzerinde olması ve anjiyografi veya otopsi ile tespit edilir.
- Tip 5: Koroner arter bypass grefti (CABG) ile ilişkili miyokard infarktüsü: Bazal cTn değerleri normal olan hastalarda kardiyak biyobelirteç değerlerinin 10 x 99 persentilin üzerine çıkması olarak tanımlanır. Buna ek olarak, yeni patolojik Q dalgaları veya yeni LBBB veya anjiyografi ile belgelenmiş yeni graft veya yeni doğal koroner arter oklüzyonu veya yeni miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareketi bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması gerekir.

KAH dışındaki bir koşulun miyokard oksijen sunum ve / veya ihtiyaç dengesizliğine katkıda bulunduğu nekrozla birlikte miyokardiyal hasarın olduğu durumlarda, tip 2 MI terimi kullanılır (Şekil 2.3) (13).



Şekil 2.3 Koroner arterlerin durumuna göre tip 1 ve 2 miyokard infarktüsü arasındaki fark (13)

2.1.3.1. Miyokardiyal infarktüs tanı kriterleri

ESC (European Society of Cardiology) tarafından 2012 yılında yayınlanan 3. Evrensel MI tanı kriterleri (13):

1. Aşağıdakilerden herhangi birinin olması akut miyokard infarktüsü tanısı koydurur:
   - Kardiyak biyobelirteçlerden en az birinin referans üst sınırının 99 persentilin üzerinde olması ile birlikte biyobelirteç değerlerinde (tercihen kardiyak troponin) yükselme ve / veya düşüşün saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin bulunması:
     - İskemi semptomları
     - Yeni veya yeni olduğu düşünülen anlamlı ST-T segment değişikliği veya yeni sol dal bloğu (LBBB)
     - EKG de patolojik Q dalgalarının gelişmesi
     - Yeni gelişen miyokard hücresi kaybı veya yeni gelişen bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması

- Anjiografi veya otopside koroner trombüsün belirlenmesi

- Kardiyak biyobelirteçler ölçülemeden veya biyobelirteç değerleri yükselmeden gerçekleşen miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişikliği veya yeni gelişen LBBB ile birlikte kardiyak ölüm.
- Perkutan koroner girişim (PKG) ile ilişkili MI: Bazal troponin seviyesi normal olan hastalarda troponin değerinin 5 x 99 persentilin üzerine çıkması veya bazal değerleri yüksek olan hastalarda troponin değerinde % 20'den fazla artış olarak tanımlanır. PKG ile ilişkili MI tanısı için ek olarak miyokard iskemisi düşündüren belirtiler veya yeni iskemik EKG değişiklikleri veya işlem komplikasyonları ile uyumlu anjiografik bulgular veya yeni miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun kanıtlanması gerekir.
- Stent trombozu ile ilişkili MI: Artış veya yükselişin olduğu kardiyak biyobelirteçlerden en az birinin 99 persentilin üstünde olması ile birlikte miyokard iskemisinin anjiografi ve / veya otopsi ile kanıtlanması gerekir.
- Koroner bypass grefti (KABG) ile ilişkili MI: Bazal troponin değerleri normal olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin 10 x 99 persentilin üstünde olması olarak tanımlanır, ek olarak yeni patolojik Q dalgaları veya LBBB veya anjiografik olarak belirlenen yeni greft tıkanıklığı veya yeni koroner arter tıkanıklığı veya yeni miyokard kaybı veya yeni duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtları gerekir.

2. Aşağıdakilerden herhangi birinin olması geçirilmiş miyokard infarktüsü tanısı koydurur:

- İskemik olmayan nedenlerin yokluğunda, belirtiler olsun ya da olmasın patolojik Q dalgalarının varlığı.
- İskemik olmayan nedenlerin yokluğunda, incelmiş ve hareket kusuru olan bölgesel miyokard doku kaybının görüntüleme ile kanıtlanması.
- Geçirilmiş MI' ın patolojik bulguları.

2.1.3.2. ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI)

AHA (American Heart Association) tarafından 2013 yılında ve ESC (European Society of Cardiology) tarafından 2017 yılında, STEMI tanısı için EKG kriterleri yayınlanmıştır (6,47):

- Birbirine komşu en az iki derivasyonda 1 mm (0,1 mV) elevasyon olması.
- V2 ve V3 derivasyonlarında; 40 yaş üstü erkek hastalarda 2 mm, 40 yaş altı erkek hastalarda 2,5 mm veya kadınlarda 1,5 mm elevasyon olması tanısaldır.

EKG'de ST segment elevasyonları olan hastaların dışında doğrulanmış posterior MI ve yeni gelişen ya da yeni geliştiği düşünülen LBBB varlığı da STEMI olarak kabul edilir. LBBB, başvuru sırasında çoğunlukla nadiren yenidir. Bunun için, izole LBBB olması, tek başına STEMI olarak tanı için yeterli değildir. Bu durumda Sgarbossa kriterleri kullanılmalıdır:

- QRS ile aynı yönlü ≥1mm ST elevasyonu olması (5 puan)
- V1,V2 veya V3'de ≥1mm ST depresyonu olması (3 puan)
- QRS ile zıt yönlü ≥5mm ST elevasyonu olması (2 puan)

Üç puan ve üzeri MI tanısı için % 90 spesifite göstermektedir ancak sensitivitesi % 36'dır (48). Tabas ve ark. (49)' nın yaptığı bir sistematik derlemede benzer sonuçlar elde edilmiştir, sgarbossa ≥ 3 olan hastalarda spesivite %98, sensitivite %20 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak sgarbossa kriterlerinin spesifitesi çok yüksektir ancak sensitivitesi çok düşüktür yani kriterlerin varlığı yüksek ihtimalle MI düşündürür ancak yokluğunun MI tanısını dışlama değeri oldukça düşüktür.

2.1.3.3. ST segment elevasyonu olmayan miyokard infaktüsü (NSTEMI)

EKG'de ST segment elevasyonu olmadan, bazı durumlarda ST segment depresyonu ve / veya T dalga negatifliği ile birlikte olabilmektedir. ST-T değişiklikleri birçok derivasyonda ortaya çıkabilir ancak genellikle iskemik miyokard alanına uygun olarak EKG'de lokalize olmaktadır.

Yeni gelişen, en az iki ardışık derivasyonda olan, 0,5 mm' den fazla ST segment çökmesi ve / veya en az iki ardışık derivasyonda olan dominant R dalgası

veya R / S >1 ile birlikte 2 mm' den fazla T dalga inversiyonu olarak tanımlanmıştır. Kardiyak biyobelirteçlerde yükselme ile birlikte ya da birlikte olmadan AKS düşündüren iskemik semptomlar ile karakterizedir. Fakat bu bulgular ya da Qdalgası varlığı tanıya az miktarda yardımcı olur. D3 derivasyonundaki Q dalgaları normal bir bulgudur. Göğüs ağrısı ile başvuran bir hastada EKG' nin normal olması AKS' u dışlamaz, çünkü bu hastaları % 1-6' sında MI saptanmaktadır (50).

ST-T değişikliklerinin alternatif nedenleri arasında; sol ventrikül anevrizması, perikardit, miyokardit, dal blokları, sol ventrikül hipertrofisi, hiperkalemi, Prinzmetal angina, erken repolarizasyon, Takotsubo kardiyomiyopatisi ve Wolff-Parkinson-White preeksitasyon sendromu yer alır. Santral sinir sistemi hadiseleri ve trisiklik antidepresanlar veya fenotiyazinler ile tedavi derin T dalgası inversiyonuna neden olabilir.

AKS düşündüren göğüs ağrısı veya diğer semptomları olan hastalarda, hastanın acil servise varışının ilk 10 dakikası içerisinde, 12 derivasyonlu EKG çekilmeli ve iskemik değişiklikler açısından değerlendirilmelidir. AKS ile uyumlu semptomlar ile başvuran tüm hastalarda yükselme/düşme seyrini belirlemek için, başvuruda ve semptom başlangıcından 3 ila 6 saat sonra kardiyak- spesifik troponin düzeyleri ölçülmelidir. Troponin yükselmesi varlığı ve miktarı kısa ve uzun dönem prognoz tayininde kullanışlıdır (7,13).

2.1.3.4. Ventriküler pace ritmi olan hastalarda MI tanısı

MI'ın EKG ile tanısında, sol dal bloğundaki tanı koyma zorluğu ventriküler pace ritmi olan hastalarda da mevcuttur. EKG' de ventriküler pace ritminde olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada en yüksek spesiviteye ve istatiksel anlamlılığa sahip kriter QRS kompleksi ile zıt yönlü derivasyolarda 5 mm' den fazla ST segment elevasyonu olarak tanımlanan daha önce bahsedilen Sgarbossa kriteri olarak tespit edilmiştir. Diğer iki sgarbossa kriteri de spesivite açısından kabul edilebilir bulunmuştur (51).

2.1.4. Risk derecelendirmesi

Acil servislere, olası AKS semptomlarıyla birçok hasta başvurmaktadır ve bu hastaların birçoğu hastaneye yatırılmaktadır ve sadece %20' sinde AKS tanısı konmaktadır (52). Bu durum özellikle EKG' de belirgin ST elevasyonu olmayan NSTEMI hastalarında risk derecelendirmesini zorlaştırmaktadır ve tedavi sürecini gereksiz uzatmaktadır. Bu nedenle, NSTEMI hastalarının özelliklerine göre ayrılmasını ve tedavisini kolaylaştırmak için kullanılabilir risk derecelendirme araçlarına ihtiyaç duyulmuş ve geliştirilmiştir.

2.1.4.1. TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction) risk skoru

Yapılan klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, NSTEMI hastalarında TIMI risk skoru çıkarılmış ve test edilmiştir. Hastaların aldıkları skorlara göre; on dört günlük süre boyunca, tüm vakalar için mortalite, yeni veya tekrarlayan MI, acil revaskülarizasyon ihtiyacı yüzdesi yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (Tablo 2.1) (53). Bu skor yaş, son 1 haftada asetil salisilik asit (ASA) kullanımı, son 24 saatte 2 kez anjina öyküsü, var olan % 50' den fazla koroner arter darlığı, EKG' de ST segment değişimi, koroner arter hastalığı için en az 3 risk faktörü, kardiyak biyobelirteç yükselmesini içeren 7 özelliğe dayanarak puan verir. Her bir özellik 1 puan alır. Hastalar aldıkları skorlara göre; 0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-7 yüksek risk olarak ayrılmıştır. Veriler, yüksek skorlu NSTEMI hastalarında 30 günlük ve 1 yıllık mortalite riskinin toplam çalışma popülasyonundan daha yüksek olduğu göstermiş ve risk skorunun prognostik değerinin yüksek olduğu bulunmuştur (54). Reperfüzyon tedavisi uygulanmayan hastalarda, risk skoru ölüm oranlarını düşük tahmin etmiş ve daha düşük ayrım değeri öngörmüştür. Ancak, bu puan hastaların 30 günlük mortalite açısından yüksek risk, orta risk veya düşük risk kategorilerine ayrılması için basit ve pratik bir yatak başı aracıdır (7).

TIMI skoru	On dört günlük süre boyunca, tüm vakalar için mortalite, yeni veya tekrarlayan MI, acil revaskülarizasyon ihtiyacı yüzdesi
0-1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6-7	40,9

Tablo 2.1 NSTEMI için TIMI risk skorlaması (53)

2.1.4.2. GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk skoru

AKS' da tüm hasta sonuçlarına dayanarak, hastane içi mortalite ve taburculuktan sonra 6 ay içerisinde mortalite için öngörü gücüne sahip altı değişken elde edildi. Bu skor, skor kartına dayanarak veya taşınabilir cihazlarda ve kişisel bilgisayarlarda çalışan yazılımlar kullanılarak, hastane içi mortalitenin veya 6 aylık mortalitenin sayısal skorunu elde etmek için kullanılabilir (55). Bu risk skoru Killip sınıflaması, sistolik kan basıncı, kalp hızı, yaş, kreatinin ve yüksek duyarlılıklı troponin (hsTn) T ya da I değerlerine, değer aralıklarına göre çeşitli puanlar verilerek kullanılır (Şekil 2.4) (56).

AHA tarafından 2014 yılında yayınlanan, NSTEMI-AKS kılavuzu risk yönetimi için özellikle TIMI ve GRACE skorlarının üzerinde durmaktaydı. GRACE skoru >140 olan hastalar doğrudan erken invaziv girişime gitmeli denilirken, GRACE skoru 109-140 arası olan veya TIMI skoru > 1 olan hastalara 24-72 saat içinde gecikmiş invaziv girişim önerilmektedir (7).

Risk faktörlerini her hasta için yatak başında ölçmek zor olmasına rağmen, bu oluşturulan risk skorlamaları, mortalite riskini ölçmek için basitleştirilmiş bir yöntem sunar ve böylece hastanın, hastane içinde veya taburcu olduktan sonra uygulanan tedavisini yönlendirir.

Carlton ve ark.' nın yaptığı bir çalışmada (57), AKS şüphesi olan hastaların tek hsTn değerleri alınarak ve 5 risk skoru karşılaştırılmış ve % 99,5 negatif prediktif

değer ile erken taburculuk imkanı olan hastaların %30' dan fazlasını tespit etmenin mümkün olduğu saptanmıştır. Risk skorlamalarının hsTn ile birlikteliği, düşük riskli hastaların hastane yatış süresini kısalabilmektedir ve tek troponin sonucu ile acil servisten taburculuğa olanak vermektedir.

Killip sınıflaması		Sistolik kan basıncı, mmHg		Kalp hızı, atım / dk		Yaş		Kreatinin, mg / dL	
I	0	≤80	58	≤50	0	≤30	0	0-0.39	1
II	20	80-99	53	50-69	3	30-39	8	0.40-0.79	4
III	39	100-119	43	70-89	9	40-49	25	0.80-1.19	7
IV	59	120-139	34	90-109	15	50-59	41	1.20-1.59	10
		140-159	24	110-149	24	60-69	58	1.60-1.99	13
		160-199	10	150-199	38	70-79	75	2.00-3.99	21
		≥200	0	≥200	46	80-89	91	>4.0	28
						≥90	100		

Şekil 2.4 GRACE risk sınıflaması (56)

2.1.5. Kardiyak biyobelirteçler

AKS tanısında kullanılan bazı kardiyak biyobelirteçler içerisinde protein yapılı olan troponinler ve miyoglobin bulunurken enzim yapısında olan kreatin kinaz enzimleri, laktat dehidrogenaz enzimi (LDH) ve aspartat aminotransferaz enzimi (AST) yer alır. Günümüzde artık miyoglobin, AST ve LDH, kalbe spesifik olmamaları nedeniyle yerlerini diğer biyobelirteçlere bırakmıştır.

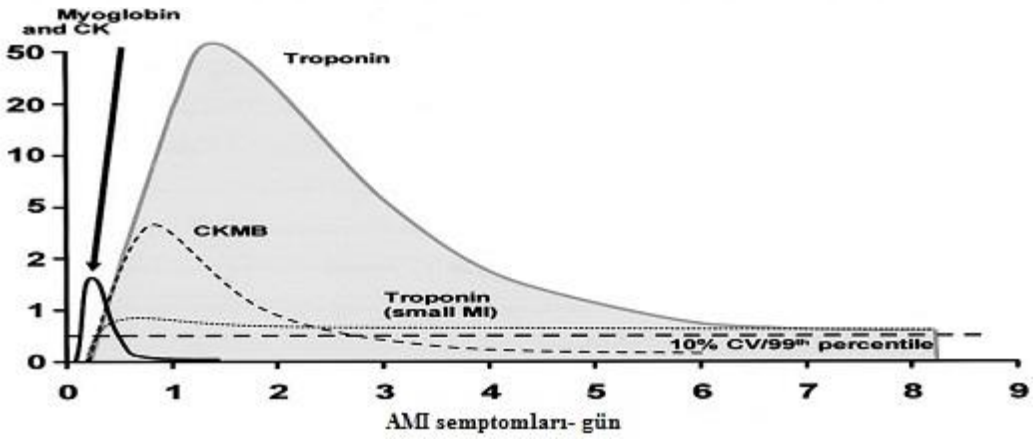
2.1.5.1. Troponinler

Kardiyak troponinler, aktin ve miyozinin kalsiyum aracılı hareketini düzenleyen proteinlerdir. Troponin, üç alt birimden oluşur; troponin T (TnT), troponin I (TnI) ve troponin C (TnC). İki alt birim (troponin I ve troponin T), miyokarda spesifik genlerden oluşmuştur. Troponin C, kalsiyumu bağlar ve kasılmanın başlangıcında göreve alır. Troponin I, aktine bağlanarak miyosit kasılmasının inhibisyonunda görev alırken, troponin T ise tropomiyozine bağlanarak kasılma sırasında troponinlerin aktin üzerindeki pozisyonunu düzenler. Düz kaslarda daaynı izoformda bulunması nedeniyle troponin C artık kullanımdan kalkmıştır.

Troponin T ve I' nın çizgili kas izoformları, bazı kas-iskelet sistemi hastalıkları dışında tespit edilemez. Bu da kardiyak spesifitesinin, kalp kası izoformlarında yüksek olmasının nedenini açıklamaktadır. Kardiyak troponin

ölçümleri, miyosit nekrozunu saptamak için çok hassas sonuçlar vermektedir (58). Yüksek duyarlılık testleriyle kardiyak troponin sadece akut kardiyak hasar olan hastaların kanında değil aynı zamanda sağlıklı insanların kanlarında da tespit edebilir (57). Çizgili kas hasarında ortaya çıkan kreatinin kinaz enzimindeki (CK, CK-MB) yükseklikleri, kalp spesifik olması nedeniyle troponinde ortaya çıkmayacağı unutulmamalıdır.

Yüksek duyarlılıklı troponin T (high-sensitivity cardiac troponin T- hsTnT) düşük konsantrasyonlarda da ölçülebildiği için troponin T ve I' ya göre daha duyarlıdır; hsTnT' nin mutlak değişiklikleri, AMI için göreceli değişikliklerden çok daha yüksek bir tanısal doğruluğa sahiptir AMI' nü diğer hsTnT yükseklik nedenlerinden ayırt edebilir. Troponinler AKS' da, semptom başlangıcından 2-4 saat sonra yükselir. Teste bağlı olarak, değerler 12. saate kadar anormal hale gelebilir. 10-14 gün boyunca kanda yüksek seviyelerde bulunur (Şekil 2.5) (59,60). Kanda bu süre boyunca yüksek olan troponin düzeyleri subakut MI tanısında kullanılmaktadır. AKS şüphesi olan hastaların çok az kısmı hastaneye hemen başvurduğundan dolayı 6 saat sonra alınan troponin ile MI dışlanabilir veya doğrulanabilir. Yüksek riskli hastalarda, AKS' u dışlamak için 6 saat sonraki ölçüm gerekebilir.



Şekil 2.5 AMI semptomlarının başlangıç zamanına göre kardiyak biyobelirteçler (59)

Troponin yüksekliği, kardiyak dışı sebeplerden kaynaklanabileceğinden, troponinin tek ölçümde yüksek olması MI tanısı koydurmaz. Akut troponin yüksekliği görülen kardiyak dışı bazı sebepler şunlardır:

- Taşiaritmi
- Hipotansiyon veya hipertansiyon

- Kardiyak travma
- Akut kalp yetmezliği
- Miyokardit
- Perikardit
- Akut pulmoner tromboembolik hastalık
- Solunum yetmezliği,
- Akut nörolojik hastalıklar,
- İlaç toksisitesi (kemoterapi dahil)
- Sepsis
- Yanıklar

Son dönem böbrek hastalığı olan ve AKS klinik bulgusu olmayan hastalarda sıklıkla kardiyak troponin yüksekliği görülür. Bu durum geleneksel ölçüm yöntemlerinde troponin T' de troponin I' dan daha sık görülür. Kronik olarak yüksek saptanan değerler genellikle MI, miyokardit ve bazen böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği hastalarında görülür (7,61).

Yapılan testin hassasiyeti arttıkça, hastaların büyük bir kısmında troponinde yükseklik saptanabilir ve bu nedenle MI teşhisi için seri ölçümler yapılması gerekir. Acil tıp hekimlerinin hastanelerindeki troponin değerlendirmesinde kullanılan testlerin duyarlılığından ve klinik karar vermek için normal değer aralıklarının farkında olmaları gerekir (7).

Miyokardiyal iskemiyi düşünmek için uygun sınır olarak üst referans seviyesinin 99 persentil üzerini baz almak gerekir. AMI tanısı için yalnızca zirve troponin değerini değil seri değişiklikleri de belirlemek önemlidir (13,62):

1. Üst referans seviyesinin 99 persentil üstündeki bir troponin değeri gerekir. Buna ek olarak, başlangıç değeri yükselirse seri artış ya da azalış için % 20' lik bir değişim gerekir.

2. 99 persentilin altında veya yakınındaki herhangi bir troponin değeri için AMI, laboratuar tarafından belirlenen başlangıç değerinin 3 standart sapma varyasyonu ile gösterilir.

3. Klinik laboratuar raporları, kardiyak troponin değerlerindeki önemli değişiklikleri belirtmelidir.

2.1.5.2. Kreatin kinaz (CK, CK-MB)

Kreatin kinaz (CK), yüksek enerjili fosfatların, adenozin trifosfat (ATP)' dan kreatine geçiş mekanizmasında görev alan bir enzimdir. CK' nın üç izoenzimi içerisinde MM, BB, MB yer alır. Kalp kasında daha fazla miktarda bulunan izoenzim CK-MB' dir. Fakat CK-MB' nin kalp kası dışındaki dokularda da bulunması kullanımını zaman içerisinde kısıtlamıştır. Zaman içerisinde kütle CK-MB' nin CK-MB' den AKS tanısında daha duyarlı olduğu saptanmıştır (63).

Öncelerde, CK-MB, miyokard iskemisinin erken tanısı için kullanılmaktaydı. Miyoglobin nispeten küçük bir molekül olduğu için, miyokard infarktüsü olan hastalarda daha hızlı bir biçimde kana salınmaktadır. CK-MB, miyokard iskemisinin saptanmasında troponinden daha az duyarlıdır ve algılanabilmesi için daha fazla doku hasarı gerekir. Kardiyak troponinlerin ortaya çıkışı ile, CK-MB, miyoglobin ve diğer tanısal biyolojik belirteçlerin önemi ve kullanımı azalmıştır. Bazı MI olgularında, infarktüs boyutunu tahmin etmek için CK-MB kullanılabilir (64–66).

2.1.6. Hematolojik parametreler

Lökositler, inflamasyon sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. Akut koroner sendrom olan hastalarda beyaz kan hücrelerinin sayısı ile koroner arter hastalığının şiddeti ve sağ kalım arasında yakından bir ilişki olduğu daha önce yapılmış çalışmalarda kanıtlanmıştır (28,67). Bununla birlikte trombositler (plateletler), nötrofiller ve makrofajlar / monositler de beyaz kan hücreleri gibi aterosklerozun oluşum sürecinde, plak oluşumu ve rüptüründe önemli bir role sahiptir. WBC, nötrofil sayısı, monosit sayısı, NLR, PLR gibi hematolojik parametrelerin AKS' da prognoz, mortalite, komplikasyonlar ve hastanede kalış süresiyle ilişkili olması bu parametrelerin ve dolayısıyla tam kan sayımının önemini göstermektedir. Tam kan sayımı günümüzde en sık bakılan kan testleri içerisinde yer almaktadır. Tam kan sayımı içerisinde yer alan bazı parametreler şunlardır:

- **Beyaz kan hücresi (WBC):** Kandaki mikrolitre başına beyaz küre sayısını gösterir.
- **Nötrofil (NEU):** Kandaki mikrolitre başına nötrofil sayısını gösterir.

- **Lenfosit (LYM):** Kandaki mikrolitre başına lenfosit sayısını gösterir.
- **Monosit (MON):** Kandaki mikrolitre başına monosit sayısını gösterir.
- **Kırmızı kan hücresi (eritrosit- RBC):** Kandaki mikrolitre başına eritrosit sayısını gösterir.
- **Hemoglobin (HGB):** Kandaki hemoglobin düzeyidir, g / dL olarak gösterilir.
- **Hematokrit (HTC):** Kandaki eritrositlerin kapladıkları hacimdir, % olarak gösterilir.
- **Ortalama eritrosit hacmi (MCV):** Ortalama eritrosit hacmini gösterir.
- **Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH):** Eritrosit içerisindeki ortalama hemoglobin miktarını gösterir.
- **Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC):** Eritrosit içerisindeki ortalama hemoglobin konsantrasyonunu gösterir.
- **Eritrosit dağılım genişliği (RDW):** Eritrositlerin boyutlarına göre dağılım yüzdesinin gösterir.
- **Trombosit (platelet- PLT):** Kandaki mikrolitre başına trombosit sayısını gösterir.
- **Ortalama trombosit hacmi (MPV):** Ortalama trombosit hacmini gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın evreni

Çalışma, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde 01.02.2017-31.07.2017 tarihleri arasında tek merkezli gerçekleştirildi.

Çalışma grubunu acil serviste akut koroner sendrom tanısı almış olan 18 yaş üstü hastalar oluşturmuştur.

Çalışma için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındı. (18.01.2017 tarih / sayı 26379996 / 17)

3.2. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri

1. 18 yaş üstü hastalar
2. Akut koroner sendrom tanısı alan hastalar

3.3. Hastaların çalışmadan çıkarılma kriterleri

1. 18 yaşın altındaki hastalar
2. Hasta bilgileri tutarsız veya eksik olan hastalar
3. Gebe ve immunsüprese olan hastalar
4. Akut koroner sendrom dışında tanı konulmuş hastalar
5. Son 1 ay içerisinde travma veya cerrahi girişim öyküsü olan hastalar
6. Akut veya kronik akciğer hastalığı olan hastalar
7. Enfeksiyon odağı olan hastalar
8. Malignitesi olan hastalar
9. Hematolojik hastalığı olan hastalar
10. Sonuçları hastane bilgisayar sisteminde eksik olan hastalar

3.4. Çalışmanın yöntemi

Çalışmaya dahil etme kriterlerine sahip ve alınmama kriterleri taşımayan, hastanemiz acil servisine belirtilen tarihler arasında başvuran 18 yaş üstü akut

koroner sendrom tanısı almış olan 330 hasta dahil edildi. Araştırmacı tarafından öncelikle hasta ve hasta yakınları çalışma hakkında bilgilendirildi. Aydınlatılmış onam formu hem sözel hem de yazılı olarak hasta ve yakınlarına sunuldu. Çalışmaya katılmak isteyenlerden onam formu alındı.

Hastaların tam kan sayımlarından elde edilen beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, platelet sayısı, hemoglobin düzeyi, nötrofil / lenfosit oranı, platelet / lenfosit oranı ve hsTroponin T, CK-MB, kreatinin değerleri hastane bilgisayarlı veri tabanı kullanılarak kayıt altına alındı. NSTEMI tanısı alan hastalarda takip troponin değerleri 3 saat arayla 2 kez daha görüldü ve kayıt altına alındı. Aynı zamanda hastaların; yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımı, ek hastalık- ilaç kullanımı, ASA kullanımı, fizik muayene bulguları, kan basıcı, nabız, Killip sınıflaması, TIMI ve GRACE risk skorları, EKG bulguları kayıt altına alındı. Hastaların hastanede kalış süreleri (gün), hastane içi mortaliteleri ve 6 aylık mortaliteleri telefonla takip edildi.

Hastaların kan analizleri hsTnT için COBAS E 601 hormon cihazıyla, tam kan sayımı için Sysmex KX-21N cihazıyla yapıldı. .

Çalışmaya gerekli kriterleri sağlayan 330 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınma / çıkarılma kriterlerine göre acil serviste AKS tanısı almış 29 hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastaların tanıları AHA / ESC kılavuzlarının kriterlerine göre konuldu. Akut koroner sendrom tanısı alan hastalar tanıları doğrultusunda NSTEMI (n=192) ve STEMI (n=138) olarak iki gruba ayrıldı (6,7,13,47). Daha önce yapılmış çalışmalarla (68–72) karşılaştırılma düzeyini arttırmak için, hastalar NLR oranlarına göre düşük, orta, yüksek olarak 3 alt gruba ayrıldı. 1. grupta NLR ≤2,5 (n=112) olan hastalar, 2. grupta NLR 2,5 - 4,7 (n=108) olan hastalar, 3. grupta isa NLR > 4,7 (n=110) olan yer aldı.

3.5. İstatistiksel analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS Statistics 16.0 for Windows programı ile gerçekleştirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları, sürekli değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler verildi. Çalışmada sürekli değişkenler için Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı. Test sonucunda OSİ değeri normallik varsayımını sağlamadığı ($p<0,05$) için bağımsız gruplarda ortanca karşılaştırmalarında nonparametrik test olan Mann

Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız frekans verilerin değerlendirilmesinde, 2x2 ve 3x2 gözlü tablolar üzerinde Ki-Kare testi uygulandı. Çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi ve Bonferoni düzeltmesi kullanıldı. Sağ kalım analizleri için ROC analizi yapıldı ve eğri altında kalan alan hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kullanıldı.

3.BULGULAR

Hastalar tanıları doğrultusunda NSTEMI (n=192) ve STEMI (n=138) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen 330 hastanın cinsiyete göre dağılımlarında 255' i (% 77,3) erkek, 75' i (% 22,7) kadındı.

Değişkenler			Tanı		Toplam
			NSTEMI	STEMI	
Cinsiyet	Erkek	Sayı	143	112	255
		Yüzde (%)	%56,1	%43,9	%100
	Kadın	Sayı	49	26	75
		Yüzde (%)	%65,3	%34,7	%100
Toplam		Sayı	192	138	330
		Yüzde (%)	%58,2	%41,8	%100
Ki-Kare testi; p=0,153					

Tablo 4.1 Cinsiyete göre tanıların dağılımı

Çalışmada, 330 hastanın 192' si (% 58,2) NSTEMI tanısı alırken, 138' i (% 41,8) STEMI tanısı aldı. 255 erkek hastanın 143' ünde (% 56,1) NSTEMI, 112' sinde (% 43,9) STEMI saptandı. 75 kadın hastanın 49' u (% 65,3) NSTEMI tanısı alırken, 26' sı (% 34,7) STEMI tanısı aldı. Cinsiyetler açısından tanılar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,153).

Değişkenler			Median	Minimum	Maximum	p
Cinsiyet	Erkek	Yaş	59	22	91	<0,001
	Kadın	Yaş	67	38	92	Mann Whitney-U
	Toplam	Yaş	61	22	92	testi

Tablo 4.2 Cinsiyetlere göre yaşın dağılımı

Çalışmada, cinsiyetler açısından yaş dağılımı arasında anlamlı fark saptandı (p<0,001). AKS görülen erkeklerde en küçük yaş 22 iken kadınlarda en küçük yaş 38 olarak bulundu. Erkekler içerisinde AKS görülen en büyük yaş 91 iken kadınlarda 92 olarak bulundu.

Değişkenler	Ortalama	Median	Minimum	Maximum	Standart Sapma
Yaş	61	61	22	92	12
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130	130	70	190	16
Kalp hızı (atım/dk)	78	75	40	198	20
cTn 1 (ng/ml)	505,7	33,7	2,6	32820,0	2153,4
cTn 2 (ng/ml)	348,2	52,4	3,0	10000,0	1018,0
cTn 3 (ng/ml)	553	103	3	6266	1042
CK-MB (ng/ml)	17,31	3,46	0,45	418,70	45,33
WBC (10^3/mL)	10,20	9,59	3,60	22,20	3,62
Nötrofil (10^3/µL)	7,23	6,31	1,90	18,04	3,44
Lenfosit (10^3/µL)	2,09	1,85	0,31	17,70	1,42
Platelet (10^3/µL)	241	237	50	516	64
Monosit (10^3/µL)	0,72	0,62	0,10	2,23	0,33
Hgb (gr/dL)	14,1	14,4	8,5	19,7	2,0
Kreatinin (mg/dl)	1,14	0,99	0,43	7,72	0,75
NLR	4,79	3,19	0,21	28,55	4,11
PLR	147,18	127,91	10,06	854,84	91,77

Tablo 4.3 Tüm gruplarda vital bulguların ve kan parametrelerinin parametrelerinin dağılımı

(Hgb hemoglobin, WBC beyaz küre sayısı, CK-MB kreatin kinaz MB izoenzimi, cTn 1, kardiyak troponin ilk ölçüm, cTn 2 ve 3 NSTEMI hastaların 3 saat arayla görülen 2. ve 3. troponin değerlerini temsil etmektedir.)

Tüm gruplar içerisinde, yaş 61±12 olarak bulundu. Sistolik kan basıncı 130±16 mmHg olarak saptandı; en yüksek 190 mmHg en düşük 70 mmHg olarak ölçüldü. Kalp hızı 78±20 atım/dk idi. En yüksek saptanan kalp hızı 198 en düşük ölçülen ise 40 atım/dk idi.

WBC sayısı tüm gruplarda 10,2±3,62 en yüksek 22,2 en düşük 3,6 10^3/mL olarak bulundu. Nötrofil sayısı 7,23±3,44 en yüksek 18,04 en düşük 1,9 10^3/µL olarak ölçüldü. Lenfosit 2,09±1,42 en yüksek 17,7 en düşük 0,31 10^3/µL idi. Monosit 0,72±0,33 en yüksek 2,23 en düşük 0,1 10^3/µL olarak saptanmıştır.

Tüm gruplarda NLR 4,79±4,11 en yüksek 28,55 en düşük 0,21 olarak bulundu. PLR 147,18±91,77 en yüksek 854,84 en düşük 10,06 olarak saptandı.

Değişkenler			Cinsiyet		Toplam
			Erkek	Kadın	
Hastane içi mortalite	Yok	Sayı	247	71	318
		Yüzde (%)	%77,7	%22,3	%100
	Var	Sayı	8	4	12
		Yüzde (%)	%66,7	%33,3	%100
Ki- Kare testi; p=0,372					

Tablo 4.4 Hastane içi mortalitelerin cinsiyetlere göre dağılımı

Tüm gruplarda hastane içi mortalite açısından cinsiyete göre dağılımda anlamlı fark saptanmadı (p=0,372). 330 hastanın 12'sinde (% 3,6) hastane içi mortalite görüldü. Ölen 12 hastanın 8'i (% 66,7) erkek, 4'ü (% 33,3) kadındı.

Değişkenler			Cinsiyet		Toplam
			Erkek	Kadın	
6 aylık mortalite	Yok	Sayı	243	67	310
		Yüzde (%)	%78,4	%21,6	%100
	Var	Sayı	12	8	20
		Yüzde (%)	%60,0	%40,0	%100
Ki- Kare testi; p=0,057					

Tablo 4.5 6 aylık mortalitenin cinsiyetlere göre dağılımı

Tüm gruplarda 6 aylık mortalite açısından cinsiyete göre dağılımda anlamlı fark saptanmadı (p=0,057). 330 hastanın 20' sinde (% 6,07) 6 ay içerisinde mortalite saptandı. Ölen 20 hastanın 12' si (% 60) erkek, 8' i (% 40) kadındı.

Değişkenler			Median	Minimum	Maximum	p
cTn 1 (ng/ml)	Hastane içi mortalite	Yok	32,7	2,6	32820,0	0,027
		Var	186,7	11,1	10000,0	
CK-MB (ng/ml)	Hastane içi mortalite	Yok	3,46	0,45	418,70	0,404
		Var	5,64	1,29	46,16	
WBC (10^3/mL)	Hastane içi mortalite	Yok	9,48	3,60	22,20	0,001
		Var	13,30	7,58	20,93	
Nötrofil (10^3/µL)	Hastane içi mortalite	Yok	6,26	1,90	18,04	0,004
		Var	9,50	5,20	17,86	
Lenfosit (10^3/µL)	Hastane içi mortalite	Yok	1,90	0,31	17,70	0,393
		Var	1,69	0,70	3,70	
Platelet (10^3/µL)	Hastane içi mortalite	Yok	237	50	516	0,919
		Var	219	138	464	
Monosit (10^3/µL)	Hastane içi mortalite	Yok	0,60	0,10	2,23	<0,001
		Var	1,27	0,49	1,97	
Hgb (gr/dL)	Hastane içi mortalite	Yok	14,5	8,9	19,7	0,007
		Var	11,6	8,5	17,7	
Kreatinin (mg/dl)	Hastane içi mortalite	Yok	0,96	0,43	5,75	<0,001
		Var	2,09	1,29	7,72	
NLR	Hastane içi mortalite	Yok	3,13	0,21	28,55	0,009
		Var	5,49	2,89	16,85	
PLR	Hastane içi mortalite	Yok	127,33	10,06	854,84	0,297
		Var	132,91	58,65	363,75	
Mann Whitney-U testi						

Tablo 4.6 Tüm gruplarda kan parametrelerinin hastane içi mortalite gruplarına göre farkları

(Hgb hemoglobin, WBC beyaz küre sayısı, CK-MB kreatin kinaz MB izoenzimi, cTn 1, kardiyak troponin ilk ölçüm değerini temsil etmektedir.)

Tüm gruplar içerisinde NLR değerleri arasında hastane içi mortalite açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı (p=0,009). WBC sayıları arasında hastane içi mortalite açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı (p=0,001). Monosit sayıları arasında hastane içi mortalite açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı (p<0,001). Nötrofil sayıları arasında hastane içi mortalite açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı (p=0,004). Kreatinin düzeyleri arasında hastane içi mortalite açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı (p<0,001). Yine hemoglobin

düzeyleri arasında hastane içi mortalite açısından yüksek seviyede anlamlı fark saptanmıştır (p=0,007). İlk bakılan troponin düzeyleri arasında hastane içi mortalite açısından anlamlı fark saptanmıştır (p=0,027).

Hastane içi mortalite açısından lenfosit düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,393). Yine PLR değerleri arasında hastane içi mortalite açısından da anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,297). Diğer değişkenlerin kendi arasında arasında hastane içi mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.6).

Değişkenler			Median	Minimum	Maximum	P*
cTn 1 (ng/ml)	6 aylık mortalite	Yok	32,0	2,6	32820,0	0,004
		Var	195,7	8,0	10000,0	
CK-MB (ng/ml)	6 aylık mortalite	Yok	3,46	0,45	418,70	0,687
		Var	3,74	1,16	46,16	
WBC (10^3/mL)	6 aylık mortalite	Yok	9,48	3,60	22,20	0,07
		Var	10,67	6,08	20,93	
Nötrofil (10^3/µL)	6 aylık mortalite	Yok	6,28	1,90	18,04	0,082
		Var	7,90	3,84	17,86	
Lenfosit (10^3/µL)	6 aylık mortalite	Yok	1,90	0,31	17,70	0,293
		Var	1,62	0,40	3,70	
Platelet (10^3/µL)	6 aylık mortalite	Yok	237	50	516	0,986
		Var	225	138	464	
Monosit (10^3/µL)	6 aylık mortalite	Yok	0,61	0,15	2,23	0,026
		Var	1,03	0,10	1,97	
Hgb (gr/dL)	6 aylık mortalite	Yok	14,5	8,9	19,7	<0,001
		Var	12,3	8,5	17,7	
Kreatinin (mg/dl)	6 aylık mortalite	Yok	0,95	0,43	5,75	<0,001
		Var	1,73	0,82	7,72	
NLR	6 aylık mortalite	Yok	3,13	0,21	28,55	0,045
		Var	4,43	1,39	22,50	
PLR	6 aylık mortalite	Yok	126,94	10,06	854,84	0,192
		Var	132,91	58,65	585,00	
*Mann Whitney-U testi						

Tablo 4.7 Tüm gruplarda kan parametrelerinin 6 aylık mortalite gruplarına göre farkları

(Hgb hemoglobin, WBC beyaz küre sayısı, CK-MB kreatin kinaz MB izoenzimi, cTn 1, kardiyak troponin ilk ölçüm değerini temsil etmektedir.)

Tüm gruplar içerisinde NLR değerleri arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptandı (p=0,045). Monosit sayıları arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptandı (p=0,026). Kreatinin düzeyleri arasında 6 aylık mortalite açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı (p<0,001). Yine hemoglobin düzeyleri arasında 6 aylık mortalite açısından yüksek seviyede anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). İlk bakılan troponin düzeyleri arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmıştır (p=0,004).

Altı aylık mortalite açısından lenfosit düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,293). Yine PLR değeri arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,297). Çalışmada tüm gruplar içerisinde hastane içi mortaliteden farklı olarak, WBC sayıları arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,07). Yine farklı olarak nötrofil sayıları arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,082). Diğer değişkenlerin kendi arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.7).

Değişkenler			Hastane içi mortalite		Toplam
			Yok	Var	
TIMI skoru	Düşük	Sayı	95	2	97
		Yüzde (%)	%97,9	%2,1	%100
	Orta	Sayı	68	1	69
		Yüzde (%)	%98,6	%1,4	%100
	Yüksek	Sayı	24	2	26
		Yüzde (%)	%92,3	%7,7	%100
Toplam		Sayı	187	5	192
		Yüzde (%)	%97,4	%2,6	%100
FisherExact test; p=0,268					

Tablo 4.8 NSTEMI hastalarında TIMI skorlarının hastane içi mortalite açısından dağılımı

NSTEMI hastalarının TIMI risk skorları hesaplandı, hastalar aldıkları puanlara göre düşük, orta, yüksek riskli olarak 3 gruba ayrıldı, fakat hastane içi mortalite açısından TIMI skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,268).

Değişkenler			6 aylık mortalite		Toplam
			Yok	Var	
TIMI skoru	Düşük	Sayı	92	5	97
		Yüzde (%)	%94,8	%5,2	%100
	Orta	Sayı	66	3	69
		Yüzde (%)	%95,7	%4,3	%100
	Yüksek	Sayı	23	3	26
		Yüzde (%)	%88,5	%11,5	%100
Toplam		Sayı	181	11	192
		Yüzde (%)	%94,3	%5,7	%100
FisherExact test; p=0,355					

Tablo 4.9 NSTEMI hastalarında TIMI skorlarının 6 aylık mortalite açısından dağılımı

Çalışmadaki NSTEMI hastalarının TIMI risk skorları hesaplandı, hastalar aldıkları puanlara göre düşük, orta, yüksek riskli olarak 3 gruba ayrıldı, fakat 6 aylık mortalite açısından TIMI skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,355).

Değişkenler			Hastane içi mortalite		Toplam
			Yok	Var	
GRACE skoru	Düşük	Sayı	97	0	97
		Yüzde (%)	%100,0	%0	%100
	Orta	Sayı	69	0	69
		Yüzde (%)	%100,0	%0	%100
	Yüksek	Sayı	21	5	26
		Yüzde (%)	%80,8	%19,2	%100
Toplam		Sayı	187	5	192
		Yüzde (%)	%97,4	%2,6	%100
FisherExact test; p<0,001					

Tablo 4.10 NSTEMI hastalarında GRACE skorlarının ile hastane içi mortalite açısından dağılımı

Çalışmadaki NSTEMI hastalarının GRACE risk skorları hesaplandı, hastalar aldıkları puanlara göre hastane içi mortalite riski açısından girdikleri puan aralığına göre düşük, orta, yüksek riskli olarak 3 gruba ayrıldı, hastane içi mortalite açısından

GRACE skorları arasında yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı (p<0,001). Bu fark 3.gruptan (yüksek) kaynaklanmaktadır.

Değişkenler			6 aylık mortalite		Toplam
			Yok	Var	
GRACE skoru	Düşük	Sayı	34	1	35
		Yüzde (%)	%97,1	%2,9	%100
	Orta	Sayı	90	0	90
		Yüzde (%)	%100,0	%0	%100
	Yüksek	Sayı	57	10	67
		Yüzde (%)	%85,1	%14,9	%100
Toplam		Sayı	181	11	192
		Yüzde (%)	%94,3	%5,7	%100
FisherExact test; p<0,001					

Tablo 4.11 NSTEMI hastalarında GRACE skorlarının ile 6 aylık mortalite açısından dağılımı

NSTEMI hastalarının GRACE risk skorları hesaplandı, hastalar aldıkları puanlara göre 6 aylık mortalite riski açısından girdikleri puan aralığına göre düşük, orta, yüksek riskli olarak 3 gruba ayrıldı, 6 aylık mortalite açısından GRACE skorları arasında yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı (p<0,001). Bu fark 3.gruptan (yüksek) kaynaklanmaktadır.

Hastalar NLR oranlarına göre düşük, orta, yüksek olarak 3 alt gruba ayrıldı. 1. grupta NLR ≤2,5 (n=112) olan hastalar, 2. grupta NLR 2,5 - 4,7 (n=108) olan hastalar, 3. grupta isa NLR > 4,7 (n=110) olan yer aldı. Gruplar düşükten yükseğe doğru NLR 1, NLR 2, NLR 3 olarak isimlendirildi.

	NLR 1 ≤2,5 (n=112)					**NLR 2** 2,5-4,7 (n=108)					**NLR 3** >4,7 (n=110)					
	Ortalama	SD	Median	Minimum	Maximum	Ortalama	SD	Median	Minimum	Maximum	Ortalama	SD	Median	Minimum	Maximum	p
Yaş	59	11	58	27	92	61	13	63	22	86	62	12	62	36	91	0,185
SKB	133	15	130	110	190	131	15	130	85	174	126	17	130	70	170	0,066
KH	78	18	75	60	165	77	22	74	49	198	79	22	75	40	192	0,439
cTn 1	117,4	323,5	16,3	2,6	2095,0	577,8	3208,0	35,1	3,0	32820,0	833,3	1873,4	65,7	3,6	10000,0	<0,001
CK-MB	6,89	16,81	2,20	0,45	115,10	16,44	47,14	3,75	0,56	418,70	28,87	59,17	7,12	0,47	300,00	<0,001
WBC	8,58	3,03	8,05	3,60	22,20	9,29	2,49	8,90	3,70	16,80	12,74	3,74	12,45	5,93	22,06	<0,001
Platelet	240	66	236	50	515	242	60	243	97	407	240	65	235	121	516	0,699
Monosit	0,75	0,32	0,70	0,20	1,89	0,69	0,29	0,60	0,30	1,60	0,70	0,38	0,60	0,10	2,23	0,090
Hgb	14,4	1,5	14,7	9,9	17,7	13,8	2,2	13,8	9,0	19,7	13,9	2,1	14,4	8,5	18,3	0,046
Kreatinin	0,96	0,26	0,91	0,50	2,05	1,16	0,73	1,00	0,43	5,01	1,29	1,02	1,02	0,46	7,72	0,002
a. Kruskal Wallis Test																

Tablo 4.12 NLR gruplarının kendi içinde vital bulgular ve kan parametreleri açısından dağılımı

(SD standart sapma, SKB sistloik kan basıncı, KH kalp hızı, Hgb hemoglobin, WBC beyaz küre sayısı, CK-MB kreatin kinaz MB izoenzimi, cTn 1, kardiyak troponin ilk ölçüm değerini temsil etmektedir.)

NLR alt grupları arasında ilk troponin değeri açısından anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Yine CK-MB açısından da anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Hemoglobin (p=0,046), WBC (p<0,001) ve kreatinin (p=0,002) değerleri açısndan NLR alt grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Buradaki Kruskal Wallis Testi sonuçlarına dair subgrup analizi Bonferoni düzeltmesi ile p<0,016 anlamlı kabul edilerek yapılmıştır. Buna göre troponin ilk bakılan değerleri, CK-MB ve WBC değerlerinin üç grupta da birbirinden farklı olduğu görüldü. Hemoglobindeki farkın NLR 1 ve 2 grupları arasındaki farktan (p=0,013) kaynaklandığı, kreatinindeki farkın ise NLR 1 ve 3 grupları arasındaki farktan (p<0,001) kaynaklandığı saptanmıştır.

NLR alt grupları arasında yaş (p=0,185), sistolik kan basıncı (p=0,066), kalp hızı (p=0,439), platelet (p=0,699), monosit sayısı (p=0,09) açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Değişkenler			Hastane içi mortalite		Toplam
			Yok	Var	
NLR alt grupları	NLR 1	Sayı	112	0	112
		Yüzde (%)	%100	%0	%100
	NLR 2	Sayı	104	4	108
		Yüzde (%)	%96,3	%3,7	%100
	NLR 3	Sayı	102	8	110
		Yüzde (%)	%92,7	%7,3	%100
Toplam		Sayı	318	12	330
		Yüzde (%)	%96,4	%3,6	%100
FisherExact test; p=0,006					

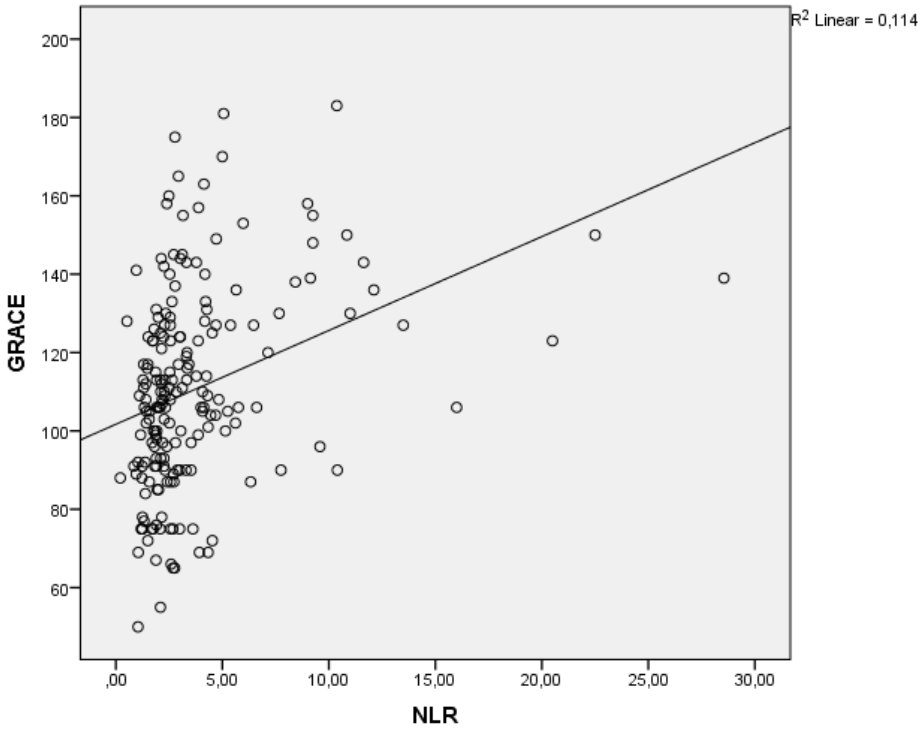
Tablo 4.13 NLR alt gruplarının hastane içi mortalite açısından dağılımı

Burada alt grup analizleri yapıldığında farkın 1. gruptan kaynaklandığı görülmüştür, alt grup analizinde grup 2-3 arasında fark saptanmamıştır (p=0,248). Yani, NLR alt grupları arasında hastane içi mortalite açısından NLR 1 ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,006), fakat NLR 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,248).

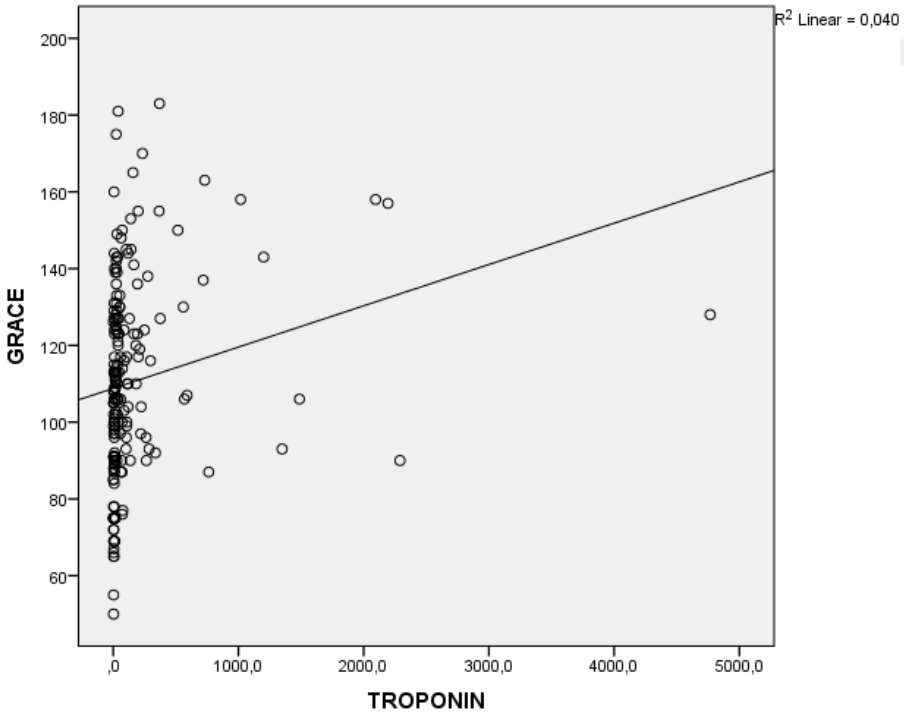
Değişkenler			6 aylık mortalite		Toplam
			Yok	Var	
NLR alt grupları	NLR 1	Sayı	109	3	112
		Yüzde (%)	%97,3	%2,7	%100
	NLR 2	Sayı	101	7	108
		Yüzde (%)	%93,5	%6,5	%100
	NLR 3	Sayı	100	10	110
		Yüzde (%)	%90,9	%9,1	%100
Toplam		Sayı	310	20	330
		Yüzde (%)	%93,9	%6,1	%100
Ki-Kare testi; p=0,131					

Tablo 4.14 NLR alt gruplarının 6 aylık mortalite açısından dağılımı

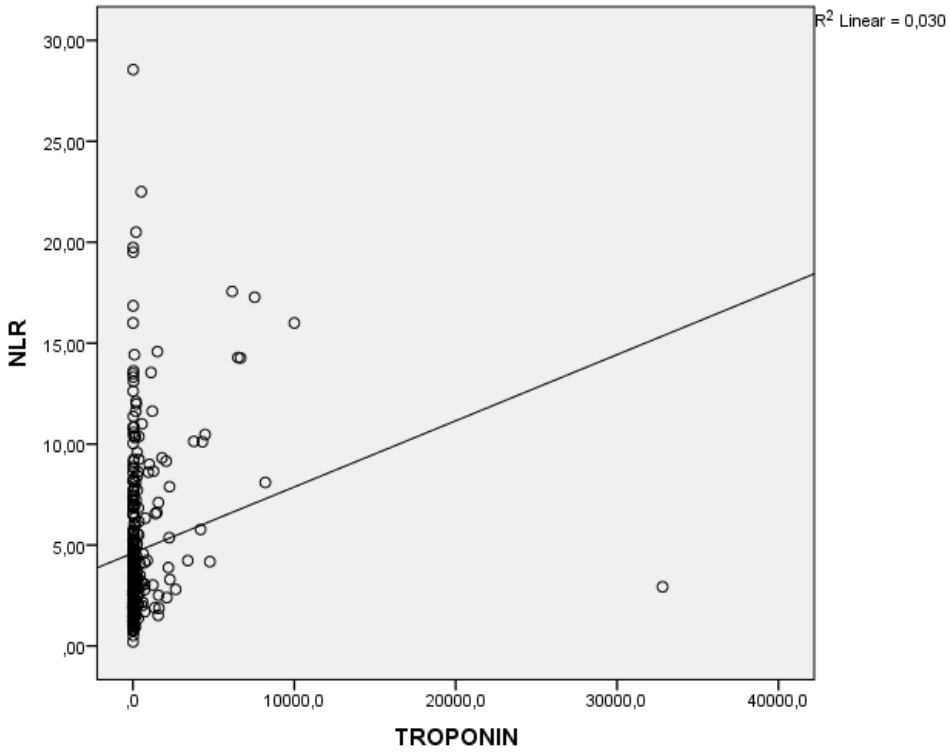
Bu çalışmada NLR alt grupları arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,131).



Şekil 4.1 GRACE risk skoru ve NLR korelasyonu



Şekil 4.2 GRACE risk skoru ve troponin korelasyonu



Şekil 4.3 NLR ve troponin korelasyonu

GRACE skoru, troponinin ilk bakılan değeri ve NLR arasında korelasyon değerlendirildi. Parametreler normal dağılıma uymadığından Spearman korelasyonu kullanıldı. Üç parametre arasında da istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon saptandı; rho değerine göre ise GRACE skoru ve troponin arasında orta derecede ($p<0,001$; rho=0,482), GRACE skoru ve NLR arasında zayıf ($p<0,001$; rho=0,393), troponin ve NLR arasında da zayıf ($p<0,001$; rho=0,348) korelasyon saptandı.

5.TARTIŞMA

Akut koroner sendromlar, dünyada ve ülkemizde tüm ölüm sebepleri içersinde en üst sırada yer almaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çok sık görülmesi nedeniyle yüksek morbidite, mortalite oranlarına sahiptir ve bundan ötürü sağlık sistemi maliyetlerine oldukça büyük bir yük getirmektedir. Bundan daha da önemlisi, koroner arter hastalığı sebebiyle tedavi görmekte olan hastalar, koroner arter hastalığının komplikasyonlarından ve uzun vadeli sonuçlarından muzdarip olmakta ve ölüm riskiyle karşı karşıya kalmaktadırlar. Akut koroner sendromlar, sahip oldukları yüksek mortalite oranları ve erken yaşta ciddi hayati fonksiyon kayıpları ortaya çıkarmaları sebebiyle acil serviste oldukça iyi teşhis ve tedavi edilmesi gereken gerçek acil durumlar içersinde yer alır. Bu çalışmada neredeyse tüm acil servislerde mevcut olan, ucuz ve hızlı sonuç veren tam kan sayımı parametrelerinin akut koroner sendromların klinik seyrinde prediktif açıdan değerli olup olmadığını prospektif olarak araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmamızdaki ilk bulgu acil serviste AKS tanısı almış olan 330 hasta içerisinde erkeklerin % 77,3 gibi yüksek bir orana sahip olmasıydı. Benzer bir bulguya Kanitz ve ark. da ulaşmış 40 yaş altı 209 AMI hastasını inceledikleri çalışmada hastaların %81'ini erkek olarak saptamışlardır (73).

Çalışmamızda, cinsiyetler açısından yaş dağılımı arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Ortalama yaş 61±12 olarak bulundu. Benzer bulgular daha önce yapılmış çalışmalarda da mevcuttur (68,74).

Üç yüz otuz hastanın 192' si (% 58,2) NSTEMI tanısı alırken, 138' i (% 41,8) STEMI tanısı aldı. Cinsiyetler açısından tanılar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,153$). Cinsiyetlere göre bakıldığında hastane içi ve 6 aylık mortalite açısından da anlamlı fark saptanmadı. Amerika Birleşik Devletleri Michigan Üniversitesi'nde 2833 AKS tanılı hastada yapılan bir çalışmada (71), 564'ü ST-segment elevasyonlu MI, 2269'u ise ST-segment elevasyonu olmayan MI tanısı almıştır, mevcut bulgularımız bu çalışmayla karşılaştırıldığında sonuçların farklı olduğu göze çarpmaktadır. Yine bu çalışmayla karşılaştırıldığında bizim bulgularımızda yer alan ortalama sistolik kan basıncında (130±16 mmHg) farklılık olduğu fakat ortalama kalp hızında (78±20 atım/dk) benzerlik olduğu dikkati çekmektedir (71).

Çalışmamızda tüm gruplarda ortalama; WBC sayısı 10,2±3,62 nötrofil sayısı 7,23±3,44 lenfosit sayısı 2,09±1,42 monosit sayısı 0,72±0,33 NLR 4,79±4,11 olarak bulundu. Bu bulgular daha önce yapılmış olan çalışmalarla benzerlik taşımaktaydı (74,75).

Lee ve ark. (76) WBC sayısındaki artışın mortalite, kalp yetmezliği ve sol ventrikül yetmezliği bulguları ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Kosuge ve ark. (77) ise artmış WBC düzeyinin anterior miyokard infarktüsünde rekanalizasyon ilişkili miyokard hasarıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Chia ve ark. (78) STEMI hastalarında PKG sonrasında kan parametrelerine bakmışlar ve artmış lökosit ve nötrofil sayılarının infarktüs boyutundaki artış ile ilişkili olduğunu ve bu sebeple kardiyak açıdan olumsuz sonuçları öngörmede WBC'nin bağımsız bir parametre olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Buna benzer bir sonucu Doğan ve ark. (35) da saptamış, AKS hastalarında infarktüsün boyutu ile lökosit değerleri ve kardiyak biyobelirteçlerin korelasyon gösterdiğini söylemişlerdir. Lökosit sayıları ve infarktüs düzeyi arasındaki ilişkiyi Chan ve ark. (79) ile Bagge ve ark. (80) çalışmalarında anlatmış ve miyokard iskemisi alanında lökositlerin hareket kabiliyetinin azaldığını, mikrovasküler geçirgenliğin azaldığını ve bu sebeple artmış lökosit sayısının infarktüsü arttırdığını ve infarktüs boyutunun artışına sebep olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise WBC sayıları (p=0,001) ve NLR değerleri (p=0,009) arasında hastane içi mortalite açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak AKS hastalarının WBC değerleri, mortalite açısından anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Mevcut literatürden farklı olarak 6 aylık mortalite açısından bakıldığında WBC sayıları arasında arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,07). Hastane içi mortaliteye benzer şekilde NLR değerleri arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmıştır (p=0,045). Horne ve ark. NLR'nin taburculuk sonrası mortaliteyi total WBC sayımından daha iyi bir şekilde öngördüğünü saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da bulgular bu çalışmayla uyumlu bulunmuştur (31).

Nötrofiller birçok etki mekanizması ile KVH'a neden olmaktadırlar. AMI'dan sonra infarkt alanına olan hücre göçünde ilk inflamatuar cevap nötrofiller tarafından verilmektedir. Nötrofil değerleri ile kardiyovasküler hadiseler arasındaki ilişkiyi araştıran, Kawaguchi ve ark. (81) tarafından yapılan bir çalışmada, nötrofil sayılarındaki yüksekliğin vasküler ateroskleroz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Maugeri ve ark. (82) ile Karabinos ve ark. (83) yaptıkları çalışmalarda nötrofil

sayıları arasında hem MI riski hem de hastane içi ölümler açısından anlamlı fark olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak nötrofil sayıları (p=0,004) arasında hastane içi mortalite açısından anlamlı fark saptanmıştır. Ancak literatürden farklı olarak nötrofil sayıları arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptamadık (p=0,082).

Lenfositler ateroasklerozun tüm basamaklarında inflamatuar yanıtı yönetmektedirler. Thomson ve ark. (84) yaptıkları çalışmada MI sırasında oluşan stresin kortizol salıımını arttırdığını ve artmış kortizolün de lenfosit değerlerini baskılayarak lenfopeniye neden olduğunu bildirmişlerdir. Thomson ve ark. (85) yaptıkları başka bir çalışmada lenfosit düşüklüğünün AMI'de erken bir belirteç olabileceğini söylemişlerdir. Dragu ve ark. (86) düşük lenfosit sayılarının AKS'da uzun dönem mortalite açısından bağımsız bir öngördürücü olabileceğini belirtmişlerdir. Azab ve ark. (87) ise NSTEMI hastalarında yaptıkları çalışmada, düşük lenfosit değerleri ile mortalite ve morbidite arasında ilişki olduğunu söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak lenfosit sayıları arasında hastane içi mortalite (p=0,393) ve 6 mortalite (p=0,293) açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

PLR değerlerinin KVH ile olan ilişkisi yapılmış çalışmalarla gösterilmiştir. Balta ve ark. (42) kardiyovasküler hadiseler ve PLR arasındaki ilişkiyi araştırmış ve artmış PLR'nin ateroskleroz süreciyle ilişkili olduğunu, aterosklerozu öngörmede tek tek trombosit ya da lenfosite göre daha anlamlı sonuçlar sağladığını ayrıca PLR'nin STEMI hastalarının tekrar MI geçirme ihtimalini, kalp yetmezliği, ciddi aritmi gibi kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Akboğa ve ark. (88) ise aterosklerozun düzeyi ile artmış PLR değeri arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Sun ve ark. (89) STEMI hastalarının klinik sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada yüksek PLR değerlerinin tekrarlayan MI, kalp yetmezliği ve artmış mortalite ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise PLR değerleri arasında hastane içi mortalite (p=0,297) ve 6 aylık mortalite (p=0,297) açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Kardiyovasküler hadiselerde monosit sayıları ile ilgili Nozawa ve ark. (90) tarafından yapılan çalışmada AKS'da monosit sayısının koroner plak progresyonunda önemli rol oynadığı ve monosit sayısının plak progresyonunu arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Afiune Neto ve ark. (91) ise MI hastalarında

monosit değerlerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve monosit sayısının MI için bağımsız bir prediktif parametre olabileceğini söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde monosit sayıları arasında hastane içi mortalite ($p<0,001$) ve 6 aylık mortalite ($p=0,026$) açısından anlamlı fark saptanmıştır.

Hemoglobin düşüklüğünde, kötü klinik sonuçlar hipoksinin miyokarda olan hasarına ve miyokardın kompanzasyonu ile ilişkilidir. Kişinin kompanzasyon kapasitesine bağlı olarak taşikardi, hipotansiyon ve hatta şok bulguları saptanabilir. Özellikle yaşlı hastalarda kompanzasyon kapasitesinin yetersiz olmasına bağlı olarak anjina, MI hatta kalp yetmezliği gelişebilir ve bunlara bağlı mortalite ortaya çıkabilir. Liu ve ark. (92) anemisi olan STEMI hastalarında hemoglobin değeri ne kadar yüksekse bir yıllık mortalitenin o kadar az olduğunu söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak hemoglobin düzeyleri arasında hastane içi mortalite ($p=0,007$) ve 6 aylık mortalite ($p<0,001$) açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptanmıştır.

NLR değerinin AKS açısından bir parametre olarak kullanılması yapılan birçok çalışmayla gösterilmeye başlanmıştır. Duffy ve ark. (72) ve Tamhane ve ark. (71) NLR değerinin artık kardiyak açıdan mortalite ve morbiditede prediktif bir değer olarak kullanılmasını önermiştir. Kardiyovasküler hadiselerde nötrofil değerlerinin arttığından, lenfosit değerlerinin ise strese bağlı artmış kortizol değerlerine bağlı olarak baskılandığından bahsedilen önceki çalışmalar bildirmekteydi. NLR de bir oran olduğu için buna bağlı olarak artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarda NLR değerlerinin arttığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Verdoia ve ark. (93) 3738 hastayı dahil ettikleri geniş bir kohort çalışmasında, kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış NLR düzeylerinin koroner lezyonların derecesi ve ciddiyeti ile anlamlı ilişkisinin olduğunu saptamışlardır. Biz de kendi çalışmamızda artmış olan NLR değerlerinin hem hastane içi mortalite ($p=0,009$) hem de 6 aylık mortalite ($p=0,045$) ile ilişkili olduğunu saptadık.

CAPTURE çalışmasında (94), ilk 72 saatlik ve 6 aylık mortalite için troponin T'nin bağımsız öngördürücü bir parametre olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak troponin T'nin ilk bakılan değerleri arasında hem hastane içi mortalite ($p=0,027$) hem de 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmıştır.

Azab ve ark. (87) çalışmasında başvuru sırasında hesaplanan GRACE skorları daha yüksek NLR gruplarında daha yüksek olarak değerlendirilmiştir ve bu artış gruplar arasında da istatiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştr. Daha önce de belirtilen ve NLR ve AKS sonuçları ile ilgili yapılmış Tamhane ve ark. (71) çalışmasında da benzer sonuçlar saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise NSTEMI hastalarının GRACE risk skorları hesaplandı, hastalar aldıkları puanlara göre hastane içi mortalite riski açısından girdikleri puan aralığına göre düşük, orta, yüksek riskli olarak 3 gruba ayrıldı, hastane içi mortalite açısından GRACE skorları arasında yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Bu fark 3. gruptan (yüksek riskli) kaynaklanmaktadır. 6 aylık mortalite açısından GRACE skorları arasında yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Bu fark da 3. gruptan (yüksek riskli) kaynaklanmaktadır. NSTEMI hastalarının TIMI risk skorları da hesaplandı, hastalar aldıkları puanlara göre düşük, orta, yüksek riskli olarak 3 gruba ayrıldı, fakat hastane içi mortalite açısından TIMI skorları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,268$). Benzer şekilde 6 aylık mortalite açısından da anlamlı fark çalışmamızda saptanmamıştır ($p=0,355$).

Hastalar NLR oranlarına göre düşük, orta, yüksek olarak 3 alt gruba ayrıldı. 1. grupta NLR ≤2,5 (n=112) olan hastalar, 2. grupta NLR 2,5 - 4,7 (n=108) olan hastalar, 3. grupta isa NLR > 4,7 (n=110) olan yer aldı. Gruplar düşükten yükseğe doğru NLR 1, NLR 2, NLR 3 olarak isimlendirildi. Tamhane ve ark. (71) tarafından yapılan çalışmada, daha yüksek NLR düzeyi saptanan hastaların troponin değerleri de anlamlı şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır. Azab ve ark. (87) tarafından yapılan başka bir çalışmada da troponin değerleri, yüksek NLR grubundaki hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. CK-MB ve troponin ile NLR grupları arasındaki istatiksel olarak anlamlı ilişkinin gösterilmesi ardından miyokard hasarının yaygınlığının saptanmasında, NLR'nin AKS'da bir risk belirteci olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde, NLR alt grupları arasında ilk troponin T değeri açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Yine CK-MB açısından da yüksek düzeyde anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Hemoglobin ($p=0,046$), WBC ($p<0,001$) ve kreatinin ($p=0,002$) değerleri açısndan NLR alt grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Buradaki Kruskal Wallis Testi sonuçlarına dair subgrup analizi Bonferoni düzeltmesi ile $p<0,016$ anlamlı kabul edilerek yapılmıştır. Buna göre troponin ilk bakılan değerleri, CK-MB ve WBC değerlerinin üç grupta da birbirinden farklı olduğu

görüldü. Hemoglobindeki farkın NLR 1 ve 2 grupları arasındaki farktan (p=0,013) kaynaklandığı, kreatinindeki farkın ise NLR 1 ve 3 grupları arasındaki farktan (p<0,001) kaynaklandığı saptanmıştır. NLR alt grupları arasında yaş (p=0,185), sistolik kan basıncı (p=0,066), kalp hızı (p=0,439), platelet (p=0,699), monosit sayısı (p=0,09) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Duffy ve ark. (72) tarafından yapılan 1046 hastanın olduğu perkütanöz girişim sonrası uzun dönem mortalite açısından NLR prediktif değerinin araştırıldığı çalışmada, NLR oranına göre hastalar bizim çalışmamızda olduğu gibi 3 gruba ayrılmış ve 3. gruptaki (yüksek) hastaların birinci ve ikinci gruptaki hastalardan daha yüksek toplam WBC sayısı ve serum kreatinin düzeylerine sahip olduğu saptanmış.

Soylu ve ark. tarafından 317 NSTEMI hastasında yapılan bir çalışmada GRACE risk skoru, yüksek NLR grubunda orta ve düşük NLR gruplarına göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca, GRACE risk skoru ve NLR anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. NLR subgruplarının analizinde, GRACE skoru sadece yüksek NLR grubuyla anlamlı korelasyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise GRACE skoru, troponinin ilk bakılan değeri ve NLR arasındaki korelasyon değerlendirildi. Parametreler normal dağılıma uymadığından Spearman korelasyonu kullanıldı. Üç parametre arasında da istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon saptandı; rho değerine göre ise GRACE skoru ve troponin arasında orta derecede (p<0,001; rho=0,482), GRACE skoru ve NLR arasında zayıf (p<0,001; rho=0,393), troponin ve NLR arasında da zayıf (p<0,001; rho=0,348) korelasyon saptandı.

NLR alt grup analizleri yapıldığında hastane içi mortalite açısından farkın 1. gruptan kaynaklandığı görülmüştür, alt grup analizinde grup 2-3 arasında fark saptanmamıştır (p=0,248). Yani, NLR alt grupları arasında hastane içi mortalite açısından NLR 1 ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,006), fakat NLR 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,248). Literatürde, Duffy ve ark. (72) tarafından yapılan 1046 hastanın olduğu perkütanöz girişim sonrası uzun dönem mortalite açısından NLR prediktif değerinin araştırıldığı çalışmada, üç NLR grubu arasında uzun dönem mortaliteleri açısından anlamlı fark saptanmış. Tamhane ve ark. (71) tarafından 2833 AKS hastasının alındığı geniş bir çalışmada hastane içi mortalite 130 olarak saptanmış. Hastalar NLR oranlarına göre çalışmamızda olduğu gibi 3 gruba ayrılmış 3. gruptaki (yüksek NLR) hastalarda 1 ve 2. gruplarla karşılaştırıldığında mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış. NLR,

hastane içi mortalite açısından önemli bir prediktör olduğu saptanmış. Benzer olarak 6 aylık mortalite açısından yüksek NLR değerine sahip hastaların artmış mortalite ile ilişkili oldukları saptanmış. Suliman ve ark. (68) tarafından yapılan 300 AKS hastasının 1, 3 ve 6 aylık motalitelerinin değerlendirildiği çalışmada ise yüksek NLR değerlerine sahip hastalarda orta ve düşük NLR gruplarına kıyasla yüksek mortalite saptanmış.

Bizim çalışmamızın NLR gruplarının hastane içi mortalite bulguları da literatürdeki diğer çalışmalara kısmen benzemektedir fakat bizim çalışmamızda NLR alt grupları arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,131) (68–72,74,87,95).

Literatürdeki daha önce yapılmış olan bu çalışmalar NLR'nin AKS'da kötü klinik sonuçları öngörmede kullanılabilir olduğunu saptamış olsa da, günümüzde NLR herhangi bir risk skorlama sistemine dahil edilmemiştir. Bu durum öncelikle hangi nötrofil sayısının (başvuru, takip, maksimum, ortalama vs.) ve bununla ilgili olarak hangi NLR değerinin kullanacağına ilişkin belirsizlikten kaynaklanmaktadır. Çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi genel olarak başvuru sırasındaki hesaplanan NLR değeri kullanılmıştır. Hastaların başvuru NLR düzeylerinin görülmesi konusunda acil servisler anahtar rol oynamaktadır. NLR değerinin risk skorlama sistemlerine dahil edilmemesinin önünde ki diğer bir 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 çalışmalara benzer olarak, düşük NLR için ≤2,5, yüksek NLR için ise >4,7 sınır değerleri kullanılmıştır. Önceki çalışmalarda (69,70,72,87) mortalite sadece NLR >4,5 olan gruplarda istatiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu sebeple NLR'nin bir prognostik skora dahil edilebilmesi için klinik olarak belirgin NLR değeri üzerine çalışmayı amaçlayan çok merkezli büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda AKS olan 330 hastanın cinsiyete göre dağılımlarında 255' i (% 77,3) erkek, 75' i (% 22,7) kadın olarak saptandı.
2. Hastaların 192' si (% 58,2) NSTEMI tanısı alırken, 138' i (% 41,8) STEMI tanısı aldı.
3. Çalışmada, cinsiyetler açısından yaş dağılımı arasında anlamlı fark saptandı.
4. Tüm gruplarda hastane içi ve 6 aylık mortalite açısından cinsiyete göre dağılımda anlamlı fark saptanmadı.
5. Tüm gruplar içerisinde NLR değerleri arasında hastane içi ve 6 aylık mortalite açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı.
6. WBC sayıları arasında hastane içi mortalite açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı. 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı.
7. Monosit sayıları arasında hastane içi ve 6 aylık mortalite açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı.
8. Nötrofil sayıları arasında hastane içi mortalite açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı. 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı.
9. Hastane içi ve 6 aylık mortalite açısından lenfosit düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
10. PLR değerleri arasında hastane içi ve 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı.
11. NSTEMI hastalarının, hastane içi ve 6 aylık mortalite açısından TIMI skorları arasında anlamlı fark saptanmadı.
12. NSTEMI hastalarının, hastane içi ve 6 aylık mortalite açısından GRACE skorları arasında anlamlı fark saptandı.
13. NLR alt grupları arasında ilk troponin T değeri, CK-MB, hemoglobin, WBC ve kreatinin açısından anlamlı fark saptanmıştır.
14. NLR alt grupları arasında hastane içi mortalite açısından NLR 1 ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır, fakat NLR 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
15. NLR alt grupları arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
16. GRACE skoru ve troponin arasında orta derecede, GRACE skoru ve NLR arasında zayıf, troponin ve NLR arasında da zayıf korelasyon saptandı.

Kısıtlılıklar

1. Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayısı kısıtlıydı.
2. Hastalar mortalite dışında klinik kötü sonuçları açısından değerlendirilmedi.
3. Hastaların ekokardiyografi ve koroner anjiografi bulguları çalışmaya dahil edilmedi.
4. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar dışlama kriterlerine sahip olan hastalar için geçerli değildir.

Öneriler

AKS sürecindeki inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olan NLR ve WBC ile miyokardiyal hasarın birer belirteçleri olan troponin T ve CK-MB arasında anlamlı fark saptanmıştır. Tüm gruplar içerisinde NLR değerleri arasında hastane içi ve 6 aylık mortalite açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı. Bu bulgular koroner arterlerdeki inflamatuvar sürecin göstergesi olan NLR'nin risk için prediktif bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Akut koroner sendrom nedeniyle acil servislerde takip edilen hastalarda ucuz ve hızlı sonuç veren tam kan sayımlarından elde edilen WBC sayısı, nötrofil sayısı, monosit sayısı, NLR gibi bazı parametreler klinik karar verme sürecinde ve hastaların prognozunu ve mortalitelerini öngörmede yardımcı olabilir.

Çalışmamızda, GRACE skoru ve NLR arasında zayıf korelasyon saptanmıştır. AKS'da bu korelasyonun NLR'nin AKS olan hastalarda bir risk belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir. NLR'nin bir prognostik skora dahil edilebilmesi için klinik olarak belirgin NLR değeri üzerine çalışmayı amaçlayan çok merkezli büyük prospektif çalışmalara ve yapılan çalışmaların sonuçlarını birlikte değerlendiren derlemelere ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. Eur Hear Network, Brussels. 2017;192.

2. Mackay J, Mensah GA. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Vol. 19, Journal of Human Hypertension. 2004. 112 p.

3. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri. 2016.

4. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydin M, Çakmak HA, et al. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansi eğilimleri. Turk Kardiyol Dern Ars. 2013;41(5):373–8.

5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. Circulation. 2016;133(4):e38–360.

6. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2017;(January):119–77.

7. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/acc guideline for the management of patients with Non-ST-Elevation acute coronary syndromes: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;64(24):e139–228.

8. Yazıcı, HU et al. Research the effect of agıng on outcomes of prımary percutaneous coronary ıntervention ın patıents wıth acute myocardial infarction. Turkish J Geriatr. 2012;15(3):255–9.

9. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: The lexicon of a new frontier. Vol. 23, Journal of the American College of Cardiology. 1994. p. 809–13.

10. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. Vol. 127, Circulation. 2013.

11. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. In: European Heart Journal. 2004. p. 1077–82.

12. Janota T. Biochemical markers in the diagnosis of myocardial infarction. Cor Vasa. 2014;56(4):1–7.

13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012;33(20):2551–67.

14. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis : The Road Ahead Review. Cell.

2001;104(4):503–16.

15. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart. 2000;83(3):361–6.

16. Libby P. Inflammation and Atherosclerosis. Circulation. 2002;105(9):1135–43.

17. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobiochemical perspective. Vol. 58, Angiology. 2007. p. 513–22.

18. Kockx MM, De Meyer GRY, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman a. G. Apoptosis and Related Proteins in Different Stages of Human Atherosclerotic Plaques. Circulation. 1998;97(23):2307–15.

19. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2001;104(3):365–72.

20. Scarborough P, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Smolina K, Mitchell C. Coronary heart disease statistics 2010 edition. Br Hear Found. 2010;21.

21. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis. 2001;156(1):1–10.

22. American Diabetes Association. 2016 American Diabetes Association (ADA) Diabetes Guidelines Summary Recommendation from NDEI. Natl Diabetes Educ Initiat. 2016;39(1):1–46.

23. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Vol. 473, Nature. 2011. p. 317–25.

24. Solomon CG, Manson JE. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. Am J Clin Nutr [Internet]. 1997;66(4 Suppl):1044S–1050S. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9322585

25. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. Vol. 43, Journal of the American College of Cardiology. 2004. p. 1731–7.

26. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. Lancet. 2004;364(9438):937–52.

27. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation. 1995;91(11):2844–50.

28. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Vol. 92, Circulation. 1995. p. 657–71.

29. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115–26.

30. 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(4):266–71.

31. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? J Am Coll Cardiol. 2005;45(10):1638–43.

32. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al. 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(10):1200–4.

33. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, Saldeen TG, Lawson D, Donnelly WH, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. Circulation [Internet]. 1989;79(3):549–56. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2537159

34. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, 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 substudy. J Am Coll Cardiol. 2002;40(10):1761–8.

35. Dogan I, Karaman K, Sonmez B, Celik S, Turker O. Relationship between serum neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. Nucl Med Commun. 2009;30(10):797–801.

36. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron H V., Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol. 2004;93(5):532–6.

37. 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(6):812–4.

38. Aghdaii N, Ferasatkish R, Mohammadzadeh Jouryabi A, Hamidi SH. Significance of preoperative total lymphocyte count as a prognostic criterion in adult cardiac surgery. Anesthesiol pain Med. 2014;4(3):e20331.

39. Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Heatta AM, Miñana G, et al. Therapeutic implications of low lymphocyte count in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Eur J Intern Med. 2009;20(8):768–74.

40. Muhmmed Suliman MAR, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, Alkindi SSA, Uwe Werner F. Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome. Arch Med Res. 2010;41(8):618–22.

41. André P, Srinivasa Prasad KS, Denis C V., He M, Papalia JM, Hynes RO, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a β3 integrin-dependent mechanism. Nat Med. 2002;8(3):247–52.

42. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and

rapid prognostic marker for cardiovascular events. Platelets. 2015;26(7):680–1.

43. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, Miyazaki S, Ogura R, Miyajima H, et al. Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. Am J Cardiol. 2007;100(1):35–40.

44. Kaya MG, Akpek M, Lam YY, Yarlioglues M, Celik T, Gunebakmaz O, et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: A prospective, multicenter study. Vol. 168, International Journal of Cardiology. 2013. p. 1154–9.

45. Elbasan Z, Gür M, Şahin DY, Kuloglu O, Icen YK, Turkoglu C, et al. Association of mean platelet volume and pre- and postinterventional flow with infarct-related artery in ST-segment elevation myocardial infarction. Angiology. 2013;64(6):440–6.

46. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, Kaya MG, Ayhan E, Turkkan C, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2011;22(3):138–44.

47. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;127(4):e362–425.

48. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, et al. Electrocardiographic Diagnosis of Evolving Acute Myocardial Infarction in the Presence of Left Bundle-Branch Block. N Engl J Med. 1996;334(8):481–7.

49. Tabas JA, Rodriguez RM, Seligman HK, Goldschlager NF. Electrocardiographic Criteria for Detecting Acute Myocardial Infarction in Patients With Left Bundle Branch Block: A Meta-analysis. Ann Emerg Med. 2008;52(4).

50. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). Am J Cardiol. 1989;64(18):1087–92.

51. Sgarbossa EB, Pinski SL, Gates KB, Wagner GS. Early electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of ventricular paced rhythm. Am J Cardiol. 1996;77(5):423–4.

52. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. Vol. 133, Circulation. 2016. 38-48 p.

53. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MI. JAMA. 2000;284(7):835.

54. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, Cairns R, Charlesworth A, Murphy SA, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: An InTIME II substudy. Lancet. 2001;358(9293):1571–5.

55. Abu-Assi E, Ferreira-González I, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Heras M, et al. "Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes?". Am Heart J. 2010;160(5):826-834-3.

56. Granger C, Goldberg R, Dabbous O, Pieper K, Eagle K, Cannon C, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med. 2003;163(19):2345–53.

57. de Lemos J a, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. JAMA. 2010;304(22):2503–12.

58. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. J Am Coll Cardiol. 2013;61(17):1753–8.

59. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, Fox KAA, López-Sendón J, Montalescot G, et al. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am Heart J. 2006;151(3):654–60.

60. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation. 2011;124(2):136–45.

61. Freda BJ, Tang WHW, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: Review and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2002;40(12):2065–71.

62. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. Vol. 31, European Heart Journal. 2010. p. 2197–204.

63. Chan KM, Ladenson JH. Increased creatine kinase MB in the absence of acute myocardial infarction. Clin Chem. 1986;32(11):2044–51.

64. Storrow AB, Lindsell CJ, Han JH, Slovis CM, Miller KF, Gibler WB, et al. Discordant Cardiac Biomarkers: Frequency and Outcomes in Emergency Department Patients With Chest Pain. Ann Emerg Med. 2006;48(6):660–5.

65. Volz KA, McGillicuddy DC, Horowitz GL, Sanchez LD. Creatine kinase-MB does not add additional benefit to a negative troponin in the evaluation of

chest pain. Am J Emerg Med. 2012;30(1):188–90.

66. Newby LK, Roe MT, Chen AY, Ohman EM, Christenson RH, Pollack C V., et al. Frequency and clinical implications of discordant creatine kinase-MB and troponin measurements in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2006;47(2):312–8.

67. Hoffman M, Blum A, Baruch R, Kaplan E, Benjamin M. Leukocytes and coronary heart disease. Vol. 172, Atherosclerosis. 2004. p. 1–6.

68. Muhmmed Suliman MAR, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, Alkindi SSA, Uwe Werner F. Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome. Arch Med Res. 2010;41(8):618–22.

69. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality in ST Segment Elevation Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2008;101(6):747–52.

70. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. Am Heart J. 2007;154(5):995–1002.

71. 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;102(6):653–7.

72. 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(7):993–6.

73. Kanitz MG, Giovannucci SJ, Jones JS, Mott M. Myocardial infarction in young adults: Risk factors and clinical features. J Emerg Med. 1996;14(2):139–45.

74. Bekler A, Erbag G, Sen H, Gazi E, Ozcan S. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome. Pakistan J Med Sci. 2015;31(1):159–63.

75. T.A. M, M.N. A. Assessment of differential leukocyte count in patients with acute coronary syndrome. J Pak Med Assoc. 2010;60(7):548–51.

76. Lee BK, Durairaj A, Mehra A, Wenby RB, Meiselman HJ, Alexy T. Hemorheological abnormalities in stable angina and acute coronary syndromes. In: Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2008. p. 43–51.

77. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Shimizu T, Takamura T, Tsukahara K, et al. Relation between white blood cell counts and myocardial reperfusion in patients with recanalized anterior acute myocardial infarction. Circ J. 2004;68(6):526–31.

78. Chia S, Nagurney JT, Brown DFM, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol. 2009;103(3):333–7.

79. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. Vol. 8, BMC Medicine. 2010.

80. Bagge U, Karlsson R. Maintenance of white blood cell margination at the passage through small venular junctions. Microvasc Res. 1980;20(1):92–5.

81. Kawaguchi H, Mori T, Kawano T, Kono S, Sasaki J, Arakawa K. Band neutrophil count and the presence and severity of coronary atherosclerosis. Am Heart J. 1996;132(1 I):9–12.

82. Maugeri N, Manfredi AA, Maseri A. Clinical and experimental evidences on the prothrombotic properties of neutrophils. Vol. 138 Suppl, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2010. p. 50–2.

83. 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;32(10):561–8.

84. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous cortisol: A regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. Clin Immunol Immunopathol. 1980;17(4):506–14.

85. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre R V., Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. Ann Intern Med. 1995;122(5):335–41.

86. Dragu R, Huri S, Zuckerman R, Suleiman M, Mutlak D, Agmon Y, et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. Atherosclerosis. 2008;196(1):405–12.

87. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol [Internet]. 2010;106(4):470–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20691303

88. Akboga MK, Canpolat U, Balci KG, Akyel A, Sen F, Yayla C, et al. Increased Platelet to Lymphocyte Ratio is Related to Slow Coronary Flow. Angiology. 2016;67(1):21–6.

89. Sun X-P, Li J, Zhu W-W, Li D-B, Chen H, Li H-W, et al. Impact of Platelet-to-Lymphocyte Ratio on Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Angiology. 2016;(45):331971665725.

90. Nozawa N, Hibi K, Endo M, Sugano T, Ebina T, Kosuge M, et al. Association Between Circulating Monocytes and Coronary Plaque Progression in Patients With Acute Myocardial Infarction. Circ J. 2010;74(7):1384–91.

91. Afiune Neto A, Mansur A de P, Avakian SD, Gomes EPSG, Ramires JAF. [Monocytosis is an independent risk marker for coronary artery disease]. Arq Bras Cardiol. 2006;86(3):240–4.

92. Liu et. al. Baseline Hemoglobin Levels Associated with One-Year Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients. 2016;656–66.

93. Verdoia M, Barbieri L, Giovine G Di, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and the Extent of Coronary Artery Disease: Results From a Large Cohort Study. Angiology. 2015;67(1):75–82.

94. 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. J Am Coll Cardiol. 2000;35(6):1535–42.

95. Soylu K, Gedikli Ö, Dagasan G, Aydin E, Aksan G, Nar G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts coronary artery lesion complexity and mortality after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Rev Port Cardiol. 2015;34(7–8):465–71.

8. EKLER

EK 1. Veri toplama formu

Acil Serviste Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Nötrofil / Lenfosit Oranı, Monosit Sayımının Değerlendirilmesi Çalışması Veri Toplama Formu

Hasta numarası: Hastanın yaşı: Cinsiyeti -E -K

Hastanın tanısı: -STEMI -NSTEMI

Ek hastalıkları: -DM -KAH -HT -HL -KBH

-Bilinen % 50' den fazla koroner arter stenozu: -Var -Yok

İlaç kullanımı: -Son 1 hafta içerisinde ASA kullanımı -Diğer

Sigara kullanımı: -Yok -Var

Fizik Muayene: -Nabız: -Kan basıncı: -Ateş: -SaO_2:

-Solunum sesleri: Pulmoner ödem: -Var -Yok -Killip:

-Ral: -Ronküs: -Ek ses:

-Kalp Sesleri: -S1 -S2 -Ek ses: -Üfürüm:

Elektrokardiyografi (EKG) bulguları:

Laboratuar sonuçları: -Troponin T hs 1: 2: 3: -CK-MB:

-WBC: -Nötrofil:

-Lenfosit: -Monosit:

-Kreatinin: -Platelet:

-NLR: -PLR:

Ekokardiyografi bulguları (varsa):

Koroner Anjiografi (KAG): -yapıldı -yapılmadı

Hastaneye başvuru tarihi:

Hastanede kalış süresi:……(Gün)

Hastane içi mortlite: -Yok -Var

Altı aylık mortalite: -Yok -Var

EK 2. Yazılı bilgilendirme ve onay formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "Acil Serviste Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Nötrofil / Lenfosit Oranı, Monosit Sayımının Değerlendirilmesi"dir.

Bu araştırmanın amacı, size(hastanıza) ait verilerin toplanıp değerlendirilmesi ile hastanızın takip ve tedavisine etkisini araştırmaktır. Bu araştırmada size (hastanıza) tam kan sayımı, kardiyak enzimler bakılacaktır. Bu araştırma hastaneden taburculuğunuza kadar devam edecektir. Bu araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 500'dür. Bu araştırma ile ilgili olarak gerekli ölçümler yapılırken uyum içinde olmak ve daha sonra arandığınızda bilgi vermek sizin sorumluluklarınızdır. Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk veya rahatsızlık yoktur; sizin için beklenen bir yarar da yoktur.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Doç. Dr. Şervan Gökhan tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05308909301 no.lu telefondan Doç. Dr. Şervan Gökhan'a başvurabilirsiniz. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan gerekleri yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeni ile sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu

koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. “Acil Serviste Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Nötrofil/ Lenfosit Oranı, Monosit Sayımının Değerlendirilmesi” isimli çalışmada benden (hastamdan) alınacak kan örneğinin bu araştırmada kullanılmasına izin veriyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: